Vet | CONSULT

WWW.ELSEVIER.COM.BR/VETCONSULT

James F. ZACHARY • M. Donald McGAVIN

BASES DA PATOLOGIA EM VETERINÁRIA

ADAPTADO À REALIDADE | BRASILEIRA

MOSBY

ELSEVIER

TRADUÇÃO DA 5ª EDIÇÃO

Table of Contents

Fibrinólise
Microcirculação, interstício e células
Distribuição de fluido e homeostasia
Distribuição anormal de fluido
Permeabilidade vascular aumentada
Pressão hidrostática intravascular aumentada
Pressão osmótica intravascular diminuída
Drenagem linfática diminuída
Hemostasia
Anticoagulante
Pró-coagulante
Reparo vascular
Pró-coagulante
Anticoagulante
Reparo vascular
Desordens da hemostasia: hemorragia e trombose
Fator I
Fator II
Fator VII
Fator X
Fator XII
Fator XI
Fator IX (hemofilia B)
Fator VIII (hemofilia A)
Doença de von willebrand
Fatores dependentes de vitamina K (II, VII, IX, X)
Pré-calicreína
Lesão endotelial

Copyright

ISBN: 978-85-352-5039-8

This edition of Pathologic Basis of Veterinary Disease, 5th edition, by James F. Zachary and M. Donald McGavin is published by arrangement with Elsevier Inc.

ISBN: 978-0-323-07533-6

Capa

Folio Design

Editoração Eletrônica

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, n° 111 – 16° andar

20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, n° 753 – 8° andar

04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente

0800 026 53 40

sac@elsevier.com.br

Nota

O conhecimento em veterinária está em permanente mudança. Os cuidados normais de segurança devem ser seguidos, mas, como as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, alterações no tratamento e terapia à base de fármacos podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são aconselhados a checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada fármaco a ser administrado, para verificar a dose recomendada, o método e

a duração da administração e as contraindicações. É responsabilidade do veterinário, com base na experiência e contando com o conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um individualmente. Nem o editor nem o autor assumem qualquer responsabilidade por eventual dano ou perda a pessoas, animais ou a propriedade originada por esta publicação.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

B316

Bases da patologia em veterinária / [editores] M. Donald McGavin, James F. Zachary ; [tradução Renata Scavone de Oliveira ... et al.]. - [2.ed.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2013.

il.

Tradução de: Pathologic basis of veterinary disease, 5th ed.

Apêndice

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-85-352-5039-8

1. Patologia veterinária. I. McGavin, M. Donald. II. Zachary, James F.

12-3163. CDD: 636.089607

CDU: 636.09

Revisão científica e tradução

Supervisão da revisão científica

Paulo César Maiorka

Professor Associado de Patologia e Medicina Veterinária Legal do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (FMVZ/USP)

Residência em Patologia Animal pela Universidade Estadual Paulista (UNESP, Botucatu)

Mestre e Doutor em Patologia Experimental e Comparada pela USP

Pós-Doc em Patologia Molecular pela IARC/Lyon, França, Bolsista da OMS

Membro da Comissão Nacional de Ensino de Medicina Veterinária do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV), 2009-atual

Revisão científica

Adriana de Siqueira (Apêndice e Índice)

Doutoranda em Patologia Experimental e Comparada pelo Departamento de Patologia da FMVZ/USP

Mestre em Patologia Experimental e Comparada pelo Departamento de Patologia da FMVZ/USP

Graduação em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Paraná (UFPR)

Adriano Tony Ramos (Caps. 2, 12 e 18)

Professor Adjunto do Curso de Medicina Veterinária da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia (EMVZ) da Universidade Federal do Tocantins (UFT)

Doutor em Medicina Veterinária pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

Mestre em Ciências pela Universidade Federal de Pelotas (UFPel)

Bruno Cogliati (Cap. 8)

Professor Doutor do Departamento de Patologia da FMVZ/USP

Pós-doutorado em Gastroenterologia Clínica e Experimental pela Faculdade de Medicina da USP

Doutorado em Ciências pela FMVZ/USP

Graduação em Medicina Veterinária pela FMVZ/USP

Dominguita Lühers Graça (Cap. 9)

PhD pela University of Cambridge, Reino Unido

Professora Titular Aposentada do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM)

Professora Voluntária do Departamento de Clínica de Pequenos Animais da UFSM

Eduardo Kenji Masuda (Cap. 17)

Diretor Técnico e Patologista Sênior do Laboratório Axys Análises – Diagnóstico Veterinário e Consultoria

Doutorado em Ciências Veterinárias (Patologia) pela UFSM

Mestrado em Ciências Veterinárias (Patologia) pela UFSM

Graduação em Medicina Veterinária pela UFPR

Fabrizio Grandi (Cap. 16)

Doutorando pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP, Botucatu)

Mestrado pelo Departamento de Patologia da FMB-UNESP, Botucatu

Residência pelo Serviço de Patologia Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade Estadual Paulista (FMVZ-UNESP, Botucatu)

Graduação pela FMVZ-USP

Fernando Yutaka Moniwa Hosomi (Caps. 1 e 19)

Especialista em Saúde do Centro de Controle de Zoonoses de São Paulo

Mestre em Patologia Veterinária pela USP

Médico Veterinário pela USP

Frederico Azevedo da Costa Pinto (Caps. 3 e 10)

Professor Doutor do Departamento de Patologia da FMVZ-USP

Post-Doctoral Fellow, The Rockefeller University, Nova York, EUA

Mestre e Doutor em Patologia Experimental e Comparada da USP

Geovanni Dantas Cassali (Cap. 6)

Professor Associado do Departamento de Patologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Coordenador do Laboratório Patologia Comparada do Departamento de Patologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da UFMG

Pesquisador do CNPq

Chefe do Departamento de Patologia Geral do ICB/UFMG

Subcoordenador do Programa de Pós-graduação em Patologia da UFMG

Doutor em Patologia pela UFMG

Mestre em Patologia pela UFMG

Kalan Bastos Violin (Caps. 4, 15 e 20)

Patologista Veterinário

Doutorando pelo programa de Tecnologia Nuclear – Materiais no IPEN-USP

Mestre em Ciências pelo Departamento de Patologia da FMVZ-USP

Médico Veterinário pela FMVZ-USP

Lilian Rose Marques de Sá (Cap. 7)

Professor Doutor do Departamento de Patologia da FMVZ-USP

Responsável pela escolaridade das disciplinas Patologia Geral e Patologia Animal do Departamento de Patologia da FMVZ-USP

Doutora em Ciências pelo Programa de Patologia Experimental e Comparada do Departamento de Patologia da FMVZ-USP

Mestre em Ciências pelo Programa de Patologia Experimental e Comparada do Departamento de Patologia da FMVZ-USP

Maristela Martins de Camargo (Cap. 5)

Professora Associada do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Pós-doutorado em Imunologia pela Howard Hughes Medical Institutes da Yale University, EUA

Doutora em Imunologia pela UFMG

Paulo César Maiorka (Cap. 14)

Rafael Fighera (Cap. 13)

Professor Adjunto do Departamento de Patologia da UFSM

Membro do Colégio Brasileiro de Patologia Animal

Doutor em Patologia Veterinária pela UFSM

Mestre em Patologia Veterinária pela UFSM

Renée Laufer Amorim (Cap. 11)

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Veterinária da FMVZ-UNESP, Botucatu

Doutor pela FMVZ-UNESP, Botucatu

Mestre pela FMVZ-UNESP, Botucatu, SP

Tradução

Aldacilene Souza da Silva (Apêndice e Índice)

Doutora em Imunologia pela USP

Mestre em Imunologia pela USP

Médica Veterinária pela FMVZ/USP
Camila Bonin Pinto (Cap. 5)
Bióloga
Mestre em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP
EZ2Translate Tecnologia e Serviços Ltda. (Caps. 1, 2 e 6 a 20)
Renata Scavone (Caps. 3 e 4**)**
Doutora em Imunologia pela USP

Colaboradores

Mark R. Ackermann, DVM, PhD, DACVP
Professor
Department of Veterinary Pathology
College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa

Inflamação e Cicatrização

Danielle L. Brown, DVM, DACVP
Staff Pathologist
WIL-Biotechnics
Hillsborough, North Carolina

Sistema Hepatobiliar e Pâncreas Exócrino

Cathy S. Carlson, DVM, PhD, DACVP
Professor
Department of Veterinary Population Medicine
College of Veterinary Medicine
University of Minnesota
St. Paul, Minnesota

Ossos, Articulações, Tendões e Ligamentos

John M. Cullen, VMD, PhD, DACVP
Professor
Department of Population Health and Pathobiology
College of Veterinary Medicine
North Carolina State University

Raleigh, North Carolina

Sistema Hepatobiliar e Pâncreas Exócrino

Robert A. Foster, BVSc, PhD, MACVSc, DACVP

Professor

Department of Pathobiology

Ontario Veterinary College

University of Guelph

Guelph, Ontario, Canada

Sistema Reprodutor da Fêmea e Glândula Mamária

Sistema Reprodutor do Macho

Michael M. Fry, DVM, MS, DACVP

Associate Professor

Department of Pathobiology

College of Veterinary Medicine

University of Tennessee

Knoxville, Tennessee

Medula Óssea, Células Sanguíneas e Sistema Linfático

Arnon Gal, DVM, MS, DACVIM (SAIM)

Anatomic Pathology Resident

Department of Pathobiology

College of Veterinary Medicine

University of Illinois

Urbana, Illinois

Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos

Howard B. Gelberg, DVM, PhD, DACVP

Professor of Pathology

Department of Biomedical Sciences

College of Veterinary Medicine
Oregon State University
Corvallis, Oregon

Sistema Alimentar, Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritonial

Pamela Eve Ginn, DVM, DACVP
Visiting Associate Professor
Department of Infectious Diseases and Pathology
College of Veterinary Medicine
University of Florida
Gainesville, Florida

O Tegumento

Ann M. Hargis, DVM, MS, DACVP
Owner
DermatoDiagnostics
Edmonds, Washington
Affi liate Associate Professor
Department of Comparative Medicine
University of Washington
School of Medicine
Seattle, Washington

O Tegumento

Donna F. Kusewitt, DVM, PhD, DACVP
Professor
Department of Molecular Carcinogenesis, Science Park Research Division
University of Texas M.D. Anderson Cancer Center
Smithville, Texas

Neoplasia e Biologia Tumoral

Krista M.D. La Perle, DVM, PhD, DACVP

Associate Professor

Director of Comparative Pathology & Mouse Phenotyping

Shared Resource

Department of Veterinary Biosciences

College of Veterinary Medicine

The Ohio State University

Columbus, Ohio

Sistema Endócrino

Alfonso López, MVZ, MSc, PhD

Professor of Pathology

Department of Pathology and Microbiology

Atlantic Veterinary College

University of Prince Edward Island

Charlottetown, Prince Edward Island, Canada

Sistema Respiratório, Mediastino e Pleuras

M. Donald McGavin, MVSc, PhD, FACVSc, DACVP

Professor Emeritus of Veterinary Pathology

Department of Pathobiology

College of Veterinary Medicine

University of Tennessee

Knoxville, Tennessee

Adaptações, Lesões e Morte Celular: Bases Morfológicas, Bioquímicas e Genéticas

Medula Óssea, Células Sanguíneas e Sistema Linfático

Músculo Esquelético

Técnicas Fotográficas em Patologia Veterinária

Lisa M. Miller, DVM, PhD, DACVP, Med

Professor

Department of Pathology and Microbiology
Atlantic Veterinary College
University of Prince Edward Island
Charlottetown, Prince Edward Island, Canada

Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos

Derek A. Mosier, DVM, PhD, DACVP
Professor
Department of Diagnostic Medicine/Pathobiology
College of Veterinary Medicine
Kansas State University
Manhattan, Kansas

Doenças Vasculares e Trombose

Ronald K. Myers, DVM, PhD, DACVP
Professor
Department of Veterinary Pathology
College of Veterinary Medicine
Iowa State University
Ames, Iowa

Adaptações, Lesões e Morte Celular: Bases Morfológicas, Bioquímicas e Genéticas

Shelley J. Newman, DVM, DVSc, DACVP
Associate Professor
Department of Pathobiology
College of Veterinary Medicine
University of Tennessee
Knoxville, Tennessee

O Sistema Urinário

Bradley L. Njaa, DVM, MVSc, DACVP

Associate Professor

Department of Veterinary Pathobiology

Center for Veterinary Health Sciences

Oklahoma State University

Stillwater, Oklahoma

Orelha e Olhos

Paul W. Snyder, DVM, PhD, DACVP

Professor of Veterinary Pathology

Comparative Pathobiology

School of Veterinary Medicine

Purdue University

West Lafayette, Indiana

Doenças da Imunidade

Beth A. Valentine, DVM, PhD, DACVP

Professor

Department of Biomedical Sciences

College of Veterinary Medicine

Oregon State University

Corvallis, Oregon

Músculo Esquelético

John F. Van Vleet, DVM, PhD, DACVP

Professor Emeritus of Veterinary Pathology

Comparative Pathobiology

School of Veterinary Medicine

Purdue University

West Lafayette, Indiana

Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos

Steven E. Weisbrode, VMD, PhD, DACVP

Professor Emeritus

Department of Veterinary Biosciences

College of Veterinary Medicine

Th e Ohio State University

Columbus, Ohio

Ossos, Articulações, Tendões e Ligamentos

Brian P. Wilcock, DVM, PhD

Senior Pathologist

Histovet Surgical Pathology

Guelph, Ontario, Canada

Professor Emeritus

Department of Pathobiology

Ontario Veterinary College

University of Guelph

Guelph, Ontario, Canada

Orelha e Olhos

James F. Zachary, DVM, PhD, DACVP

Professor of Veterinary Pathology

Department of Pathobiology

College of Veterinary Medicine

University of Illinois

Urbana, Illinois

Adaptações, Lesões e Morte Celular: Bases Morfológicas, Bioquímicas e Genéticas

Mecanismos das Infecções Microbianas

Sistema Nervoso

Apresentação

Após a empolgante aceitação da 4ª edição de *Bases da Patologia em Veterinária*, tanto nacional quanto internacionalmente, a 5ª edição mantém a mesma abordagem filosófica: explicar a patologia e suas lesões no contexto da compreensão da doença em uma sequência cronológica de eventos, sob as perspectivas morfológicas e seus mecanismos, com ênfase nas respostas celulares, teciduais e dos órgãos a lesões.

A patologia veterinária é uma disciplina dinâmica e, da publicação da edição anterior até o momento atual, ocorreram muitas abordagens novas em relação à patogenia das doenças existentes e de novas doenças ou reemergentes, muitas das quais com sérias consequências econômicas e sanitárias para animais e seres humanos. Como resultado, para atender ao crescente propósito do currículo veterinário, adicionamos a esta edição dados novos e revisados sobre animais de estimação, gado e saúde da produção animal, incluindo doenças consideradas pelo serviço de inspeção sanitária animal e vegetal do departamento de agricultura dos Estados Unidos (USDA/APHIS) e pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) como "Doenças de Animais Importados" ou "Doenças de Notificação Obrigatória à OIE", respectivamente.

Este livro não pretende ser enciclopédico; foram selecionadas doenças específicas tanto por sua importância fundamental na prática da medicina veterinária, quanto por ilustrarem um mecanismo básico. Esperamos que esta edição continue a proporcionar uma ponte entre a compreensão dos estudantes no que diz respeito aos assuntos aprendidos nas ciências básicas e a interpretação dos resultados dos exames físicos, do diagnóstico diferencial de doenças, das modalidades de exames de imagem e das estratégias terapêuticas que se apresentam durante os anos de aprendizado clínico.

Novidades desta edição

A 5ª edição de *Bases da Patologia em Veterinária* foi atualizada e reorganizada de tal forma que as doenças específicas são descritas de acordo com os principais animais domésticos afetados – cavalos, ruminantes (gado, ovelhas e cabras), porcinos, cães e gatos. Os distúrbios e doenças não exclusivos de uma única espécie estão agrupados sob o tópico intitulado "Distúrbios em Animais Domésticos". Continuamos a descrever a patogenia das doenças em seções que cobrem a estrutura, função, portas de

entrada, mecanismos de defesa e resposta a lesões, acrescentando diagramas esquemáticos e ilustrações das lesões totalmente coloridos. Nossa expectativa é que essa abordagem seja útil ao estudante (e a seus instrutores) na compreensão da patologia e das disciplinas relacionadas, como microbiologia, imunologia e doenças infecciosas. Outros acréscimos a esta edição consistem em novas seções sobre as bases genéticas das doenças, doenças auriculares e doenças dos ligamentos e dos tendões e um novo capítulo sobre mecanismos de infecções microbianas.

Conteúdo Vet CONSULT

Esta edição tem conteúdo extra e gratuito no site VetConsult (www.elsevier.com.br/vetconsult) com material aprofundado, que inclui imagens adicionais e ilustrações esquemáticas para suplementar algumas doenças e seus mecanismos discutidos no livro. Esse conteúdo complementar (disponível em inglês) está indicado nos respectivos capítulos pertinentes deste material impresso e será de grande utilidade para instrutores e alunos em sala de aula, apresentações de laboratório e revisões de conteúdo.

No intuito de evitar a adição de mais páginas e peso ao livro, as informações de valor histórico e de clínica básica podem ser obtidas no site VetConsult, no qual também se encontram instruções para a realização de uma necropsia completa e sistemática, e a obtenção adequada de amostras de sistemas de órgãos selecionados. Além disso, todas as leituras sugeridas estão disponíveis no VetConsult.

Agradecimentos

Gostaríamos de estender nossa mais profunda admiração e agradecimento a nossos colegas de vários países (verdadeiramente, um esforço internacional), que tão generosamente ofereceram seus materiais ilustrativos para esta edição. Embora as limitações de espaço nos impeçam de relacioná-los aqui, seus nomes são citados nos créditos das legendas das figuras de cada ilustração. Também manifestamos nossa mais profunda admiração à dra. Elizabeth W. Howerth, diretora do Noah's Arkive do College of Veterinary Medicine, da University of Georgia, por nos permitir a utilização das ilustrações.

Embora tenhamos utilizado materiais provenientes de muitos livros da Elsevier, gostaríamos de agradecer particularmente aos editores dos seguintes livros pela concessão de alguns de seus materiais ilustrativos:

- Vinay Kumar, Abul K. Abbas, Nelson Fausto, and Jon Aster: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*
- Abraham L. Kierszenbaum: *Histology and Cell Biology: an Introduction to Pathology*
- Lee-Ellen C. Copstead and Jacquelyn L. Banasik: *Pathophysiology: Biological and Behavioral Perspectives*
- Kathryn L. McCance and Sue E. Huether: *Pathophysiology: the Biologic Basis for Disease in Adults and Children*
- Sue E. Huether and Kathryn L. McCance: *Understanding Pathophysiology*

Gostaríamos ainda de agradecer as contribuições da equipe Elsevier: Shelly Stringer (gerente editorial), David Stein (editor de produção sênior) e Theodore G. Huff (artista médico). Também apreciamos os comentários de Penny Rudolph, editor da Elsevier. Por fim, queremos agradecer às nossas famílias – James Zachary, a suas filhas, Amanda e Briana; e Donald McGavin, a sua falecida esposa, Beverley – pelo apoio e encorajamento durante esse processo.

Não existe maior influência sobre os estudantes em sua formação veterinária que a fornecida por seus professores, inclusive patologistas veterinários, que estão dispostos a compartilhar suas experiências e conhecimentos com seus alunos. Esperamos que *Bases da Patologia em Veterinária* auxilie nesse processo, promovendo a compreensão do aluno acerca dos conceitos dos mecanismos e, talvez, também alterando o modo como os patologistas veterinários veem o ensino da patologia.

James F. Zachary

M. Donald McGavin

Seção 1
Patologia Geral

Capítulo 1

Adaptações, Lesões e Morte Celular

Bases Morfológicas, Bioquímicas e Genéticas

Ronald K. Myers, M. Donald McGavin, James F. Zachary

A simples definição de que a patologia é o “mero estudo das doenças” subestima a abrangência e as contribuições dessa disciplina à medicina moderna. O entendimento da patologia é essencial para desenvolver uma compreensão mecanicista de como a doença ocorre em uma sequência cronológica de eventos e, consequentemente, como pode ser diagnosticada, tratada e evitada.

Para os estudantes das ciências médicas, a patologia é o ramo do conhecimento que conecta o estudo da função e da estrutura normais (histologia, anatomia e fisiologia) ao estudo da clínica médica. Ela é fundamental para se entender como as várias causas de doenças, como micro-organismos infecciosos, por exemplo, interagem com os animais e resultam em condições clinicamente identificáveis.

A patologia também é uma prática profissional importante que auxilia diretamente a prática clínica. Patologistas da área diagnóstica, por exemplo, realizam exames *post mortem* (necropsias) que fornecem aos clínicos informações essenciais para o controle de surtos de doenças em rebanhos e para a melhoria da conduta de casos individuais. Patologistas cirúrgicos examinam os tecidos obtidos de animais vivos (biópsias) e fornecem diagnósticos que auxiliam os clínicos no tratamento dos animais submetidos aos seus cuidados. Patologistas toxicológicos testam e avaliam os efeitos e a segurança de drogas e substâncias químicas em animais de laboratório. Patologistas clínicos realizam exames de sangue e de outros líquidos corpóreos (p. ex., hematologia e bioquímica sérica) e analisam células (citologia) para fornecer informações detalhadas e essenciais aos clínicos. Patologistas experimentais estudam os mecanismos teciduais, celulares e moleculares de doenças humanas e animais nas áreas de biomedicina e engenharia biomédica.

A patologia é também uma ciência experimental que produz importantes contribuições para o aprofundamento de nossa compreensão sobre os mecanismos das doenças, através do uso de uma variedade enorme de técnicas científicas. Métodos avançados de biologia celular e molecular são usados para elucidar a

complexidade das respostas das células e dos animais às lesões, de forma que a compreensão mais aprofundada dos processos patológicos possa ajudar a melhorar o seu tratamento e a prevenção.

Em resumo, a patologia é, de acordo com um dicionário (*Stedman's Medical Dictionary*), "a ciência médica e a especialidade prática que diz respeito a todos os aspectos da doença, mas com especial referência à natureza básica, às causas e ao desenvolvimento das condições anormais, bem como às alterações estruturais e funcionais resultantes dos processos da doença".

Terminologia básica

Se a patologia é o estudo das doenças, o que são doenças? Uma definição de dicionário (*Dorland's Medical Dictionary*) afirma que doença é "qualquer desvio ou interrupção da estrutura ou função normal de qualquer parte, órgão ou sistema orgânico (ou uma combinação destes) do corpo, manifestada por uma série de sintomas e sinais característicos e cuja etiologia, patologia e prognóstico podem ser conhecidos ou desconhecidos". A doença não é apenas uma enfermidade, mas também inclui quaisquer mudanças da forma e da função normais (lesões), quer estejam clinicamente evidentes ou não.

Os patologistas estudam as lesões e também as suas causas (agentes etiológicos) para entender a patogênese das doenças. Patogênese é o mecanismo de desenvolvimento de uma doença, desde o seu início até suas manifestações celulares e moleculares. O entendimento da patogênese é fundamental para compreender como a doença se inicia e evolui, como essas alterações estão relacionadas aos sinais clínicos nos diferentes estágios da enfermidade e como proceder clinicamente de forma apropriada.

A relação da patologia com a medicina clínica e o uso de alguns termos básicos discutidos anteriormente, associados a alguns termos adicionais, estão ilustrados no cenário clínico seguinte.

Em um confinamento bovino, diversos novilhos e novilhas apresentam dispneia, postura curvada e depressão (sinais clínicos). O exame físico de alguns dos animais afetados revela aumento da temperatura corpórea, da pulsação e da frequência respiratória. A auscultação torácica mostra ausência de fluxo aéreo respiratório na região cranial do tórax, associada à crepitação e sibilo em outros campos pulmonares.

Um diagnóstico clínico de broncopneumonia é estabelecido. Alguns animais morrem e, então, a necropsia é realizada (exame *post mortem*). Os lobos cranioventrais dos pulmões se apresentam com coloração avermelhada-escura e

firmes, com cobertura de fibrina na superfície do órgão (lesões macroscópicas). Estabelece-se um diagnóstico macroscópico de broncopneumonia cranioventral fibrinopurulenta aguda severa. Amostras fixadas em formol são submetidas a exame microscópico (histopatologia), no qual é observada inflamação neutrofílica de vias aéreas e alvéolos com fibrina (lesões microscópicas). Um diagnóstico histológico morfológico de broncopneumonia fibrinopurulenta aguda severa é estabelecido. Amostras de pulmão fresco são coletadas para exames bacteriológicos e virológicos, identificando-se *Mannheimia haemolytica* e um herpesvírus bovino (agentes etiológicos ou causas). O diagnóstico etiológico de broncopneumonia por *Mannheimia* e o diagnóstico da febre dos transportes (ou pasteurelose pneumônica) são estabelecidos.

A patogênese desta doença pode ser explicada de maneira resumida da seguinte forma:

Vários vírus, tal como o da rinotraqueíte infecciosa, e agentes ambientais, como poeira e gases nocivos, obstruem os mecanismos de defesa do epitélio respiratório, permitindo que agentes oportunistas, como a bactéria *Mannheimia haemolytica*, colonizem e invadam os alvéolos. Os fatores de virulência da bactéria, como endotoxinas e várias exotoxinas, causam necrose e inflamação, que resultam no preenchimento de alvéolos e vias aéreas com fibrina e neutrófilos.

Embora o diagnóstico histológico da doença tenha sido estabelecido por um patologista diagnóstico, os detalhes dessa patogênese foram descobertos ao longo do tempo por pesquisadores de várias áreas, inclusive patologistas experimentais.

Tipos de diagnósticos

Observe que no cenário anterior realizaram-se vários níveis de diagnósticos. O diagnóstico é um relatório conciso ou uma conclusão acerca da natureza, da causa ou do nome de uma doença. A exatidão do diagnóstico é limitada pelas evidências (lesões) disponíveis para o estudo. O diagnóstico clínico baseia-se nos dados obtidos a partir do histórico clínico, sinais clínicos e exame físico. Frequentemente sugere apenas o sistema orgânico envolvido ou fornece uma lista de diagnósticos diferenciais. Os diagnósticos diferenciais (geralmente chamados de "*exclusões*" em clínica médica) compreendem uma lista de doenças que poderiam apresentar os indícios ou lesões do caso. O diagnóstico clínico-patológico baseia-se nas alterações observadas na bioquímica dos fluidos, na hematologia, na estrutura e na função das células coletadas do paciente vivo. O diagnóstico morfológico (ou diagnóstico da lesão) baseia-se nas alterações predominantes no(s) tecido(s) (Cap. 3 e Fig. 3-23). Pode ser macroscópico ou microscópico (histológico), e descreve a lesão quanto à

intensidade, à duração, à distribuição, à localização (órgão ou tecido) e à natureza (degenerativa, inflamatória, neoplásica). Um diagnóstico etiológico é ainda mais definitivo e identifica a causa específica da doença. O diagnóstico da doença é igualmente específico e define seu nome genérico.

Um dos objetivos de se estabelecer o diagnóstico de um caso é permitir ao clínico predizer como a doença irá evoluir ou se resolver. O prognóstico é um parecer antecipado sobre o resultado mais provável de uma condição. Se for esperado que a lesão se resolva (retorne ao normal) sem nenhum dano permanente previsto, o prognóstico é bom ou excelente. Caso o resultado seja incerto — a lesão pode se resolver ou se tornar pior em decorrência de fatores inesperados —, o prognóstico é reservado. Quando não se espera melhora do animal frente à lesão ou doença, o prognóstico é ruim. A determinação precisa do prognóstico demanda uma compreensão aprofundada da doença, principalmente de sua patogênese.

Assim como neste livro, o estudo da patologia é frequentemente dividido em duas partes básicas: patologia geral e patologia de sistemas orgânicos. A patologia geral é o estudo das respostas básicas celulares e teciduais às injúrias e lesões, sem restrição a órgãos, sistemas ou espécies animais envolvidas. Essa área da patologia é uma das mais complexas e em rápida ascensão no campo das ciências naturais, em grande parte devido à disponibilidade e à eficiência das novas técnicas de investigação. Os estudos se iniciam pela patologia geral, de forma que os estudantes obtenham uma profunda compreensão dos princípios gerais dos processos das doenças que irão enfrentar muitas vezes nos estudos das enfermidades dos sistemas orgânicos. A patologia dos sistemas orgânicos (algumas vezes chamada de patologia sistêmica ou especial) envolve o estudo do modo de resposta de cada sistema orgânico às lesões associadas às doenças específicas.

Alterações morfológicas e como elas são detectadas e avaliadas

Historicamente, o estudo e a prática da patologia se basearam nas alterações macroscópicas e microscópicas que ocorrem em células, tecidos e órgãos lesados, isto é, na morfologia das lesões. Consequentemente, a maioria dos textos de patologia tende a enfatizar a anatomia patológica. As técnicas morfológicas continuam sendo a base da patologia, mas o progresso no entendimento dos mecanismos e no diagnóstico da doença depende cada vez mais de técnicas derivadas da biologia celular e molecular.

As ferramentas básicas para o estudo e a prática da patologia iniciam-se a partir

de pensamento aberto e investigativo, capacidade de observação e técnicas *post mortem* cuidadosas e consistentes. O diagnóstico de muitas doenças pode ser estabelecido de forma precisa somente com o exame macroscópico de um corpo. A confirmação das lesões macroscópicas e a descoberta e a interpretação das alterações microscópicas geralmente envolvem a observação do tecido colocado em lâminas microscópicas. Primeiro, os tecidos são fixados (*i.e.*, preservados), normalmente em solução aquosa de formol a 10%, processados e incluídos em blocos de parafina, cortados com auxílio de um micrótomo em secções de aproximadamente 5 μm de espessura e rotineiramente corados com hematoxilina e eosina (H&E). A coloração de cortes com H&E é um procedimento tradicional da histopatologia, tanto na patologia *post mortem* quanto na cirúrgica, e a interpretação das lesões nesses casos pode conduzir ao diagnóstico final. Uma explicação simplista sobre as características do corante H&E empregado nos cortes teciduais é a seguinte: a hematoxilina cora em tons azulados os ácidos nucleicos (núcleo, ribossomos, mitocôndrias), enquanto a eosina cora em tons avermelhados ou róseos as proteínas, tais como aquelas encontradas intracelularmente (p. ex., enzimas, actina e miosina) ou proteínas extracelulares (p. ex., colágeno e matriz extracelular [MEC]).

A histopatologia também utiliza várias técnicas auxiliares. A histoquímica emprega uma série de reações químicas realizadas nos cortes teciduais. O glicogênio, por exemplo, pode ser identificado nos hepatócitos através da reação do ácido periódico de Schiff (PAS). Células suspeitas de tumores mastocitários são rotineiramente coradas com azul de toluidina (ou pelo método de Giemsa) para demonstração da presença de grânulos metacromáticos presentes nessas células.

Em laboratórios diagnósticos vem crescendo o uso da imuno-histoquímica, método no qual antígenos específicos são identificados nos tecidos através de anticorpos ligados a cromógenos. A detecção de fibras intermediárias específicas por imuno-histoquímica em tumores, por exemplo, pode diferenciar tumores malignos de musculatura estriada de outros sarcomas. Agentes infecciosos específicos, como o coronavírus, causador da peritonite infecciosa felina, também podem ser identificados através da imuno-histoquímica.

Atualmente, várias técnicas para a identificação de moléculas ou sequências genéticas são usadas, e há técnicas mais modernas em desenvolvimento. A hibridização *in situ* usa sondas de ácidos nucleicos marcadas para identificar bandas complementares de ácido desoxirribonucleico (DNA) ou ácido ribonucleico (RNA) de hospedeiros ou agentes em células ou tecidos intactos e é particularmente útil no diagnóstico e estudo de doenças virais. Essas técnicas não são tão sensíveis quanto a PCR (reação em cadeia da polimerase), na qual são amplificadas e identificadas pequenas quantidades de DNA alvo no material biológico. Pequenas quantidades de

DNA-alvo de micro-organismos, por exemplo, podem ser identificadas em tecidos, e sequências de RNA podem ser identificadas após a conversão em DNA e amplificação subsequente.

Um microscópio de luz típico pode apresentar aumento de aproximadamente 1.000 vezes, e é adequado para a rotina de histopatologia. Microscópios especializados, como os de campo escuro, contraste de fase e de fluorescência, são também utilizados com maior frequência para identificação de micro-organismos. Em âmbito diagnóstico e experimental, o microscópio eletrônico é usado para visualizar estruturas subcelulares de células e micro-organismos. A microscopia eletrônica de transmissão, realizada em cortes ultrafinos, permite a observação de estruturas ultradiminutas, menores que um nanômetro. A microscopia eletrônica de varredura permite a observação detalhada de superfícies. Microscópios eletrônicos analíticos especializados também são utilizados. E, finalmente, microdissecção e captura a *laser* permite aos patologistas isolar e capturar grupos de células semelhantes de tumores ou tecido lesado. Através do uso de microarranjos (*microarrays*) de DNA, os genes expressos por essas células podem ser identificados e caracterizados, fornecendo, assim, uma "impressão digital genética" do processo da doença, que clinicamente pode ser usada para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e avaliação de resultados. A proteômica, que compreende técnicas moleculares usadas para revelar os perfis proteicos dos genes dos tecidos e líquidos, também está sendo amplamente utilizada.

A célula normal

Componentes das células normais e suas vulnerabilidades

Os antigos patologistas Morgagni e Bichat enfatizaram a importância de órgãos e tecidos como a base das doenças. Posteriormente, Virchow focou as células individualizadas como causa primária de funções e estruturas anormais associadas às doenças. Antes que possamos interpretar as lesões das células enfermas, é essencial que entendamos a estrutura e a função celular normais. A célula pode ser visualizada, de forma simplista, como um compartimento limitado por membranas, subdividido em numerosos compartimentos menores (organelas) por membranas (Fig. 1-1). Esse vasto sistema interligado de espaços delimitados por membranas é denominado *rede citocavitária*. A função dessas organelas é basicamente determinada pelo tipo e pela quantidade de enzimas específicas associadas a cada membrana e na matriz citoplasmática.

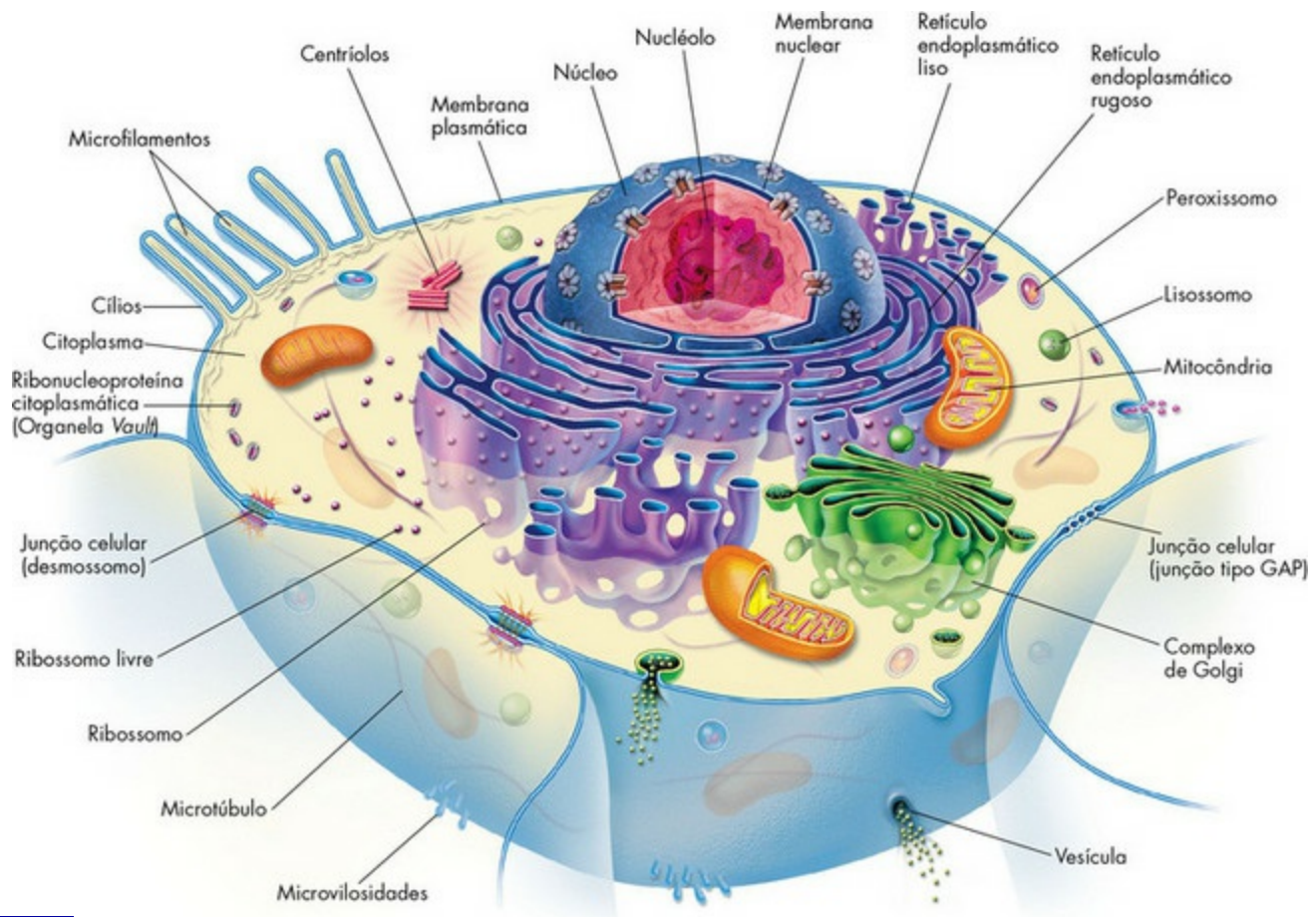



Fig. 1-1 Estrutura celular e organização das organelas, citoesqueleto e especializações de membrana.

(De McCance K, Huether S: Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children, ed 5, St Louis, 2006, Mosby.)

É essencial ter um entendimento claro da estrutura e da função dos componentes celulares normais e de como eles estão correlacionados em uma célula de funcionamento normal. As membranas celulares e organelas servem como alvo das lesões por micro-organismos, agentes ambientais nocivos e uma diversidade de doenças genéticas, metabólicas e tóxicas discutidas detalhadamente nos capítulos sobre Patologia Orgânica deste livro.

Membranas Celulares

As membranas celulares são bicamadas fosfolipídicas entremeadas por numerosas proteínas específicas (Fig. 1-2). As duas principais funções biológicas dessas membranas são (1) servir como barreiras seletivas e (2) formar uma base estrutural para enzimas e receptores que determinam a função celular. As membranas celulares formam os limites de muitas organelas e as separam do citosol.

Cadeias de carboidratos
Superfície externa da membrana
Glicolipídio
Região polar do fosfolipídio
Bicamada fosfolipídica
Superfície interna da membrana
Colesterol
Proteína
Região apolar do fosfolipídio
Glicoproteína
Proteína do canal de membrana

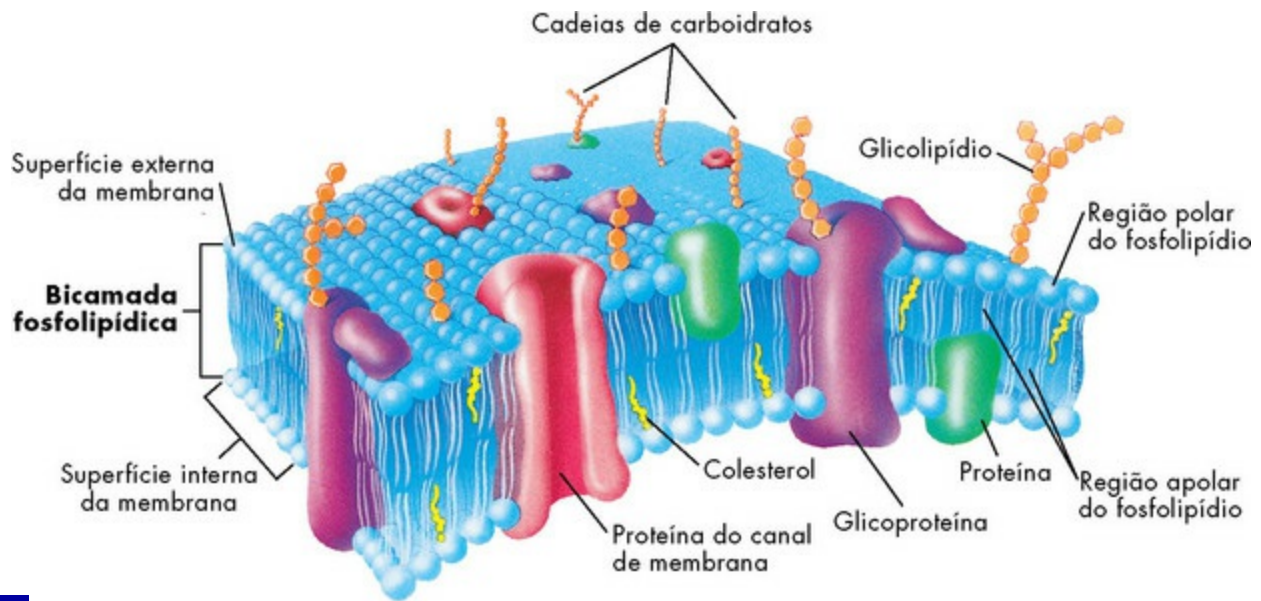



Fig. 1-2 Modelo de mosaico fluido da estrutura da membrana celular.

A bicamada lipídica fornece a estrutura básica e atua como uma barreira relativamente impermeável à maioria das moléculas hidrossolúveis.

(De McCance K, Huether S: Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children, ed 4, St Louis, 2002, Mosby.)

A membrana plasmática é o primeiro contato da célula com agentes prejudiciais. Microvilosidades e cílios são áreas especializadas da membrana plasmática, e muitas vezes são alteradas especificamente em doenças (Fig. 1-1). As membranas plasmáticas separam o meio intracelular das superfícies externas, células vizinhas ou matriz circundante. As proteínas de superfície, como a fibronectina, desempenham funções de interação célula-célula e célula-matriz extracelular. As proteínas transmembrana entremeadas nas bicamadas fosfolipídicas atuam em diversas funções estruturais, transportadoras e enzimáticas essenciais à viabilidade celular (Fig. 1-3). Essas proteínas transmembrana frequentemente são usadas por micro-organismos infecciosos para invadir ou usar os sistemas celulares durante seus ciclos de vida, iniciando, assim, um processo que muitas vezes resulta em lesão à célula hospedeira.

Canal de transporte
Enzima
Receptor da superfície celular
Marcadores da superfície celular
Adesão celular
Fixação do citoesqueleto

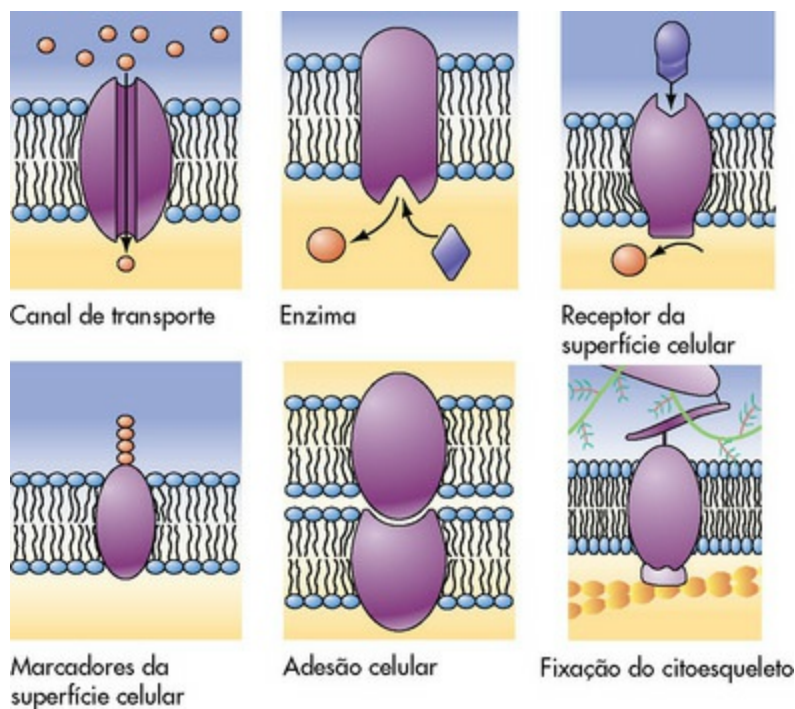



Fig. 1-3 Funções das proteínas transmembrana.

Uma variedade de funções é realizada por diferentes tipos de membranas celulares, conforme ilustrado.

(De McCance K, Huether S: Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children, ed 5, St Louis, 2006, Mosby.)

Citosol

O citosol é um gel aquoso no qual as organelas e inclusões celulares são distribuídas. Ocorrem muitas reações químicas no citosol, mediadas pelas enzimas “livres” ou complexos macromoleculares, como proteossomos. O citosol é uma rede microtrabecular altamente organizada.

Mitocôndrias

As mitocôndrias são as “centrais elétricas” das células eucariontes altamente especializadas. É nelas que ocorrem a oxidação de ácidos graxos, o ciclo do ácido cítrico e a fosforilação oxidativa.

A transferência de elétrons oriundos da citocromo-oxidase reduzida para o oxigênio molecular é o passo final e crítico, culminando nessas vias catabólicas. Os componentes estruturais mais importantes das mitocôndrias são a membrana externa, o compartimento externo, a membrana interna, o compartimento interno (matriz), a crista mitocondrial e o DNA mitocondrial. Lesões mitocondriais resultam na diminuição da produção de trifosfato de adenosina (ATP) e, se não forem controladas, ocasionam morte celular (Fig. 1-6).

Núcleo

O núcleo é a parte celular responsável pelo armazenamento e pela transmissão da informação genética (Fig. 1-1). As cadeias de DNA associadas às proteínas constituem a cromatina. Áreas de cromatina não condensada (eucromatina) são ativas na produção de RNAm para síntese proteica. A cromatina altamente condensada (heterocromatina) é inativa durante a transcrição. A membrana nuclear externa é contínua com a do retículo endoplasmático rugoso (RER).

Nucléolo

O nucléolo é uma organela básica do núcleo e é composta por RNA, cromatina associada ao nucléolo e proteínas (Fig. 1-1). Tem como função a síntese de RNAr, essencial para a síntese proteica. O nucléolo pode ser basofílico ou eosinofílico, e seu grau de evidência é um indicador subjetivo da atividade sintética celular.

Retículo Endoplasmático Rugoso

O RER é uma rede de membranas intracelulares coberta por ribossomos (Fig. 1-4). O RER é evidente nas células produtoras de grande quantidade de proteínas extracelulares (p. ex., fibroblastos reativos, hepatócitos, plasmócitos e células pancreáticas acinares). O RER é responsável pela basofilia do citoplasma devido aos numerosos ribossomos, que contêm ácido (*i. e.*, RNA).

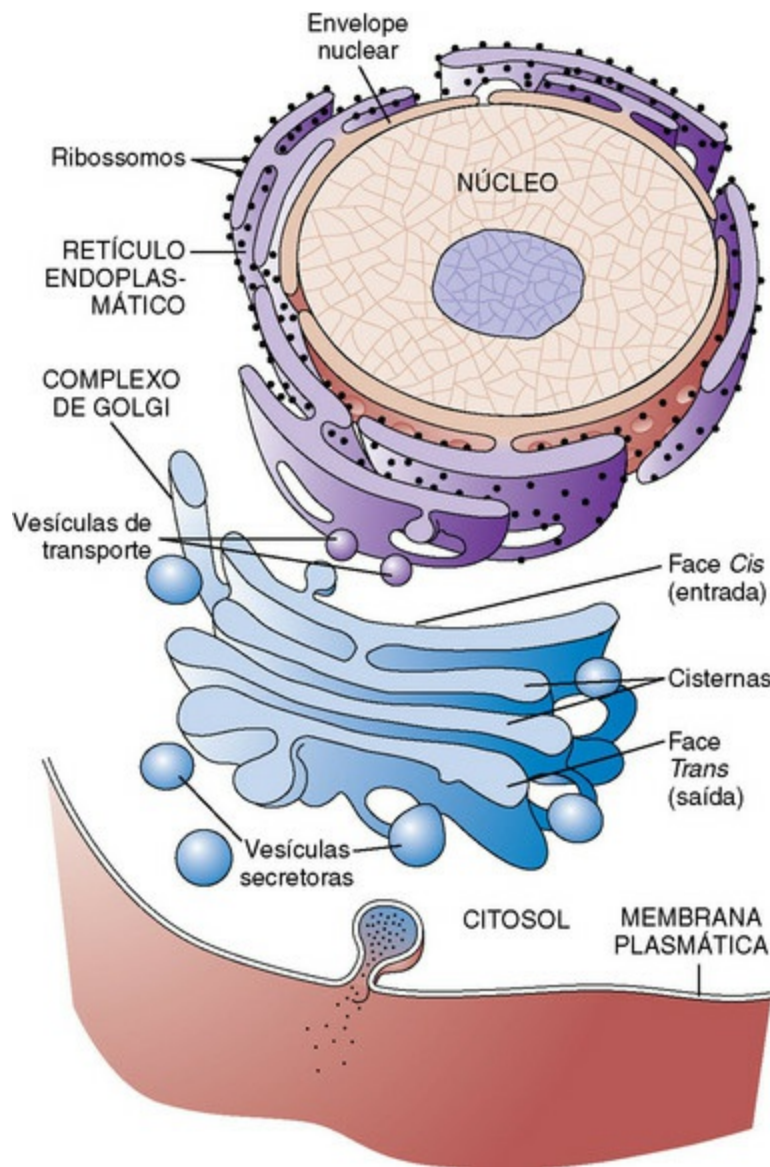



Fig. 1-4 Sistemas de membranas.

O retículo endoplasmático rugoso e o complexo de Golgi são organelas importantes na biossíntese celular de proteínas e glicoproteínas que estão inseridas na membrana celular e que são usadas dentro das células e secretadas por elas. A transcrição, a tradução, a montagem, a modificação e o envelopamento dessas moléculas ocorrem em uma sequência ordenada a partir do núcleo em direção à membrana, como mostrado. Alterações em uma ou mais dessas etapas podem resultar em lesão celular e atuar como a base patogênica de uma doença.

(De Copstead L, Banasik J: Pathophysiology, ed 4, St Louis, 2010, Mosby.)

Retículo Endoplasmático Liso

O retículo endoplasmático liso (REL) é uma forma tubular ou vesicular de membrana celular desprovida de ribossomos (Fig. 1-1). O REL é o sítio de enzimas que metabolizam esteroides, drogas, lipídios e glicogênio. Quando visto em microscopia de luz, confere ao citoplasma uma aparência pálida e discretamente vacuolizada.

Complexo de Golgi

O complexo de Golgi consiste em diversas pilhas ou sáculos achatados de membrana, vesículas e vacúolos (Fig. 1-4). Atua na síntese de proteínas complexas pela adição de moléculas de carboidratos e na produção de vesículas secretórias e lisossomos.

Lisossomos

Os lisossomos são pequenas vesículas ligadas à membrana, preenchidas por enzimas hidrolíticas essenciais para a digestão intracelular (Fig. 1-1). Eles serão discutidos por completo como componentes das células fagocíticas. Os peroxissomos são semelhantes aos lisossomos, mas também atuam no metabolismo energético.

Microfilamentos, Filamentos Intermediários e Microtúbulos

Essas estruturas são compostas por subunidades proteicas e atuam no citoesqueleto e no movimento celular (Fig. 1-5). Elas têm importante atuação nos fusos mitóticos, cílios, microvilosidades, neurônios, miócitos e células fagocíticas. Muitos tipos celulares, além de músculos, por exemplo, contêm microfilamentos de actina.

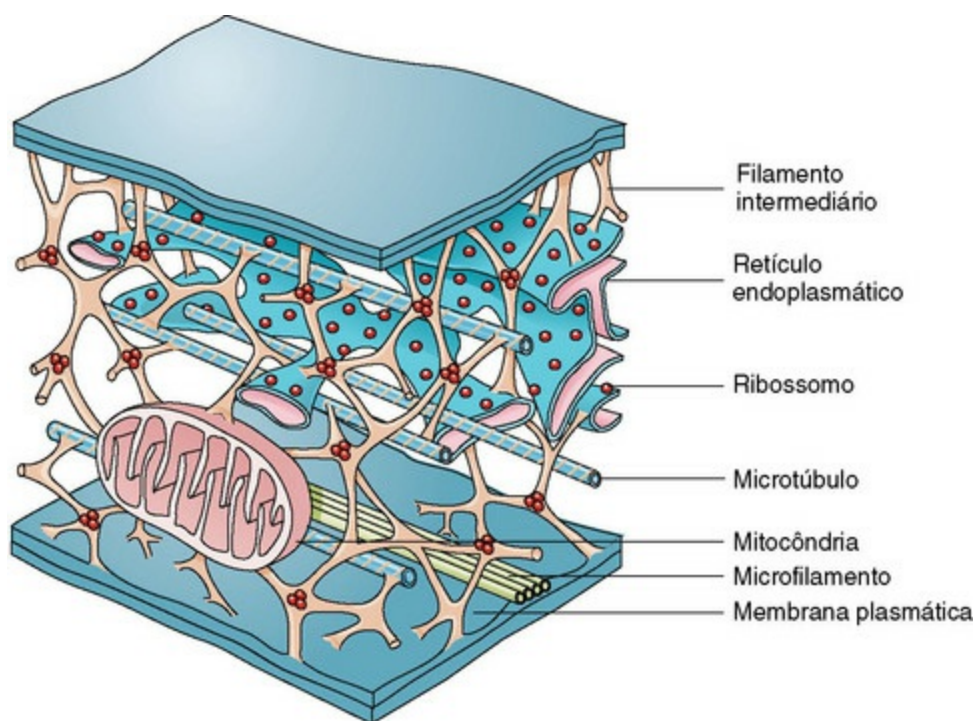



Fig. 1-5 Citoesqueleto.

A complexidade e a inter-relação entre filamentos intermediários, microtúbulos, retículo endoplasmático e outras organelas citoplasmáticas que podem estar envolvidas na patogênese das doenças.

(De McCance K, Huether S: Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children, ed 5, St Louis, 2006, Mosby.)

Os filamentos intermediários possuem aproximadamente 10 nm de diâmetro e

são importantes na forma e no movimento celular. Diferentes tipos celulares possuem diferentes filamentos intermediários; por exemplo, as citoqueratinas são encontradas em células epiteliais, a desmina em células musculares e a vimentina em células de origem mesenquimal, como os fibroblastos. Os filamentos intermediários podem ser marcadores úteis na classificação de neoplasias indiferenciadas.

Inclusões Celulares

As inclusões compreendem grânulos de glicogênio, vacúolos proteináceos, debris lipídicos, hemossiderina, partículas virais e grânulos de cálcio (discutidos com mais detalhes posteriormente, neste capítulo). Alguns deles são normais, enquanto outros são resultantes de lesão tecidual e serão discutidos posteriormente, neste capítulo, na seção sobre acúmulos intracelulares e extracelulares.

Matriz Extracelular

Embora não faça parte da célula propriamente dita, a MEC e sua integridade influenciam na saúde e na função celular (consulte o Cap. 3 mais adiante e as Figs. Web 3-23 e 3-24 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A MEC engloba membranas basais e matrizes intersticiais compostas por vários colágenos, proteoglicanos e glicoproteínas adesivas, dentre uma variedade de moléculas que interagem com as células através das diversas moléculas de integrina. A integridade da membrana basal, por exemplo, é essencial para a própria estrutura e funcionamento das células epiteliais. Outros componentes da MEC influenciam no crescimento e na diferenciação celular.

Causas de lesão celular

As causas de lesão celular são numerosas e podem ser classificadas de várias maneiras. Algumas causas, como traumatismo físico, viroses e toxinas, são claramente extrínsecas, enquanto outras, como mutações genéticas espontâneas, são intrínsecas. Outras, como desequilíbrio na carga de trabalho, alterações nutricionais e disfunções imunológicas, podem ter componentes de mecanismos extrínsecos e intrínsecos. Os mecanismos gerais da lesão incluem depleção de ATP (frequentemente causado por hipóxia), lesão de membrana (como resultado de inúmeras causas, incluindo radicais livres derivados de oxigênio), distúrbios do metabolismo celular e lesões genéticas (Fig. 1-6).

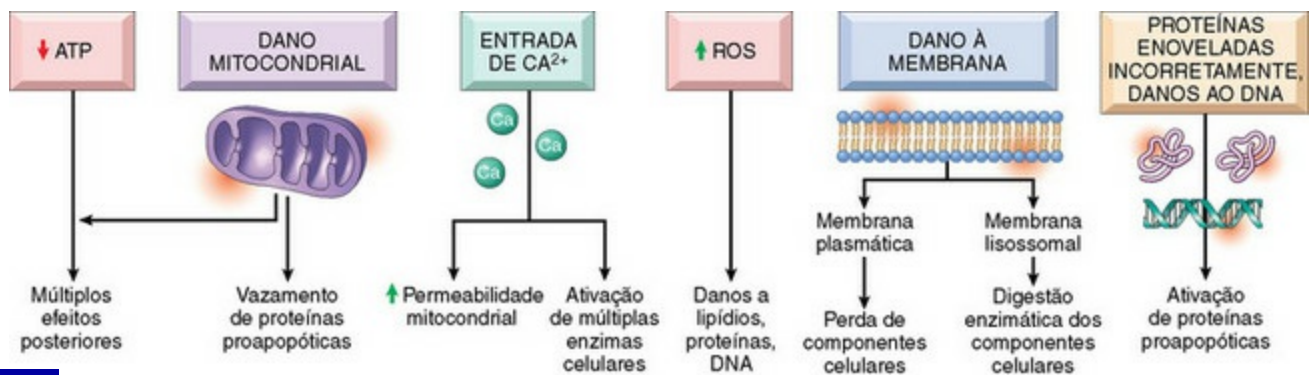



Fig. 1-6 Locais de danos celulares e bioquímicos na lesão celular.
ATP, trifosfato de adenosina; *ROS*, espécies reativas de oxigênio.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

A compreensão de uma doença começa com a compreensão da célula. Até o século XIX, a teoria dominante sobre doenças nas sociedades ocidentais foi a patologia humoral, enquanto a doença era atribuída à má distribuição dos líquidos corporais (ou "humores"). Em meados deste século, Rudolph Virchow, patologista alemão considerado o fundador da patologia moderna, redefiniu a patologia e a ciência médica com a ideia de que o corpo era uma organização de células, cada uma com uma função específica. Ele ensinava que as doenças eram resultantes de lesões ou disfunções de populações celulares específicas. O rápido e recente progresso nas ciências médicas deve-se ao grande alcance da ênfase original de Virchow na patologia celular e, mais recentemente, na patologia molecular.

As células podem ser lesadas por um grande número de causas (agentes etiológicos). Felizmente, os tipos de resposta celular à lesão não são muitos. As respostas às lesões dependem de muitos fatores, como tipo de agente, extensão e duração da lesão, e o tipo celular afetado. As células dos túbulos renais, na ausência de suprimento sanguíneo adequado, por exemplo, podem manifestar somente tumefação celular, caso o oxigênio seja rapidamente restaurado. A perda prolongada de suprimento sanguíneo adequado (isquemia) pode levar à morte celular. Uma redução subletal do suprimento sanguíneo pode resultar em adaptações na célula através da diminuição de suas taxas metabólicas, podendo levar à recuperação ou, se a adaptação for inadequada, eventualmente à morte.

As células respondem aos estímulos e fatores estressantes de várias formas, visando manter a homeostase. A lesão celular acontece quando a célula não consegue manter um estado estável. Alguns tipos de lesão celular, como a tumefação celular, podem ser reversíveis se a extensão e a duração da lesão não forem excessivas. Mas, se a lesão exceder certos limites, a célula morre e ocorrem alterações irreversíveis. Nem toda lesão celular resulta em morte da célula. A lesão celular pode ser subletal e

resultar em vários tipos de degenerações celulares ou acúmulos e/ou adaptações celulares ante a lesão. Em suma, as células e tecidos respondem às lesões (estresse) de três formas: (1) adaptação, (2) degeneração ou acúmulos intra e extracelulares e (3) morte (Fig. 1-7).

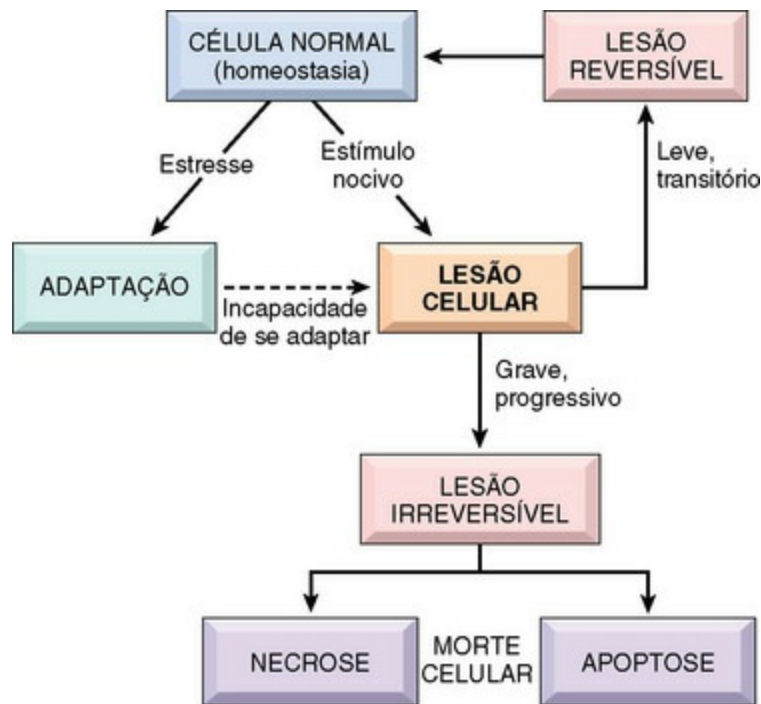



Fig. 1-7 Estágios da reposta celular ao estresse e ao estímulo nocivo.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Sob o ponto de vista patológico, a lesão celular reversível ocorre quando a célula consegue se adaptar ou se recuperar e, então, retornar à função normal ou próxima do normal. A lesão celular irreversível resulta na morte celular. Essa distinção parece ser clara, mas o ponto no qual as células transitam de uma lesão reversível para uma irreversível (*i. e.*, "o ponto onde não há retorno") foi o maior desafio da pesquisa de poucas décadas passadas, e permanece ainda hoje (Fig. 1-8). As alterações provocadas pelas lesões celulares reversíveis e irreversíveis serão discutidas mais detalhadamente nas seções subsequentes. Entretanto, de forma resumida, as alterações citomorfológicas características da lesão celular irreversível incluem:

- Lesão da membrana plasmática
- Influxo de cálcio na célula
- Tumefação e vacuolização mitocondrial
- Densidades amorfas (possivelmente cálcio) nas mitocôndrias
- Tumefação lisossomal

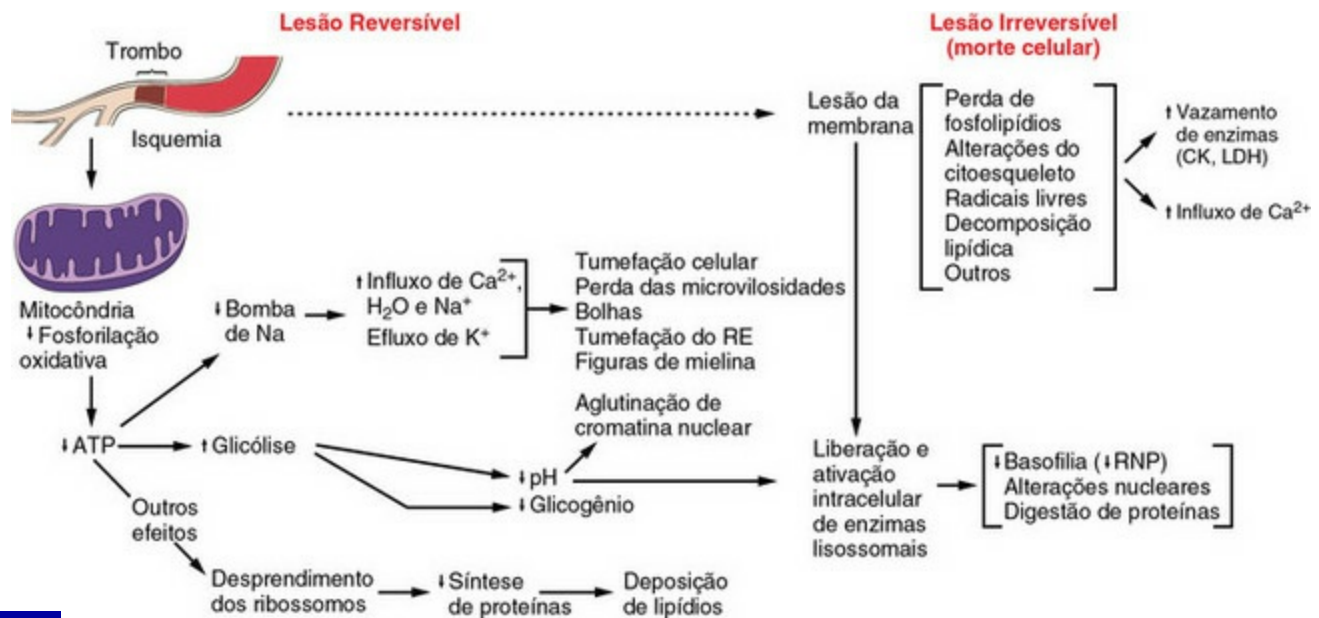



Fig. 1-8 Sequência postulada de eventos em lesões celulares isquêmicas reversíveis e irreversíveis. Note que apesar de os níveis reduzidos de fosforilação oxidativa e de trifosfato de adenosina (ATP) apresentarem um papel central, a isquemia pode causar dano direto à membrana. *RE*, Retículo endoplasmático; *CK*, creatina quinase; *LDH*, lactato desidrogenase; *RNP*, ribonucleoproteína.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

As causas de lesões celulares reversíveis e irreversíveis que resultam em morte celular, adaptação celular e degeneração e acúmulos celulares serão discutidas agora.

Deficiência de oxigênio

A hipóxia é uma das causas mais comuns e importantes de lesão e morte celular (Fig. 1-8). Hipóxia é a redução parcial nas concentrações de O_2 fornecidas às células e tecidos; a redução completa denomina-se anóxia. O oxigênio é criticamente importante para a fosforilação oxidativa, principalmente nas células altamente especializadas, como neurônios, hepatócitos, miócitos cardíacos e células dos túbulos renais. A hipóxia pode ser consequência de uma oxigenação inadequada do sangue como resultado de insuficiência cardíaca ou respiratória, perda ou redução da perfusão sanguínea (isquemia), redução no transporte de O_2 no sangue (p. ex., anemia ou intoxicação por monóxido de carbono) e bloqueio das enzimas respiratórias celulares (intoxicação por cianeto).

Agentes físicos

Traumatismos, calor ou frio extremo, radiação e energia elétrica podem lesar severamente as células. Os traumas podem causar ruptura direta e morte de um grande número de células, ou podem prejudicar o suprimento sanguíneo às células. O

frio extremo prejudica o fluxo sanguíneo, e os cristais de gelo intracelulares levam à ruptura de membranas celulares. O calor extremo desnatura enzimas celulares essenciais e outras proteínas. Calor excessivo pode aumentar a velocidade das reações metabólicas de tal forma que substratos, água e pH alcancem níveis letais. A eletricidade gera calor intenso assim que passa pelo tecido. Também altera a condução de nervos e músculos. A radiação ionizante causa ionização da água celular com produção de "radicais livres" altamente reativos que lesionam os componentes celulares. Muitas formas de radiação podem danificar o material genético, resultando na morte de células reprodutivas por apoptose, defeitos genéticos e neoplasias.

Agentes infecciosos

Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios que redirecionam sistemas enzimáticos nas células hospedeiras para a síntese de proteínas virais e materiais genéticos, em detrimento das células hospedeiras. As alterações celulares induzidas por agentes virais variam de danos pequenos à morte celular ou transformação neoplásica. As lesões devidas a infecções bacterianas são variadas e podem resultar da ação de toxinas potentes em células hospedeiras específicas (infecções clostridianas, infecção enterotoxigênica por *Escherichia coli*) ou de uma resposta inflamatória exuberante ou inefetiva frente a uma replicação bacteriana tecidual descontrolada. Algumas bactérias, como a *Lawsonia intracellularis*, podem resultar em excessiva replicação das células epiteliais intestinais.

Os agentes micóticos resistem à destruição por parte do organismo, podendo conduzir a uma doença inflamatória crônica e progressiva, associada à perda de tecidos normais do hospedeiro. Os protozoários replicam-se em células hospedeiras específicas, resultando, na maioria das vezes, em destruição das células infectadas. Os parasitas metazoários causam inflamação, destruição tecidual e usam os nutrientes do hospedeiro.

Desequilíbrios e deficiências nutricionais

As deficiências dietéticas de proteínas e calorias são observadas esporadicamente em animais e humanos (conhecidas como kwashiorkor). Essas deficiências exigem adaptação metabólica por grandes populações de células. A lipólise, o catabolismo de proteína muscular e a glicogenólise possibilitam um período curto de sobrevivência. O excesso de calorias, visto em muitos animais de estimação e pessoas de classe social rica, implica doença cardiovascular e outras doenças graves. O desequilíbrio vitamínico e mineral é comum devido aos erros de formulação de rações e à

hipersuplementação por proprietários bem intencionados.

Anormalidades genéticas

Um aparato genético normal é essencial para a homeostase celular. Independentemente de suas origens, as mutações podem não causar doenças, podem privar a célula de proteínas (enzimas) importantes para a função normal, podem resultar em neoplasias ou podem ser incompatíveis com a sobrevivência celular. Alguns exemplos de doenças genéticas são os defeitos nos fatores de coagulação (hemofilia), as doenças de acúmulo lisossomal (manosidoses), a imunodeficiência combinada de potros árabes e os defeitos da síntese de colágeno (dermatosparaxis). Além de causar doenças evidentes, alguns genótipos levam o hospedeiro a ser mais propenso a certos tipos de doença extrínseca ou intrínseca, uma condição frequentemente denominada *predisposição genética*.

Desequilíbrio da carga de trabalho

As células que trabalham excessivamente podem se adaptar à demanda ou eventualmente entrar em exaustão e morrer. De modo inverso, as células que não são estimuladas ao trabalho podem diminuir de tamanho e definhar. Um exemplo é a forma como os tecidos endócrinos reagem à presença ou ausência de hormônios tróficos específicos. As fibras musculares privadas de atividade ou de suprimento nervoso atrofiam-se e, por fim, desaparecem, deixando um estroma fibroso.

Substâncias químicas, drogas e toxinas

As substâncias químicas, drogas e toxinas influenciam as células através de vários mecanismos. As drogas produzem seus efeitos terapêuticos pela modificação da função (e morfologia) de populações celulares específicas. A maioria das drogas faz com que as células se adaptem dentro de limites toleráveis de homeostasia. Substâncias químicas, incluindo drogas e toxinas, podem bloquear ou estimular os receptores de membrana celular, alterar os sistemas enzimáticos específicos, produzir radicais livres tóxicos, alterar a permeabilidade celular, danificar cromossomos, modificar vias metabólicas e destruir componentes celulares estruturais.

Disfunção imunológica

O sistema imune pode falhar na resposta a agentes infecciosos e a outros antígenos como resultado de defeitos congênitos ou adquiridos do tecido linfoide e seus

produtos (Cap. 5). Exemplos de defeitos congênitos incluem a aplasia do timo de camundongos *nude* e a imunodeficiência combinada dos potros árabes. Os animais afetados podem morrer ainda jovens, em decorrência de infecção por micro-organismos oportunistas. A doença da imunodeficiência adquirida pode ser transitória e resultar de lesão de tecido linfoide por infecção viral, substâncias químicas e drogas.

A resposta imune dirigida a antígenos exógenos (organismos patogênicos) é normalmente benéfica ao hospedeiro, mas, às vezes, a resposta é direcionada de forma errada, indo contra os antígenos das células hospedeiras. Esse grande grupo de doenças é denominado *doenças autoimunes*. Uma resposta inapropriada ou exacerbada a certos antígenos resulta em doença imunológica denominada *hipersensibilidade (alergia)*. Alguns exemplos são a anafilaxia, a asma felina e a dermatite alérgica à picada de pulga. A atividade do sistema imune é muito amplificada por seus efeitos no complemento sérico e na inflamação. Essas reações frequentemente causam lesões graves nos rins, pele e articulações.

Envelhecimento

A capacidade diminuída das células e tecidos senescentes em desempenhar suas funções normais não pode ser contestada. Alguns podem argumentar que o envelhecimento é simplesmente o somatório das lesões ao longo da vida, impostas por substâncias químicas, agentes infecciosos, desequilíbrio de trabalho ou má nutrição. Usamos a categoria envelhecimento para aquelas lesões comumente encontradas em animais idosos, lesões para as quais não temos outra explicação justificável. Algumas das lesões encontradas com maior frequência em animais mais velhos incluem hiperplasia das células parenquimatosas do fígado, pâncreas, adrenais, baço e tireoide. Parece haver defeitos no controle de crescimento dessas populações celulares, mas a causa disso ainda não está clara. As células senescentes podem estar sujeitas a lesões de seu DNA acumuladas ao longo da vida ou podem sofrer acúmulo de debris celulares que interferem com a função celular normal. Outros poderiam argumentar que muitos cânceres são causados por idade avançada, em vez da exposição a substâncias químicas, alimentos, vírus ou outras agressões.

Lesão celular reversível

Tumefação celular aguda

A tumefação celular, também conhecida por *degeneração hidrópica* e vários outros

nomes em diferentes sistemas de órgãos (p. ex., *edema citotóxico* no sistema nervoso central e *degeneração balonosa* na epiderme), é a expressão mais comum e fundamental de lesão celular (Fig. 1-9). Manifesta-se como aumento do tamanho e do volume celular a partir de uma sobrecarga de água, causada pela falência da célula em manter sua homeostasia normal e regular a entrada e saída de água. É acompanhada pela modificação e degeneração das organelas. Os mecanismos responsáveis pela tumefação celular aguda normalmente envolvem lesão das membranas celulares, insuficiência na produção de energia celular ou lesão das enzimas que regulam os canais iônicos das membranas. A tumefação celular ocorre em resposta à perda da homeostase celular secundária a lesões mecânicas, por hipóxia, tóxicas, por radicais livres, virais, bacterianas e imunomediadas. As alterações funcionais e morfológicas começam com o influxo aumentado de água e evoluem com a desintegração difusa de organelas e proteínas citoplasmáticas. A tumefação celular deve ser distinguida do aumento de volume celular *(hipertrofia)*, que é causado por aumento de organelas normais. Os órgãos compostos por células tumefeitas apresentam-se intumescidos. Os órgãos afetados são maiores e mais pesados que o normal e com coloração pálida. O parênquima de órgãos tumefeitos, como rins e fígado, pode apresentar uma pequena protrusão por debaixo da cápsula quando incisado. Devido ao aumento da quantidade de água intracelular, a gravidade específica dos tecidos alterados é levemente menor que aquela dos tecidos normais.

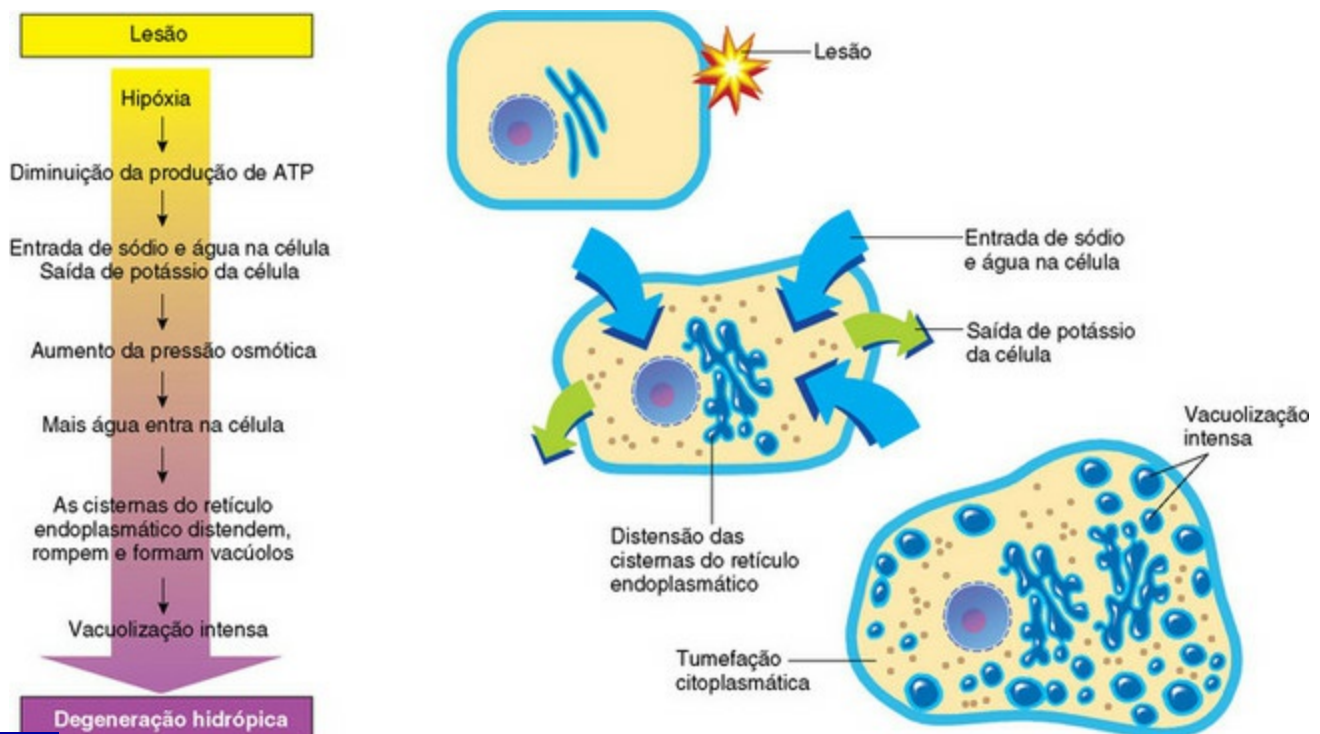



Fig. 1-9 Processo de tumefação celular aguda (degeneração hidrópica).

ATP, Trifosfato de adenosina.

(De Huether S, McCance K: Understanding pathophysiology, ed 3, St Louis, 2004, Mosby.)

Controle do Volume Celular Normal e Mecanismos de Tumefação Celular Aguda

Nas células normais, a energia proveniente do ATP conduz as bombas de íons Na^+-K^+ presentes no interior das membranas celulares a levar continuamente Na^+ para fora da célula, em troca do K^+ que entra na célula. Para cada molécula de ATP usada, a bomba move três Na^+ para fora da célula e dois K^+ para dentro da célula. Desse modo, a bomba de íons mantém os gradientes iônicos transmembrana necessários para o funcionamento normal de nervos e músculos. Devido ao movimento passivo da água através das membranas celulares em resposta ao gradiente de pressão osmótica produzido pelo Na^+ e proteínas, a bomba de Na^+-K^+ é a chave para a regulação da água intracelular. Os melhores modelos laboratoriais de tumefação celular estudados são: (1) hipóxia induzida pela falência da síntese de ATP e (2) lesão de membrana induzida pelo tetracloreto de carbono (CCl_4).

Lesão por Hipóxia Resultando em Tumefação Celular Aguda

A hipóxia é provavelmente a causa fundamental mais importante de tumefação celular aguda. A lesão celular induzida por hipóxia é resultante de qualquer alteração no transporte de O_2, desde a inspiração do ar até seu papel como receptor final de elétrons pela citocromo-oxidase na fosforilação oxidativa. A isquemia é a redução do fluxo sanguíneo em alguma região do corpo, normalmente causada por obstrução do suprimento sanguíneo. O bloqueio das artérias coronárias por placas ateroscleróticas leva a musculatura cardíaca à lesão isquêmica e à hipóxia, uma causa comum de “ataque cardíaco” em humanos. Portanto, a hipóxia celular ocorre na presença de asfixia, anemia, pneumonia, choque ou outras alterações circulatórias e interferência com as enzimas mitocondriais.

Na lesão aguda por hipóxia, o O_2 celular é depletado em instantes, a fosforilação oxidativa aeróbica para e os níveis de ATP decrescem. O declínio de ATP celular estimula a fosfofrutoquinase, o elemento regulador inicial da glicólise anaeróbica. A conversão metabólica para o metabolismo anaeróbico de glicose rapidamente depleta o estoque de glicogênio celular e leva ao acúmulo de lactato intracelular e fosfatos inorgânicos. Embora a geração anaeróbica de ATP seja ineficiente, proporciona sobrevivência em curto prazo. Algumas células altamente especializadas, como os neurônios, não conseguem gerar ATP de forma anaeróbica, sendo assim mais propensas à hipóxia. Enfim, essa deficiência de ATP leva à falência da bomba de Na^+-K^+ e à perda do controle do volume celular.

Os glicosídeos cardíacos originários de plantas, como digitálicos e ouabaína,

inibem especificamente a ação da bomba de Na^+-K^+. Essa inibição altera a contratibilidade dos miócitos cardíacos, mas também pode levá-los ao intumescimento.

Lesão da Membrana Celular na Tumefação Celular Aguda

A lesão das membranas celulares, tanto da membrana plasmática quanto das membranas de organelas, destrói a barreira de permeabilidade seletiva que retém proteínas e eletrólitos dentro do citosol e que restringe a entrada de Na^+, Ca^{2+} e água para o espaço extracelular. A quebra dessa barreira resulta na modificação química de fosfolipídios por radicais livres, ligações covalentes de substâncias químicas tóxicas a macromoléculas, interferência com canais iônicos e inserção de complexos de proteínas transmembrana (p. ex., ativação do complemento).

As hepatotoxicidades decorrentes do CCl_4 e do clorofórmio ($CHCl_3$) fornecem exemplos clássicos de lesão de membrana celular (Fig. 1-10). Os efeitos tóxicos do CCl_4 ocorrem quando a substância química é convertida em radical $CCl_3^{\bullet}$ triclorometil pelo sistema da oxidase de função mista dos REL dos hepatócitos. Em seguida, o metabólito tóxico $CCl_3^{\bullet}$ causa peroxidação lipídica progressiva de ácidos graxos insaturados das membranas celulares, progredindo do REL para as mitocôndrias e outras membranas celulares. O clorofórmio é tóxico aos hepatócitos quando é metabolizado em um metabólito eletrofílico, o fosgênio ($COCl_2^{\bullet}$). As lesões hepáticas associadas a estas duas toxinas são indistinguíveis entre si, e ambas podem resultar em esteatose hepática.

CCl_4
REL
$CCl_3^{\bullet}$
Ácido graxo polienoico microssomal
Radicais lipídicos
$+O_2$
PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA
Disseminação autocatalítica ao longo da membrana microssomal

Lesão da membrana do RER
Desprendimento de polissomos
↓ Síntese de apoproteínas
Esteatose hepática

Liberação de produtos da peroxidação lipídica
Lesão da membrana plasmática
↑ Permeabilidade ao Na^+, H_2O, Ca^{2+}
Tumefação celular
Influxo maciço de Ca^{2+}
Inativação de mitocôndrias, enzimas celulares e desnaturação de proteínas

Fig. 1-10 Sequência dos eventos que levam à alteração gordurosa e à necrose celular na intoxicação por tetracloreto de carbono (CCl_4).

RER, Retículo endoplasmático rugoso; *REL,* retículo endoplasmático liso.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

Além das toxinas, outros processos podem causar lesão da membrana celular, levando à tumefação celular aguda. O complexo de ataque à membrana do sistema complemento sérico (Cap. 3) e a hemolisina do *Streptococcus* (estreptolisina-O) penetram nas membranas celulares para formar canais para passagem livre de água, proteínas e eletrólitos entre os compartimentos intracelular e extracelular. As células afetadas são rapidamente lisadas pela sobrecarga de água (lise hipotônica). Os efeitos citotóxicos das células NK (exterminadora natural) são mediados em parte pela implantação de complexos proteicos semelhantes, cujos alvos são as membranas celulares.

A sequência dos eventos na tumefação celular aguda causada pela hipóxia ou isquemia (Fig. 1-8) é descrita a seguir:

1. Hipóxia — deficiência de O_2
2. Diminuição da fosforilação oxidativa e ATP
3. Aumento da glicólise, aumento de lactato intracelular e depleção de estoques de glicogênio
4. Falha na bomba de Na^+-K^+ em decorrência da deficiência de ATP
5. Influxo líquido de Na^+, Ca^{2+} e H_2O com perda de K^+ e Mg^{2+} intracelulares
6. Tumefação das mitocôndrias e da rede citocavitária (RER, REL, Golgi e membrana nuclear externa)
7. Desprendimento dos ribossomos, condensação de cromatina nuclear, perda de microvilosidades, vesiculação de retículo endoplasmático (RE), formação de espirais de membrana ("figuras de mielina")
8. Ruptura severa de membranas celulares, influxo de Ca^{2+} para o interior das mitocôndrias e citosol, dilatação celular generalizada e formação de espaços no citosol
9. Lesão celular irreversível, morte celular (necrose)

Quando a tumefação celular aguda é resultante de lesão da membrana, a sequência de eventos é semelhante à listada, exceto que as alterações começam por volta dos eventos 5 ou 6.

Morfologia da Tumefação Celular Aguda

Aparência Macroscópica

A tumefação celular aguda é reconhecida por palidez, tumefação do órgão e diminuição da gravidade específica. Por exemplo, o fígado se torna pálido e um pouco túrgido (Fig. 1-11, *A*). O parênquima dos órgãos com cápsula pode apresentar protusão quando incisado.

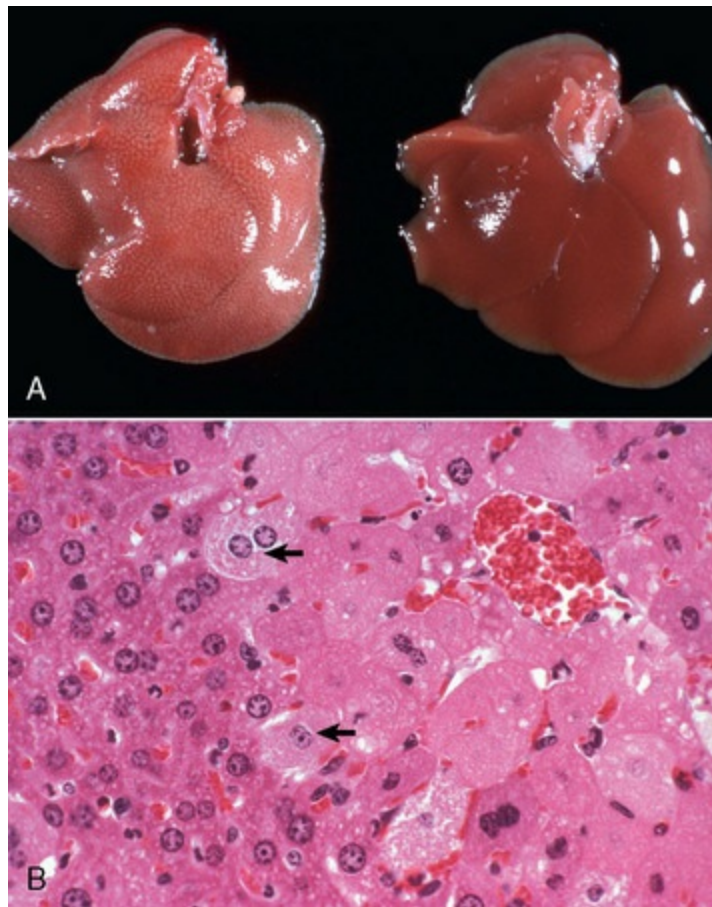



Fig. 1-11 Tumefação celular aguda, fígado, camundongo.

A, Tumefação hepática em camundongo exposto ao clorofórmio 24 horas antes. O acentuado padrão lobular e a palidez discreta no fígado da esquerda são resultados da tumefação celular aguda (degeneração hidrópica) e necrose de hepatócitos centrolobulares. O fígado à direita apresenta-se normal. **B,** Fígado de camundongo com intoxicação por clorofórmio. Enquanto nas áreas centrolobulares *(à direita)* vários hepatócitos estão necrosados, na interface do tecido normal e necrosado *(setas)* diversas células ainda estão sofrendo tumefação celular aguda (degeneração hidrópica). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. L. H. Arp.)

Aparência Microscópica

O influxo de água dilui a matriz citoplasmática e dilata as organelas, conferindo às células uma aparência pálida e delicadamente vacuolizada (tumefação turva). As células epiteliais dos túbulos renais sofrem protusão e avançam para o lúmen tubular. Os hepatócitos tumefeitos e as células endoteliais se projetam e diminuem o lúmen vascular. Embora os mecanismos de tumefação sejam limitados, variações na aparência podem ocorrer devido às diferenças no tipo celular e na causa da lesão.

A degeneração hidrópica (degeneração vacuolar) é um termo comum usado para a aparência microscópica da tumefação celular aguda (Fig. 1-11, *B*). Ela ocorre em células endoteliais, epiteliais, pneumócitos alveolares, hepatócitos, células epiteliais dos túbulos renais e neurônios e células gliais do cérebro. O citoplasma das células

afetadas contém vacúolos translúcidos que não se coram para gordura ou glicogênio (duas outras causas de degeneração vacuolar). Esses vacúolos representam mitocôndrias tumefeitas e cisternas dilatadas do complexo de Golgi e do RE. A degeneração balonosa é uma variação extrema da degeneração hidrópica, na qual as células ficam muito dilatadas e o citoplasma é basicamente um espaço claro (Fig. 1-12). A degeneração balonosa é vista tipicamente nas células epidérmicas infectadas por vírus epiteliotrópicos (p. ex., poxvírus). Essa lesão frequentemente progride para a formação de vesículas ou bolhas a partir da lise das células epidérmicas. Essas infecções virais causam degradação de proteínas citoplasmáticas (proteólise citoplasmática) e fluxo de água para dentro do citoplasma.

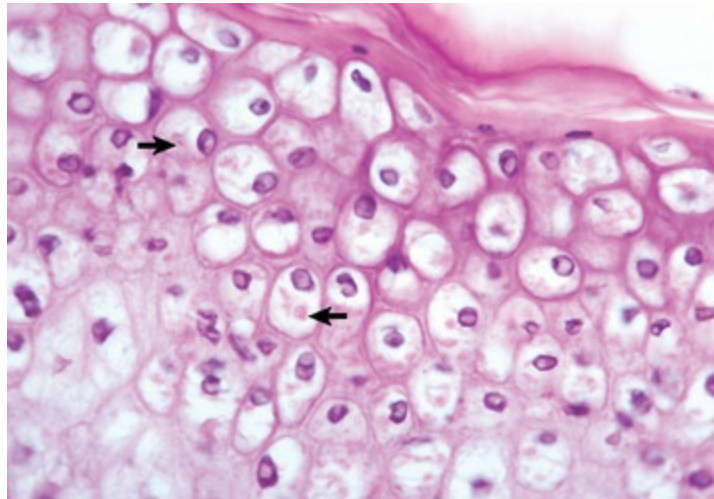



Fig. 1-12 Degeneração balonosa, estomatite papular, mucosa oral, vaca.

Células infectadas por alguns tipos de vírus, como o vírus da estomatite papular, são incapazes de regular seu volume e, em certos estágios da infecção, sofrem tumefação. Essas células podem se tornar muito grandes (degeneração balonosa) e eventualmente romper. Algumas delas possuem corpos de inclusão viral *(setas)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Aparência Ultraestrutural

Conforme visualização em microscópio eletrônico, as células epiteliais tumefeitas apresentam perda e distorção de cílios, microvilosidades e sítios de adesão, assim como a presença de bolhas no citoplasma na superfície celular. O citoplasma é rarefeito e as cisternas do RE, Golgi e mitocôndrias apresentam-se dilatadas. A rede citocavitária fragmenta-se em numerosas vesículas. As proteínas e o Ca^{21} precipitam-se no citoplasma e nas organelas. A tumefação celular aguda do sistema nervoso central possui outras características distintas (ver a seção Edema Cerebral no Cap. 14).

Importância e Evolução da Tumefação Celular Aguda

As células lesadas que não regulam mais a água e os eletrólitos não estão mais aptas a preservar outras funções celulares. O prognóstico do paciente depende do número de células afetadas e da importância imediata da perda de função celular. Exemplos de células altamente vulneráveis à hipóxia e à tumefação celular são miócitos cardíacos, epitélio do túbulo renal proximal, hepatócitos e endotélio. No sistema nervoso central (SNC), além do endotélio, os neurônios, oligodendrócitos e astrócitos também podem ficar tumefeitos, e o processo no SNC é chamado de *edema citotóxico* (Cap. 14). Os neurônios com tumefação não conduzem impulsos nervosos, resultando em estupor ou coma. As células miocárdicas contraem-se com menos força e em ritmo anormal. O epitélio renal tumefeito pode não só falhar na filtração e na secreção, como também comprimir vasos sanguíneos intersticiais delicados, resultando em lesões posteriores. Os capilares com endotélio tumefeito estão propensos à obstrução, exacerbando as lesões por uma piora na hipóxia celular. Células lesadas com permeabilidade anormal de membrana podem ser detectadas através da busca de enzimas citoplasmáticas específicas no soro.

Se o oxigênio adequado for restaurado às células e a lesão na membrana for reparada antes que se atinja certo ponto, o "ponto onde não há retorno", a maioria das células pode ser restaurada à função normal (ou praticamente normal). Algumas células podem manter evidências de lesões anteriores na forma de acúmulo de lipofuscina após autofagocitose de organelas danificadas. O que acontece quando o estágio da reversibilidade é ultrapassado é o tema das seções subsequentes, que se iniciam pela morte celular.

Em resumo, a tumefação celular é a manifestação da lesão celular subletal reversível. Entretanto, a menos que a causa da lesão em tipos celulares muito importantes seja removida rapidamente, a lesão progressiva nessas células e tecidos essenciais pode culminar com a morte do animal.

Lesão celular irreversível e morte celular

Conforme acabamos de ver, os principais mecanismos de tumefação celular aguda são a hipóxia, incluindo a isquemia, e a lesão em membrana, frequentemente por toxinas.

A tumefação celular pode ser reversível se a extensão e a duração da lesão não forem grandes. Mas, se a lesão excede certos limites (discutidos brevemente), ocorre morte celular (Fig. 1-13). Nem toda lesão celular resulta em morte da célula. A lesão celular pode ser subletal e resultar em uma série de tipos de degenerações celulares e/ou adaptações das células ante a lesão. Em suma, as células ou tecidos respondem

às lesões (ou estresse) de três formas: (1) adaptação (com ou sem acúmulos ou alterações degenerativas), (2) lesão reversível (novamente com ou sem alterações subcelulares) e (3) morte. Nesta parte vamos tratar da morte celular. Vários tipos de adaptações celulares, degenerações e acúmulos serão abordados nas seções subsequentes.

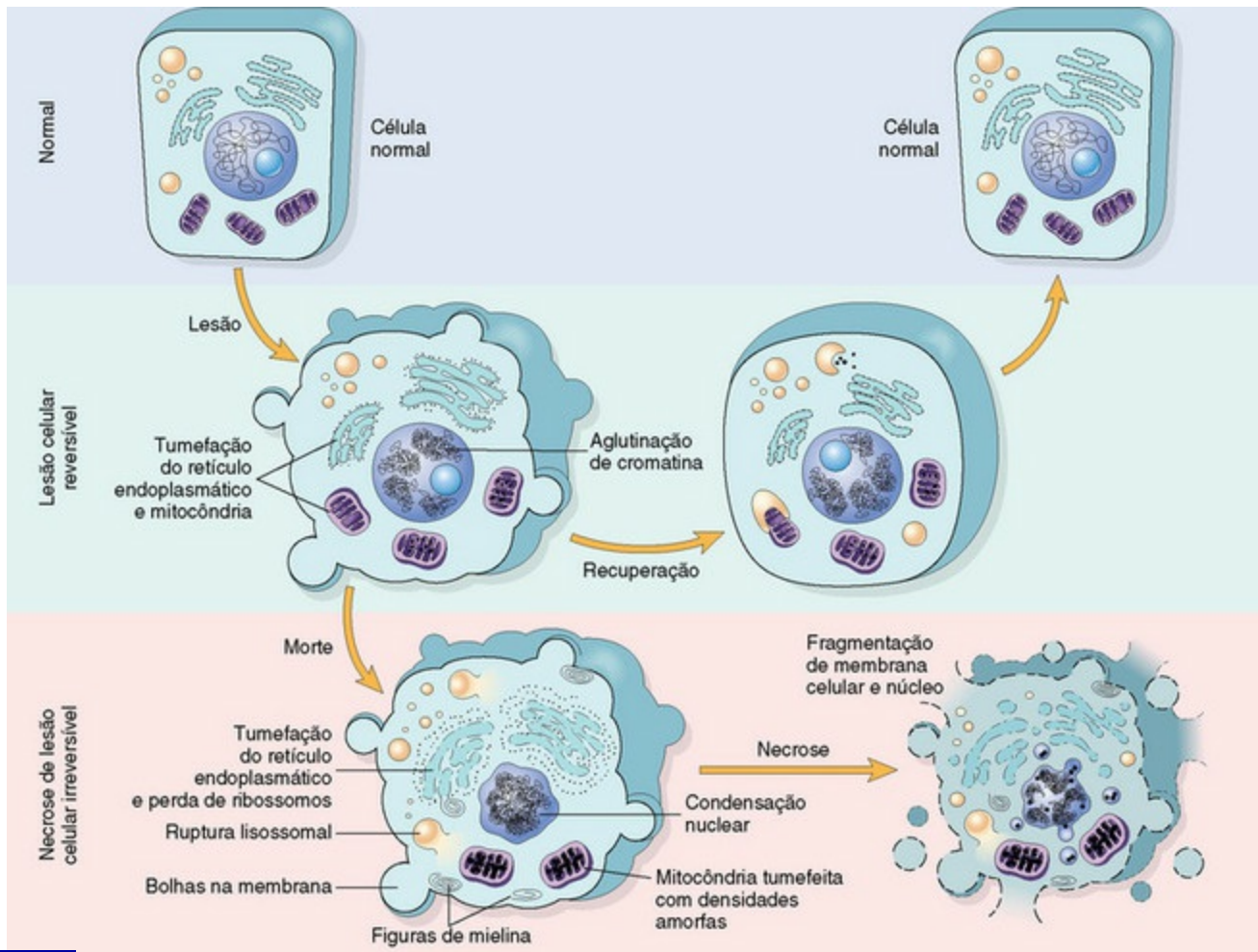



Fig. 1-13 Célula normal e alterações na lesão celular reversível e irreversível.

A lesão reversível caracteriza-se por tumefação generalizada da célula e de suas organelas, formação de bolhas na membrana plasmática, desprendimento dos ribossomos do retículo endoplasmático e aglomeração de cromatina nuclear. A transição para a lesão irreversível caracteriza-se pelo aumento da tumefação celular, tumefação e rompimento de lisossomos, presença de grandes densidades amorfas em mitocôndrias tumefeitas, ruptura de membranas celulares e alterações nucleares profundas. Esta última inclui condensação nuclear (picnose), seguida de fragmentação (cariorrexia) e dissolução nuclear (cariólise). Estruturas laminares (figuras de mielina), resultantes da lesão das membranas das organelas e da membrana plasmática, aparecem primeiramente durante o estágio reversível, tornando-se mais pronunciadas nas células com lesão irreversível.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

Morte celular

A morte celular pode ocorrer de diversas formas. Por exemplo, temperaturas extremas ou trauma direto podem resultar em destruição quase instantânea ou morte das células. Por outro lado, a morte de um animal (morte somática) resulta em eventual morte de todas as células que compõem o animal (autólise *post mortem*). Durante a maior parte do século passado, pensava-se que morte celular e necrose eram mais ou menos a mesma coisa, e, na maioria das situações patológicas, acreditava-se normalmente que a necrose seria precedida pela tumefação celular, como explicado anteriormente. Está claro que as células morrem antes de se detectar evidências macroscópicas e histológicas. Embora a necrose possa ser definida como a morte das células em um animal vivo, ela deveria ser entendida como o conjunto das alterações morfológicas específicas (macroscópicas e microscópicas) indicativas de morte celular em um animal vivo.

Nas últimas décadas do século XX tornou-se claro que as células também morrem por retração, tanto sob circunstâncias fisiológicas quanto patológicas, e esse processo complexo e agora bem estudado tornou-se conhecido como *apoptose*, um tipo de morte celular programada. Então, a morte celular começou a ser classificada em dois tipos principais: necrose ou apoptose. Devido ao longo histórico de uso do termo necrose e ao fato de a apoptose (a morte celular com retração) ser claramente diferente da morte causada por tumefação, o termo *oncose* (onco significando tumefação) foi proposto para o que era anteriormente chamado de *necrose*. Assim como na maioria dos processos biológicos, não é sempre possível fazer distinção entre esses dois tipos de morte celular baseando-se em exames histológicos e, frequentemente, tanto a tumefação quanto a retração estão presentes.

Então, quando devemos usar o termo *necrose?* Patologistas toxicológicos tentam usar o termo *necrose* para as alterações histológicas decorrentes de morte celular por qualquer mecanismo, usando o termo morte celular *oncótica* ou morte celular *apoptótica* quando precisa ser feita uma distinção. Faremos aqui uma tentativa de aderir a essas distinções, embora seja difícil alterar uma terminologia há muito tempo utilizada. As seções seguintes discutirão inicialmente a morte celular causada por lesão celular hipóxica irreversível e por lesão de membrana celular (necrose oncótica) e, posteriormente, será discutida a apoptose ou necrose apoptótica (Fig. 1-14).

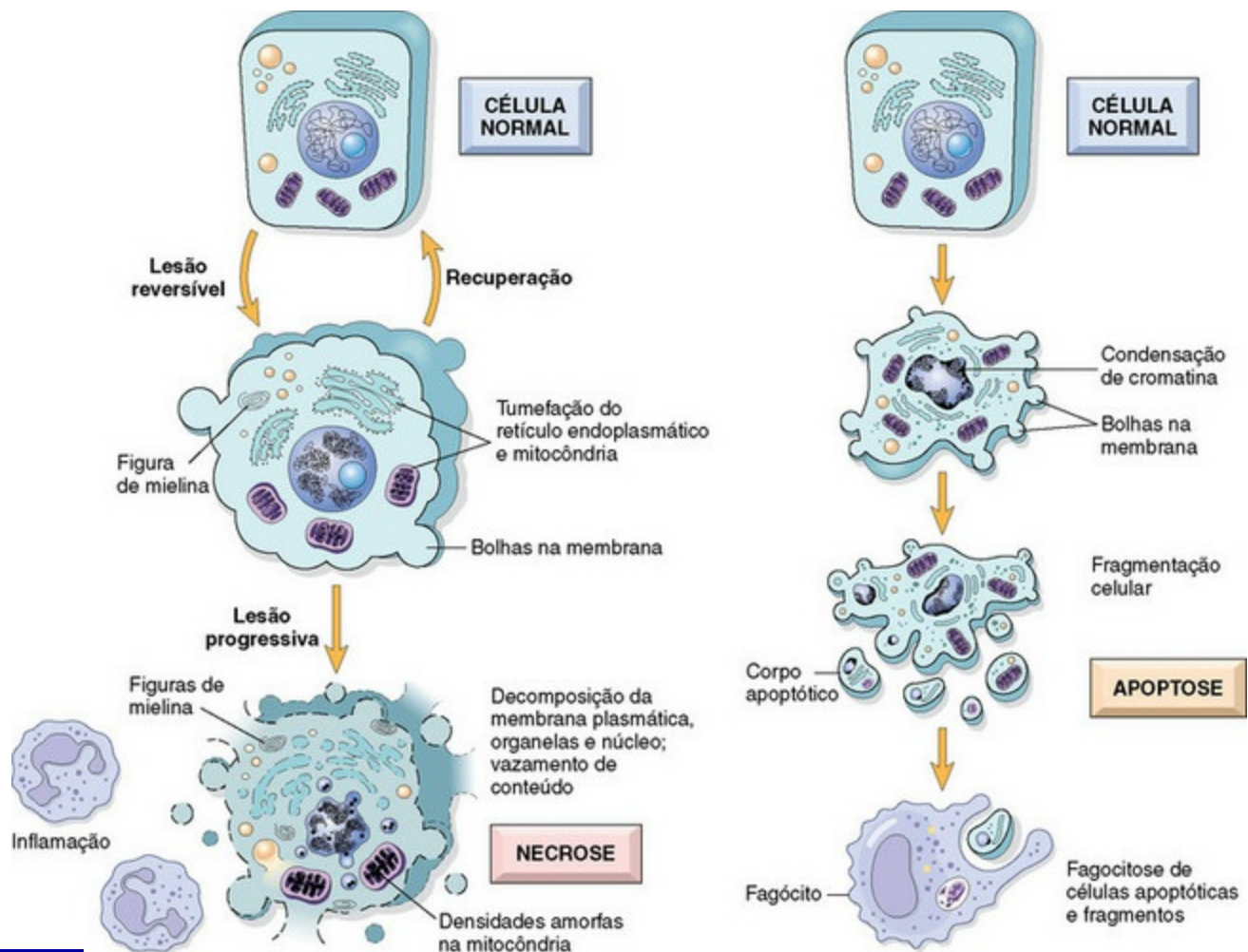



Fig. 1-14 Alterações ultraestruturais sequenciais vistas na necrose *(à esquerda)* e na apoptose *(à direita)*.

Na apoptose, as alterações iniciais consistem na condensação e na fragmentação da cromatina nuclear, seguidas por brotamento citoplasmático e fagocitose dos corpúsculos apoptóticos expulsos. Sinais de bolhas citoplasmáticas, acúmulo de figuras de mielina que representam membranas fosfolipídicas lesadas e digestão e extravasamento de componentes celulares caracterizam a necrose.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Morte Celular por Oncose (Necrose Oncótica)

Oncose é a morte celular causada por lesão celular irreversível por hipóxia, isquemia e lesão de membrana. A lesão por hipóxia, discutida anteriormente em Tumefação Celular Aguda, é uma causa comum de morte celular e necrose oncótica. A lesão de membrana celular causada por toxinas e outras substâncias e mecanismos pode levar à necrose, mas as alterações morfológicas resultantes são semelhantes. A hipóxia frequentemente ocorre em decorrência do bloqueio ou perfusão sanguínea notadamente diminuída em uma área (isquemia). A lesão isquêmica é tipicamente mais severa do que a hipóxia isolada porque não é somente a quantidade de oxigênio que diminui no tecido, mas também o influxo de substratos e nutrientes, e os resíduos

celulares e metabólitos acumulam-se, sendo alguns deles os próprios agentes lesivos.

A tumefação celular aguda pode resultar em necrose ou pode ser reversível. Apesar do grande interesse e estudos, ainda não está claro onde se encontra o “ponto onde não há retorno” entre uma lesão reversível e outra irreversível, resultando em necrose. Há evidências consistentes quanto ao papel do Ca^{2+} em uma eventual morte de células lesadas severamente. Trabalhos anteriores conseguiram identificar duas características da lesão celular irreversível: (1) incapacidade de restaurar a função mitocondrial e (2) evidência de dano na membrana celular.

As pesquisas conduzidas em prol da compreensão das doenças coronarianas levaram a uma melhora no entendimento da função do Ca^{2+}. O músculo cardíaco privado de suprimento sanguíneo (isquemia) sofre hipóxia e perda substancial da regulação do volume celular, além do influxo de Ca^{2+} que ocorre devido à quantidade inadequada de ATP para abastecer as bombas de íons. Paradoxalmente, se o suprimento sanguíneo for restaurado na área isquêmica, frequentemente o processo lesional não é revertido, pelo contrário, a lesão sofre aceleração. Isso porque o fluxo sanguíneo restaurado nas áreas com células potencialmente viáveis resulta em lesão de membrana adicional logo após o suprimento sanguíneo ser restabelecido. Esse fenômeno é agora chamado de *lesão de isquemia-reperfusão.*

O impedimento do influxo de Ca^{2+} pode reduzir lesões irreversíveis. Há conhecimento sobre a reatividade do Ca^{2+} livre e a sua função como mensageiro intracelular e ativador enzimático, sendo que essas ações contribuem (e muito) com a causa final da morte celular na necrose. O que o Ca^{2+} faz para causar a morte de muitas células severamente lesadas quando ocorre o influxo intracelular proveniente do espaço extracelular (Fig. 1-15)? Sabe-se que pelo menos uma substância endógena, a fosfolipase ligada à membrana (fosfolipase A), é ativada pelo Ca^{2+} livre. Assim, as fosfolipases ativadas degradam os fosfolipídios normais da membrana interna mitocondrial e de outras membranas celulares. Esses eventos impedem qualquer possibilidade de sobrevivência celular. A ativação das fosfolipases também produz ácido araquidônico, o substrato para muitos mediadores lipídicos da inflamação (a serem discutidos posteriormente). Portanto, é comum a observação de algum grau de inflamação circundando o foco de necrose. Além disso, com relação às fosfolipases, o Ca^{2+} também ativa proteases que resultam em lesão do citoesqueleto e de membrana, ativa adenosina trifosfatases (ATPases) que aceleram a depleção de ATP e endonucleases que resultam na degradação da cromatina. A lesão irreversível das membranas mitocondriais parece ser o golpe final para as células. Como se não bastasse, as células lesionadas por isquemia também podem morrer por apoptose, devido ao extravasamento de moléculas pró-apoptóticas das mitocôndrias lesionadas.

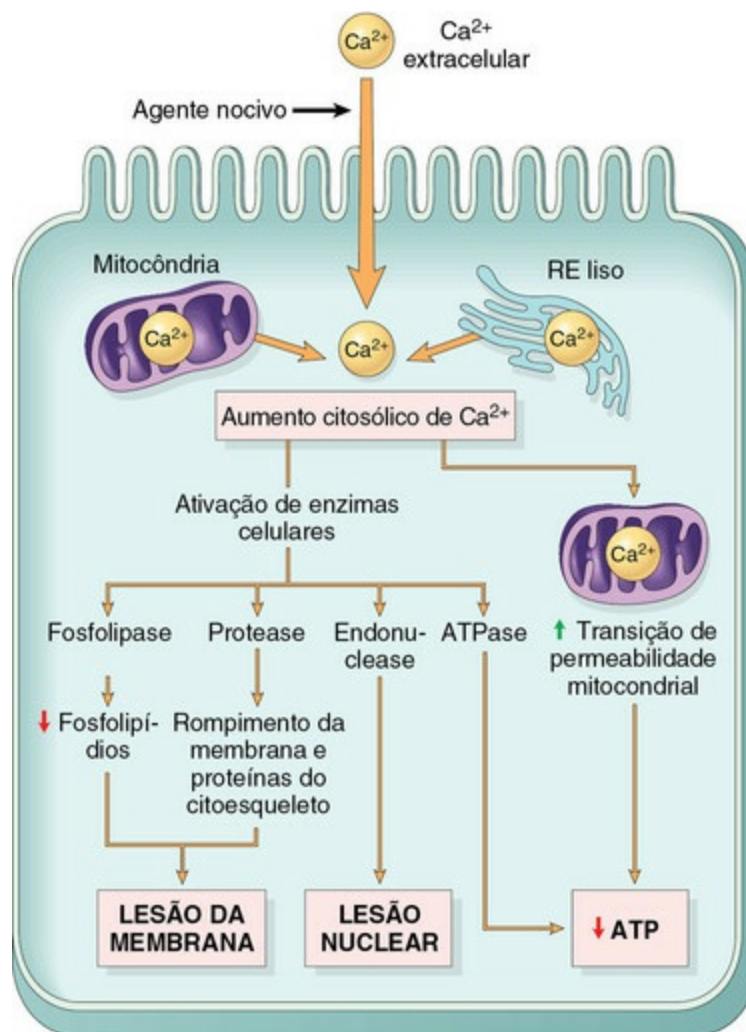



Fig. 1-15 Fontes e consequências do aumento do cálcio citosólico na lesão celular. *RE,* Retículo endoplasmático; *ATP,* Trifosfato de adenosina.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Por exemplo, a lesão de isquemia-reperfusão, após restauração do suprimento sanguíneo através do bloqueio da artéria coronária e isquemia do miocárdio (ataque cardíaco), possui muitos componentes que contribuem com a lesão irreversível. Além dos efeitos do influxo de Ca^{2+}, a geração de radicais livres em células hipóxicas, associada ao oxigênio restaurado, resulta em uma variedade de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Aí está incluída a produção de peroxinitrito a partir do óxido nítrico (NO), uma molécula de células endoteliais e parenquimatosas que normalmente está envolvida na vasodilatação, na inibição da agregação plaquetária e na prevenção da adesão de leucócitos. Os radicais livres derivados das células inflamatórias também apresentam-se aumentados como resultado do acúmulo de neutrófilos em áreas reperfusadas após a liberação de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). Teoricamente, a redução da lesão de reperfusão deve ser melhorada com os agentes bloqueadores do influxo de Ca^{2+}, através de

antioxidantes, como a vitamina E, que diminuem os danos causados às membranas devido aos metabólitos de oxigênio (radicais livres), e através de agentes anti-inflamatórios, que diminuem o influxo de células inflamatórias e o impacto dos mediadores inflamatórios.

Lesão da Membrana Celular Levando à Morte

Em muitos casos, a lesão por substâncias químicas pode ocorrer em decorrência da lesão na membrana. Um exemplo clássico seria a intoxicação dos hepatócitos por CCl_4, mencionada na seção sobre lesão celular aguda (Fig. 1-10). Após ingestão e absorção pelo trato gastrointestinal (TGI), o CCl_4 é transportado via veia porta para o fígado, onde entra nos hepatócitos. O CCl_4 propriamente dito é relativamente inócuo, mas sua transformação pelo sistema de citocromo p450 no REL resulta na formação de um metabólito tóxico, o $CCl_3^{\bullet}$. Este radical livre causa peroxidação lipídica das membranas das organelas começando pelo REL, progride para outras organelas e, eventualmente, para a membrana plasmática. Esse efeito tem inúmeras consequências. A lesão mitocondrial resulta na diminuição do metabolismo oxidativo, na diminuição da produção de ATP e, consequentemente, no influxo de cálcio para as mitocôndrias. Esses efeitos resultam na diminuição da atividade da bomba de Na^+-K^+ e na desregulação do volume celular e aumento intracelular maciço de cálcio, com consequências letais. A lesão direta na membrana plasmática, através da peroxidação lipídica, pode ter algumas consequências quanto ao controle do volume celular e influxo de cálcio.

A tumefação lisossomal e a liberação de enzimas hidrolíticas podem resultar na autodigestão dos componentes celulares. No hepatócito, a lesão no RER pode levar à diminuição da síntese proteica, e essa deficiência pode causar insuficiência na produção de lipoproteínas necessárias na exportação de lipídios, resultando em um aumento dos ácidos graxos presentes na célula e na lipidose hepática (ver explicação posterior), caso as alterações não sejam letais.

Lesão por Radicais Livres

A lesão das células e organelas pode ocorrer de várias formas. Uma das mais comuns e importantes é a lesão por radicais livres devido às espécies reativas de oxigênio (Fig. 1-16). Radical livre é qualquer molécula que possui um elétron não pareado. Essas moléculas altamente reativas são substâncias químicas transitórias geradas como subproduto de metabolismo oxidativo normal ou pela exposição à radiação, gases tóxicos, substâncias químicas e drogas. A maioria, mas não todas, é de radicais reativos de oxigênio. Os radicais de oxigênio também são produzidos por células

fagocíticas nas lesões inflamatórias e são causas de destruição significante dos tecidos circunvizinhos. As drogas antineoplásicas, como a doxorrubicina, geram radicais de oxigênio que causam lesão significativa aos miócitos cardíacos. Os componentes celulares que possuem risco de lesão por radicais livres são as proteínas, as membranas lipídicas e os ácidos nucleicos. A peroxidação lipídica das membranas plasmáticas e das membranas das organelas pela ação dos radicais livres pode ter consequências semelhantes às descritas anteriormente por CCl_4.

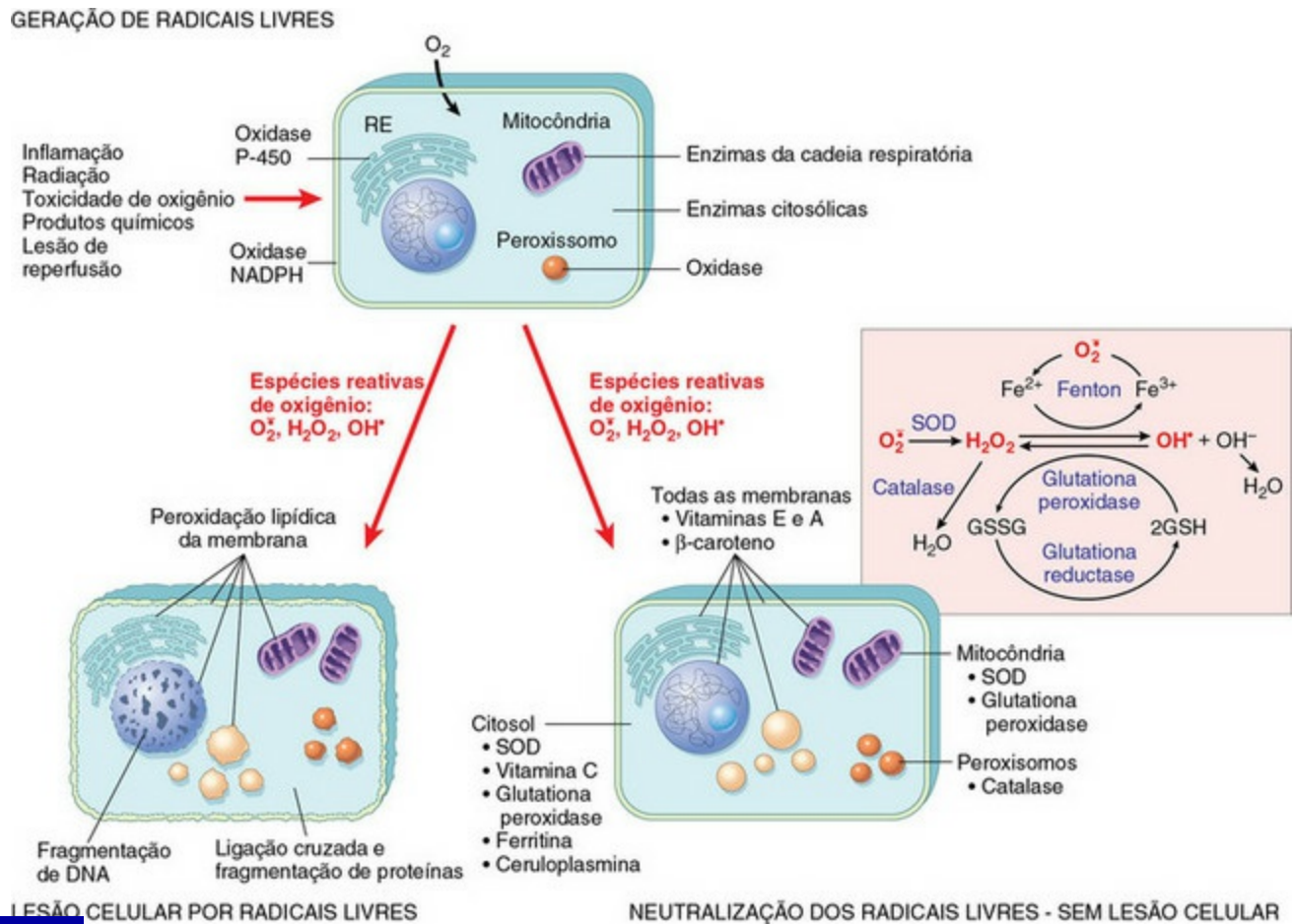



Fig. 1-16 O papel das espécies reativas de oxigênio na lesão celular.

O oxigênio é convertido em superóxido ($O_2^{\bullet}$) por enzimas oxidativas no retículo endoplasmático (RE), mitocôndrias, membrana plasmática, peroxissomos e citosol. ($O_2^{\bullet}$) é convertido em H_2O_2 por dismutação e, a partir daí, em $OH^{\bullet}$ pela reação de Fenton catalisada por Cu^{2+}/Fe^{2+}. O H_2O_2 também é derivado diretamente de oxidases nos peroxissomos. Outro radical potencialmente lesivo não é mostrado: o oxigênio singleto. A lesão resultante dos lipídios (peroxidação), proteínas e DNA por radicais livres acarreta várias formas de lesão celular. Repare que o superóxido catalisa a redução do Fe^{3+} a Fe^{2+}, aumentando, assim, a geração de $OH^{\bullet}$ pela reação de Fenton. As principais enzimas antioxidantes são a superóxido-dismutase (SOD), a catalase e a glutationa peroxidase. *GSH,* Glutationa reduzida; *GSSG,* glutationa oxidada; *NADPH,* forma reduzida de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

A lesão por radicais livres é normalmente controlada por antioxidantes intracelulares como a superóxido-dismutase (SOD), a glutationa peroxidase e as vitaminas E e C. Entretanto, a lesão pode ser desastrosa quando esses sistemas antioxidantes são inefetivos. Em muitas espécies de animais domésticos ocorre lesão celular severa no músculo cardíaco quando há deficiência de selênio ou vitamina E nos tecidos. A vitamina E é uma das diversas moléculas citoprotetoras que agem como antioxidantes e inibem a produção ou quelam os radicais livres, mesmo no metabolismo celular normal. A atividade antioxidante insuficiente pode resultar em lesão celular severa e necrose como consequência da geração de radicais livres. O selênio é um componente essencial para algumas glutationas peroxidases, as quais também inativam alguns radicais livres gerados no interior das células.

Aspecto Morfológico das Células e Tecidos Necróticos (Necrose Oncótica)

Diferentemente da autólise *post mortem*, a necrose ocorre no animal vivo, mas os processos envolvidos de degradação das células são semelhantes. Um desafio para os veterinários e patologistas é distinguir a necrose (tecidos que morrem antes da morte somática) dos tecidos que morrem após a morte do animal (autólise *post mortem*).

Com relação a essa questão, pode haver confusão sobre o termo *autólise*. A maioria dos veterinários e patologistas usa esse termo como sinônimo de alterações *post mortem*. Tecnicamente, autólise significa autodigestão ou degradação das células e tecidos por enzimas hidrolíticas normalmente presentes nos tecidos. Portanto, pela definição literal, a autólise ocorre em todos os tecidos que morreram (e mesmo antes de eles morrerem), independentemente de as células morrerem antes ou após a morte do animal. As alterações *post mortem* incluem a autólise e a putrefação, sendo esta última o processo no qual as bactérias degradam os tecidos.

A aparência das células necrosadas varia com o tipo de tecido envolvido, a causa da morte celular e a duração. Para nosso propósito imediato, na maioria das vezes o termo necrose será usado aqui com o significado de necrose oncótica. A necrose apoptótica será discutida posteriormente.

Ultraestrutura das Células Necrosadas (Necrose Oncótica)

As células mortas após tumefação celular aguda também estão obviamente tumefeitas. Há uma grande tumefação de todas as mitocôndrias, dilatação e fragmentação de RE, condensação de cromatina, dobras na membrana nuclear, palidez e falta de estrutura do citoplasma, e as organelas são visualizadas fracamente. Assim que os compartimentos intracelular e extracelular se equilibram através da membrana celular alterada, a célula colapsa e se retrai como um balão de ar quente que perde ar. A célula anteriormente tumefeita se encolhe, o citoplasma e

as organelas ficam homogêneos, elétron-densos e difíceis de serem identificados. Áreas especializadas da membrana plasmática, como desmossomos, microvilosidades e cílios, estão distorcidas ou ausentes.

Alterações Histológicas na Necrose (Necrose Oncótica)

As alterações nucleares das células mortas são fortes evidências histológicas de morte celular. Essas alterações são variáveis e descritas pelos termos *picnose, cariorrexia* e *cariólise* (Fig. 1-17). Todas as seguintes alterações nucleares podem ser visíveis nas células necróticas em uma mesma lesão necrótica. Os fragmentos basofílicos de debris celulares podem ser confundidos com bactérias, protozoários e depósitos de cálcio. A morfologia histológica do núcleo das células necrosadas inclui uma ou mais das alterações que se seguem:

- Picnose: o núcleo encolhe, fica escuro, homogêneo e redondo, diferente do núcleo fragmentado denso e escuro das células apoptóticas. A picnose pode ser uma sequela da condensação da cromatina na degeneração inicial.
- Cariorexia: o envelope nuclear se rompe e os fragmentos nucleares escuros são liberados no citoplasma celular.
- Cariólise: o núcleo fica extremamente pálido devido à dissolução de cromatina, provavelmente pela ação de RNAases e DNAases.
- Ausência de núcleo: esse é um estágio posterior à cariólise, no qual o núcleo dissolve-se e é completamente lisado.

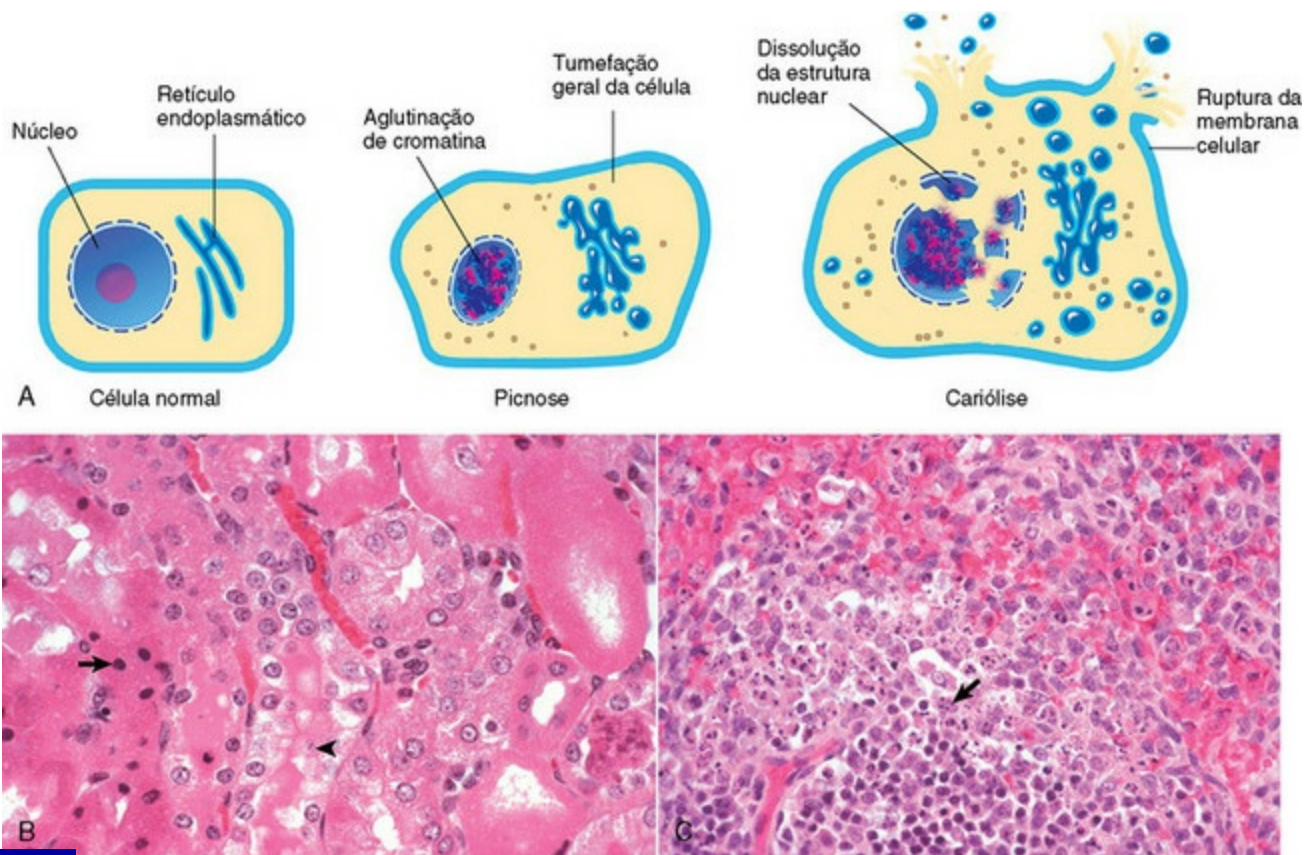



Fig. 1-17 Citoarquitetura da necrose celular.

A, Representação esquemática das alterações nucleares e citoplasmáticas nos estágios de necrose. **B,** Picnose e cariólise, córtex renal, intoxicação por clorofórmio, camundongo. Algumas células epiteliais apresentam degeneração hidrópica, enquanto outras estão necrosadas. Algumas células necrosadas apresentam picnose *(seta)*, enquanto outras perderam o núcleo ou apresentam um núcleo muito pálido (cariólise) *(ponta da seta)*. Coloração H&E. **C,** Cariorrexia, linfócitos, baço, cão. Baço de um cão com infecção por parvovírus. Os núcleos dos linfócitos apresentam-se fragmentados devido à infecção *(seta)*. Coloração H&E.

*(**A** de Huether S, McCance K: Understanding pathophysiology, ed 3, St Louis, 2004, Mosby; **B** e **C** cortesia de Dr. L.H Arp.)*

Algumas linhagens celulares apresentam preferência por um tipo de alteração nuclear na necrose. Os linfócitos necrosados frequentemente tornam-se picnóticos, às vezes com cariorrexia, com consequente liberação de debris celulares. As células epiteliais necrosadas dos túbulos renais proximais normalmente apresentam núcleo com cariólise, mas as células dos túbulos distais apresentam predomínio de picnose nuclear.

Alterações citoplasmáticas das células mortas

Na necrose celular recente, o citoplasma torna-se róseo homogêneo nas colorações de H&E (Fig. 1-18). O aumento da eosinofilia pode refletir a perda de RNA ribossomal, que é responsável pela basofilia citoplasmática, ou consolidação dos componentes citoplasmáticos, assim que a célula colapsa. A degradação de proteínas

citoplasmáticas eventualmente dá à célula necrosada um aspecto pálido e desfocado. As células necrosadas normalmente perdem sua aderência às membranas basais e às células vizinhas, tornando-se “individualizadas”, sendo então achadas livres em túbulos, alvéolos, folículos e em lúmens e superfícies. A ruptura das células com perda de integridade celular é a evidência mais clara de morte celular.

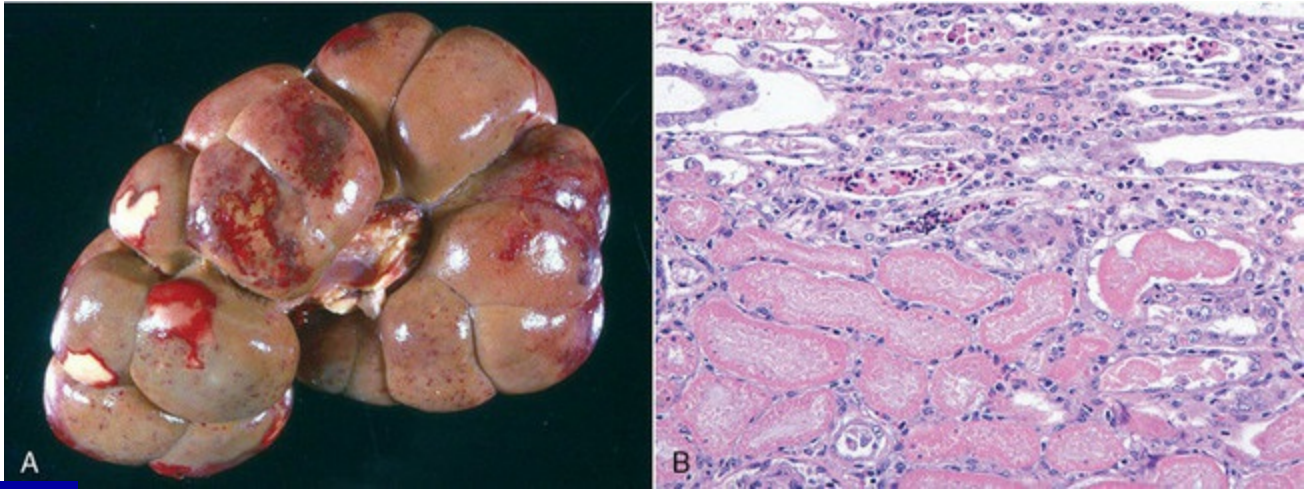



Fig. 1-18 Necrose de coagulação, infartos, rim, vaca.

A, Observe as regiões branco-amareladas de necrose de coagulação aguda circundadas por um anel avermelhado decorrente de hiperemia ativa e inflamação *(na extrema esquerda)*. **B,** Necrose de coagulação aguda das células epiteliais dos túbulos renais. As células necrosadas apresentam citoplasma eosinofílico homogêneo e contorno celular mais ou menos preservado *(metade inferior da figura)*, além de alterações nucleares como picnose e ausência nuclear *(metade superior da figura)*. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. D.E. Tyler, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia; and Noah’s Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia. **B** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Aparência Macroscópica do Tecido Necrótico

Dependendo da duração da lesão e do tipo de órgão (fígado ou rim), o tecido necrótico normalmente encontra-se pálido, macio e friável, altamente demarcado do tecido viável por uma região de inflamação (Fig. 1-18, *A*). A presença de coloração pálida é uma exceção quando o sangue se infiltra no tecido necrosado devido a uma lesão dos vasos sanguíneos em tecidos adjacentes viáveis, como em casos de infartos renais, que estão frequentemente circundados por uma pequena área (1 a 3 mm) avermelhada em forma de anel (hiperemia ativa). Um limite nítido de demarcação entre o tecido necrosado e o viável representa, muitas vezes, um meio confiável para se distinguir necrose de autólise. Deve-se enfatizar que alterações necróticas aparecem primeiro ultraestruturalmente (menos de 6 horas) e, então, histologicamente (6 a 12 horas) e, finalmente, macroscopicamente (24 a 48 horas).

Portanto, com exceção das alterações vasculares, a evidência morfológica da morte celular é normalmente escassa ou ausente nos casos de morte aguda ou subaguda.

Tipos de Necrose Oncótica

Os focos de necrose tecidual possuem um número limitado de variações no aspecto morfológico, dependendo do tecido envolvido, da causa da lesão celular e do momento em que a lesão ocorreu. A classificação das lesões necróticas permite ao patologista descrever a lesão com um mínimo de detalhes repetidos, embora mais de um tipo ou padrão de necrose possa ser encontrado em um órgão ou tecido.

Os tipos reconhecidos de necrose na maioria dos tecidos são:

- Necrose de coagulação
- Necrose de caseificação
- Necrose liquefativa
- Necrose gangrenosa

Estes tipos seguem uma classificação clássica e histórica, e, embora comumente utilizados, nem sempre descrevem com precisão a complexidade do que ocorre com as células e tecidos envolvidos.

Necrose de coagulação

A necrose de coagulação (necrose coagulativa) é caracterizada pela preservação do contorno básico das células necrosadas (Fig. 1-18, *B*). O citoplasma é homogêneo e a eosinofilia ocorre em decorrência da coagulação das proteínas celulares, de forma semelhante ao que acontece com a coagulação de proteínas pelo calor em um ovo cozido. Presumivelmente, a lesão ou acidose celular subsequente desnatura não somente as proteínas estruturais, mas também as enzimas. Isso atrasa a proteólise da célula. Os núcleos apresentam-se com picnose, cariorrexia, cariólise ou estão ausentes. Essa forma de necrose pode acontecer em qualquer tecido, exceto no parênquima cerebral, embora ocorra inicialmente em neurônios individuais. Classicamente é observada em rins, fígado e músculos, e o tecido necrótico eventualmente pode sofrer lise em alguns dias e ser fagocitado. A presença de necrose de coagulação sugere lesão celular por hipóxia, como aquelas vistas em locais de perda de suprimento sanguíneo ou em casos de choque. As exotoxinas bacterianas e toxinas químicas também causam a lesão. O infarto é a necrose que aconteceu em decorrência da isquemia. Por exemplo, um infarto que acontece no coração de uma pessoa como resultado de bloqueio das artérias coronárias devido à presença de placa

aterosclerótica é uma área de necrose de coagulação decorrente da perda repentina de suprimento sanguíneo na região.

Necrose de caseificação (caseosa)

A necrose de caseificação (necrose caseosa) implica a conversão das células mortas em uma massa granulosa grosseira friável semelhante ao queijo *cottage* (Fig. 1-19). O foco necrótico é composto por um coágulo de debris nucleares e citoplasmáticos. Comparada à necrose de coagulação, a necrose caseosa é uma lesão mais antiga (crônica) normalmente associada a lipídios de origem bacteriana de difícil degradação. Qualquer tecido pode ser afetado, e muito dos debris necróticos são leucócitos mortos. Calcificação distrófica comumente ocorre mais tarde nas partes mais centrais da lesão. Uma causa clássica dessa lesão é a tuberculose. As bactérias relacionadas, como *Corynebacterium*, também causam esse tipo de lesão em ovinos. Acredita-se que a degradação tardia da parede da célula bacteriana atue no desenvolvimento de uma lesão causada por essas bactérias e resulte em um foco de necrose caseosa circundada por células inflamatórias granulomatosas e em uma cápsula externa de tecido conjuntivo fibroso. Em aves e répteis, as áreas necróticas são lentas para liquefazer-se e geralmente passam pela necrose caseosa, provavelmente causada pelas quantidades insignificantes de mieloperoxidase em seus heterófilos, célula inflamatória equivalente do neutrófilo dos mamíferos.

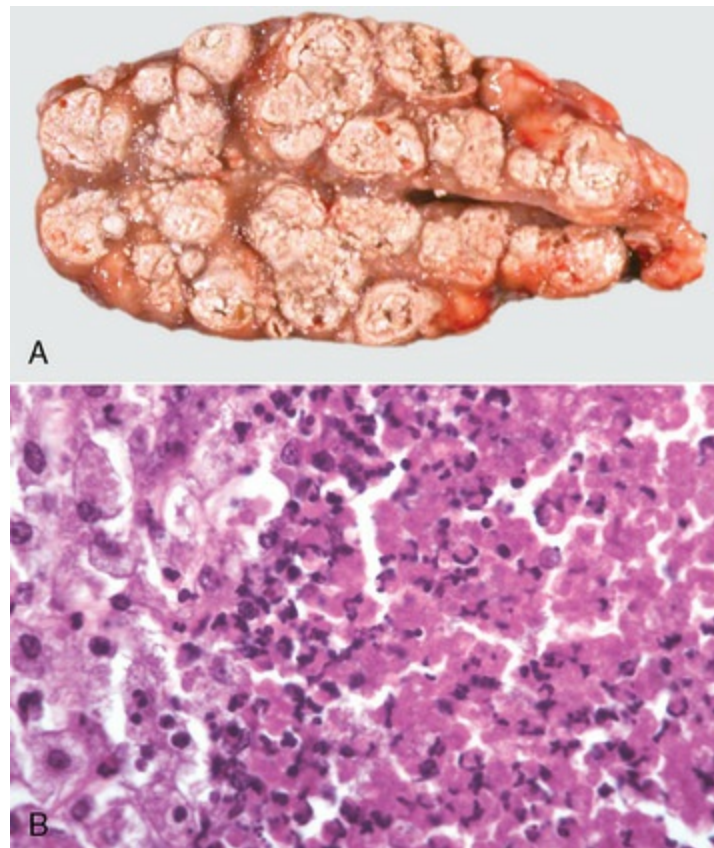



Fig. 1-19 Tuberculose, linfonodos, corte transversal, boi.

A, Os linfonodos foram substituídos por um granuloma caseoso. Observe a necrose caseosa caracterizada por um exsudato friável amarelo pálido. **B,** Inflamação granulomatosa na necrose caseosa. As paredes celulares são rompidas e a arquitetura do tecido se perde. Mineralização (não vista aqui) é um tipo comum de necrose. Coloração H&E.

*(**A**, cortesia de Dr. M. Domingo, Autonomous University of Barcelona, and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia. **B**, cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Necrose liquefativa

A necrose liquefativa é um tipo comum de necrose que acontece no SNC, embora os corpos celulares dos neurônios inicialmente apresentem necrose de coagulação, seguida de liquefação (Fig. 1-20). A morte de células no SNC por hipóxia resulta na rápida dissolução enzimática do neurópilo (liquefação), provavelmente decorrente da grande quantidade de membranas celulares presentes. Com a perda de astrócitos e devido à usual escassa quantidade de tecido conjuntivo fibroso no SNC, pouco permanece para sustentar o tecido ou preencher o espaço morto. O resultado é uma cavidade preenchida com debris lipídicos e líquido. Os debris dessas áreas císticas são retirados por macrófagos que se tornam células gitter (descritas mais adiante, no Cap. 14).

Fig. 1-20 Necrose liquefativa.

A, Polioencefalomalacia aguda, cérebro, cabra. A deficiência de tiamina resultou na malacia cerebrocortical, que microscopicamente apresenta-se como necrose de liquefação, com diversos graus de separação tecidual *(setas)*. Escala = 2 cm. **B,** Necrose cortical, cérebro, cão. A faixa horizontal pálida no córtex cerebral contém áreas de perda quase total de células e tecidos, chamada de *necrose liquefativa*. As células dos espaços são as células gitter. Macroscopicamente, essa faixa teria consistência fluida. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A & M University. **B** cortesia de Dr. L.H. Arp.)*

Nos outros tecidos, a infecção focal por bactérias piogênicas leva à liberação de enzimas a partir dos leucócitos acumulados. No início desse processo, a heterólise leva a uma coleção líquida focal de neutrófilos necróticos e debris teciduais (pus), e a lesão é denominada abscesso, que também é um tipo de necrose liquefativa. Caso o abscesso persista, a perda de líquido ou a condensação do pus permite que ele se torne mais caseoso.

Necrose gangrenosa

Os três tipos de gangrena são: gangrena seca, gangrena úmida e gangrena gasosa.

Elas foram incluídas aqui porque apresentam como lesão inicial a necrose de coagulação.

- A *gangrena úmida* é definida como uma área de tecido necrótico (normalmente necrose de coagulação), que é degradada posteriormente pela ação liquefativa de bactérias saprófitas (definidas como organismos que vivem em matéria orgânica morta), as quais normalmente causam putrefação (definida como a decomposição de matéria orgânica por micro- organismos). A necrose de coagulação inicial pode ser decorrente de infarto de uma extremidade (compressão excessiva de um membro por bandagem ou torniquete, lesão penetrante de artéria responsável pela vascularização de perna atingida por projétil ou estilhaço de metralha) ou de um segmento intestinal, ou ainda, no caso do pulmão, pela ação direta de substâncias irritantes aspiradas, como medicamentos ou até mesmo líquido ruminal. As bactérias saprófitas contaminam o tecido morto a partir do ambiente local (ar, contaminantes da pele e solo) no caso de um membro; no caso do pulmão, através do ar inalado, e no infarto intestinal, através das fezes. Macroscopicamente, os tecidos tornam-se macios, úmidos e de coloração castanho-avermelhada a enegrecida, e, caso as bactérias saprófitas produzam gás, como normalmente o fazem, pode ocorrer acúmulo gasoso e odor pútrido devido à presença de sulfeto de hidrogênio, amônia e mercaptanas (Fig. 1-21, *A*). Com o tempo, se a morte não ocorre pela toxemia, o tecido gangrenoso da perna e do úbere pode se separar do tecido normal pela inflamação e se desprender. Microscopicamente e no início, as áreas de necrose de coagulação contêm um pequeno número de bactérias proliferantes. Estas proliferam rapidamente, produzem liquefação e, dependendo da bactéria, bolhas de gás. À medida que a lesão progride, a maior parte do tecido necrótico será liquefeito pelas bactérias saprófitas e pelos neutrófilos infiltrantes.
- A *gangrena seca* é, de fato, a necrose de coagulação secundária ao infarto, que é seguido pela mumificação. Ela acontece na parte mais distal de uma extremidade (membro), cauda, orelhas, úbere, e pode ser causada pela ingestão de toxinas (intoxicação por ergot e por festuca) ou pelo frio (lesão por congelamento). O ergot produz intensa vasoconstrição arteriolar periférica e danifica os capilares, levando à trombose e ao infarto. A intoxicação de bovinos por festuca (uma gramínea do gênero *Poaceae*) tem patogênese e lesões similares. A exposição a temperaturas muito frias também pode causar gangrena seca (lesão por frio). A patogênese envolve o congelamento e a ruptura de células pela formação de cristais de gelo intracelular e extracelular, e a lesão de vasos sanguíneos leva à isquemia e ao infarto caracterizado pela necrose de coagulação (Cap. 17). Na

gangrena seca, depois da necrose há depleção de água nos tecidos, por exemplo, pela baixa umidade, e essa desidratação resulta em mumificação. Não há proliferação de bactérias, pois os tecidos secos não fornecem um ambiente favorável para sua proliferação e disseminação. Macroscopicamente, o tecido fica retraído, seco e de coloração amarronzada a enegrecida (Fig. 1-21, *B*), sendo que as partes afetadas podem se desprender.

- A *gangrena gasosa* é também um exemplo de proliferação bacteriana que produz toxinas no tecido necrótico, mas nesse caso as bactérias são anaeróbicas, normalmente micro-organismos como *Clostridium perfringens* e *Clostridium septicum*. Essas bactérias são introduzidas através de ferimentos perfurantes em músculos ou tecidos subcutâneos. Dessa forma, o tecido necrótico proporciona um ambiente anaeróbico para o crescimento de clostrídios. Outro exemplo com lesões semelhantes é causado por *Clostridium chauvoei* (carbúnculo sintomático), que, diferentemente das bactérias da gangrena gasosa, não é introduzido através de ferimentos perfurantes, mas sim através de esporos que se disseminam por via hematógena a partir do intestino e alojam-se em músculos. Eles permanecem nessa situação até que, por algum mecanismo, como traumatismos, ocorre a necrose e então a produção de condições anaeróbicas nas quais os esporos podem germinar e as bactérias proliferar. Macroscopicamente, os tecidos afetados apresentam coloração avermelhada escura a enegrecida, com presença de bolhas de gás e exsudato líquido que pode conter sangue. Microscopicamente, as lesões são caracterizadas por necrose de coagulação dos músculos, presença de exsudato serossanguinolento e formação de bolhas de gás (Cap. 15). Alguns autores não classificam as lesões de carbúnculo sintomático como gangrena gasosa, uma vez que resultam da disseminação de esporos bacterianos por via hematógena e não pela contaminação bacteriana de feridas.

A

B

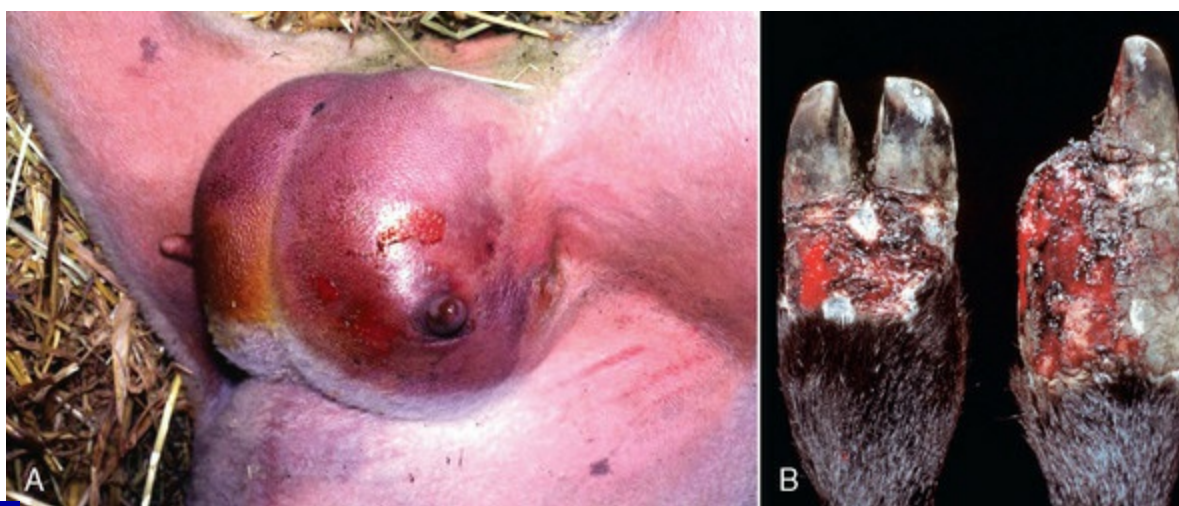



Fig. 1-21 Necrose gangrenosa.

A, Gangrena úmida, úbere, ovelha. O tecido circundante apresenta-se bem vascularizado, o que contribui para a natureza úmida e ensanguentada da lesão. Bactérias saprófitas e clostrídios geralmente contaminam as áreas de necrose. **B,** Gangrena úmida, intoxicação por festuca, dígitos, vaca. A intoxicação por festuca é uma doença na qual o suprimento sanguíneo às extremidades distais é perdido devido à vasoconstrição decorrente dos efeitos tóxicos nos vasos. A aparência seca semelhante a couro adjacente aos cascos é chamada de *gangrena seca.* Há ainda a presença de um pouco de sangue na pele, indicando que pelo menos um suprimento parcial de sangue foi preservado ou restituído. Observe que uma das pinças *(direita)* perdeu-se devido ao processo.

*(**A,** cortesia de Dr. C. Wallace, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia. **B** cortesia de Dr. R.K. Myers, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)*

Necrose de Gordura (Necrose Gordurosa)

Os três tipos de necrose gordurosa - necrose gordurosa enzimática, necrose gordurosa traumática e necrose gordurosa abdominal dos bovinos - ocorrem como descrito a seguir:

- A *necrose gordurosa enzimática*, também conhecida como *necrose gordurosa pancreática*, refere-se à destruição da gordura da cavidade abdominal e normalmente da gordura adjacente ao pâncreas devido à ação de lipases pancreáticas ativadas no líquido pancreático, que escaparam dos ductos do pâncreas (Fig. 1-22).
- A *necrose gordurosa traumática* é vista quando o tecido adiposo é esmagado. Ocorre na gordura adjacente ao canal pélvico de novilhas, em decorrência de distocia, e no tecido subcutâneo lesionado, por exemplo, na gordura subcutânea e intramuscular sobre o esterno dos bovinos que ficam em decúbito.
- A *necrose da gordura abdominal dos bovinos* é caracterizada por grandes massas de necrose gordurosa no mesentério, omento e retroperitonialmente. A causa é desconhecida e pode não ser detectada até a necropsia. Em casos extremos, a gordura mesentérica pode circundar o intestino e causar estenose.

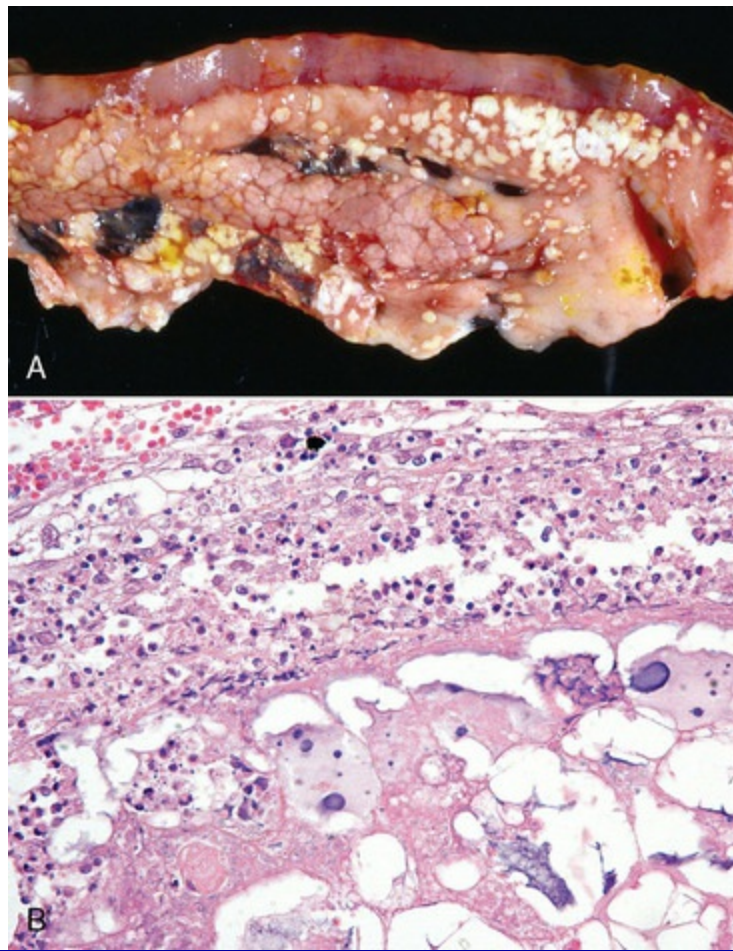



Fig. 1-22 Necrose gordurosa.

A, Necrose enzimática de gordura (necrose gordurosa), cão com episódio de pancreatite. A gordura necrosada geralmente torna-se saponificada e, macroscopicamente, a lesão apresenta-se gredosa a arenosa e esbranquiçada pálida. **B,** Pâncreas, cão. Observe a grande área de necrose gordurosa com inflamação aguda e saponificação (áreas basófilas). Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. J. Wright, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia. **B,** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Macroscopicamente, a gordura afetada fica com aspecto esbranquiçado, firme e gredoso. Histologicamente, os solventes de lipídios usados nas preparações de cortes histológicos emblocados em parafina não removem a gordura necrótica. Os adipócitos necrosados são eosinofílicos, mas tornam-se basofílicos, caso os ácidos graxos livres reajam com Ca^{21} para formar um sabão (saponificação da gordura).

Sequelas da Necrose Oncótica

Em contraste à apoptose e à autólise *post mortem*, a necrose estimula uma reação inflamatória importante nos tecidos vizinhos viáveis, com exceção do SNC. Portanto, o foco necrótico normalmente é circundado por uma faixa bem delimitada de leucócitos e por hiperemia decorrente da inflamação. O propósito é que ocorra a

digestão (através das enzimas heterolíticas dos leucócitos) e liquefação do tecido necrosado para que seja removido por macrófagos e circule para o interior de vasos sanguíneos e linfáticos, e, então, haja a substituição por tecido normal (regeneração) ou por tecido conjuntivo fibroso (cicatrização). A cicatrização de um abscesso ocorre após o pus isolado ser fagocitado e/ou transportado pelo sistema linfático. O processo é muito acelerado pela drenagem, seja pela ruptura para o exterior ou pela drenagem cirúrgica do abscesso. O material não liquefeito é fagocitado pelos macrófagos e removido por via linfática ou por veias. Um fragmento do material necrótico, especialmente ósseo, pode resistir à degradação e formar um material sequestrado. Isso pode causar irritação crônica e atrasar o reparo.

Aspecto Morfológico das Alterações *Post Mortem*

A autólise *post mortem* refere-se à autólise das células que ocorrem após a morte somática. Essas alterações são amplificadas e aceleradas pela decomposição bacteriana, a partir de bactérias que entram no tecido pouco antes da morte ou após a morte (normalmente por migração direta do lúmen intestinal de animais mortos ou que estão morrendo, ou a partir do intestino para o sangue, disseminando-se pelo corpo durante os batimentos cardíacos finais). O metabolismo bacteriano *post mortem* e a dissolução de tecidos do hospedeiro (decomposição *post mortem*) resultam na produção de alterações em cor e textura, produção de gás e odores, que conjuntamente caracterizam a *putrefação*.

A morte somática refere-se à morte do organismo como um todo; entretanto, os tipos celulares variam muito quanto ao tempo de viabilidade após a cessação dos batimentos cardíacos, da respiração e da atividade das ondas cerebrais. Na morte somática, muitos neurônios e fibras musculares cardíacas sofrem lesão irreversível em minutos; as células renais e hepáticas podem sobreviver por uma hora; fibroblastos e células ósseas sobrevivem por muito mais tempo. A interpretação das lesões é normalmente mascarada pelas alterações que ocorrem entre o momento da morte e o da necropsia (ou fixação do tecido). A autólise *post mortem* é resultante da hipóxia difusa em todo o organismo, e as células degeneram como descrito na lesão celular por hipóxia. O tempo prolongado entre a morte e a fixação pode levar a problemas no diagnóstico histopatológico da necrose e outras lesões; desse modo, a manutenção das alterações *post mortem* a um mínimo é importante para interpretações macroscópica e histopatológica corretas.

As alterações *post mortem* variam muito quanto ao seu início e suas taxas, dependendo da causa de morte, da temperatura corpórea e ambiental e da microbiota. Temperaturas ambientais baixas ou refrigeração (se possível, sem congelamento, porque este processo induz artefatos como a formação de cristais de

gelo intracelular e extracelular, que romperão, respectivamente, células e tecidos) inibem a autólise e retardam a putrefação. Os animais examinados 24 horas após o óbito, após serem mantidos a 5 °C, terão relativamente menos alterações *post mortem* e artefatos para serem interpretados do que um animal que foi mantido em temperatura ambiente por um tempo similar. Uma exceção ocorre com os herbívoros. No pré-estômago dos ruminantes e no ceco e no cólon maior (ascendente) dos equinos, a ingesta continua submetida à fermentação bacteriana após a morte, com formação de calor e gás. Consequentemente esses animais, mesmo quando refrigerados imediatamente após a morte, apresentarão decomposição intra-abdominal considerável 24 horas após a morte. As temperaturas ambientais altas aceleram a autólise, assim como a temperatura corporal elevada antes da morte causada por febre, taxa metabólica alta, calor excessivo e exercício. O retardo no resfriamento é especialmente comum em animais gordos e naqueles que têm muita pelagem, principalmente os lanados. Animais jovens e pequenos, como os neonatos, resfriam-se mais rapidamente do que aqueles grandes e obesos. A determinação do tempo em que o animal morreu pode ser difícil devido aos muitos fatores já apresentados, influenciando assim na taxa de resfriamento.

Em resumo, as alterações *post mortem* podem interferir na correta interpretação das alterações teciduais macroscópicas e histológicas. As alterações *post mortem* podem ser minimizadas pelo resfriamento rápido da carcaça e pela diminuição do tempo compreendido entre a morte e a fixação dos tecidos. A seguir, há exemplos das alterações *post mortem* mais comuns, com algumas referências das suas sequências de ocorrência.

- *Rigor mortis* é a contração que ocorre com os músculos após a morte. Inicia-se 1 a 6 horas após a morte e persiste por 1 a 2 dias. Quando o ATP e o glicogênio (necessários para relaxamento da contração muscular) são depletados, a contração é irreversível, exceto por autólise. Os animais musculosos geralmente possuem rigor mais forte do que os animais com massa muscular menor. O calor elevado e a atividade antes da morte aceleram o início do *rigor mortis*. Em animais com caquexia ou inanição extrema, os estoques energéticos musculares (ATP, glicogênio) podem ser tão depletados que não é possível a contração das miofibras e, então, esses animais não desenvolvem o *rigor mortis*.
- *Algor mortis* é o resfriamento gradual do cadáver. O resfriamento da carcaça depende da temperatura corpórea no momento da morte (p. ex., febre, temperatura ambiental, isolamento térmico da carcaça [gordura, pelos, cobertas], massa corpórea, deslocamento de ar e outros fatores), sendo difícil interpretar precisamente o momento em que ela ocorre.

- *Livor mortis* (congestão hipostática) (Fig. 1-23) é o deslocamento gravitacional do sangue para o lado de baixo do animal. Em grandes vasos, há presença de coágulos seguidos pela separação das células sanguíneas e o plasma. Esse processo inicia-se dentro de 1 hora após a morte, e o sangue coagulado fixa-se no local (de forma que o movimento do animal não influencie na distribuição da alteração) dentro de 12 a 24 horas. Frequentemente não é avaliado em animais devido à pigmentação da pele ou à espessa cobertura pilosa, sendo mais evidente em animais de pele clara com poucos pelos (p. ex., suínos de cor clara).
- Coágulos *post mortem* (Fig. 1-24) presentes no coração e em vasos sanguíneos surgem dentro de várias horas e podem ser influenciados pelas alterações *ante mortem* no sangue. Por exemplo, envenenamento por varfarina e coagulopatias hereditárias retardam ou impedem a coagulação sanguínea. Anteriormente à coagulação sanguínea, os eritrócitos podem se depositar no fundo de grandes vasos sanguíneos. Isso resulta em um coágulo com duas partes: uma massa avermelhada no fundo, composta principalmente por eritrócitos, e uma massa de soro coagulado de coloração amarelado-clara na parte superior. Este último tipo de coágulo é chamado de coágulo de "gordura de galinha". Essa separação depende da velocidade de hemossedimentação (VHS) do sangue. Ela se apresenta alta em equinos normais e de forma aumentada em todos os animais quando ocorre uma resposta inflamatória sistêmica. A inflamação resulta no aumento de fibrinogênio plasmático, que leva os eritrócitos a se empilharem (formação em *rouleaux*), e que, por sua vez, sedimentam-se mais rapidamente. Os coágulos *post mortem* devem ser distinguidos dos trombos murais e tromboêmbolos *ante mortem*. Os coágulos *post mortem* não estão aderidos à parede dos vasos e tendem a ser brilhantes, úmidos e moldados no formato perfeito do lúmen do vaso. Os trombos arteriais murais *ante mortem* estão aderidos à parede das artérias, tendem a ser secos, com aspecto opaco e compostos em camadas, sendo que uma cauda estende-se a jusante a partir do ponto de fixação. Os trombos venosos *ante mortem* também são aderidos, embora mais frouxamente, e em muitos casos podem ser parecidos com os coágulos *post mortem*.
- Impregnação por hemoglobina (Fig. 1-25) é um termo aplicado à coloração avermelhada dos tecidos, principalmente no endocárdio e na túnica íntima das artérias (particularmente evidente na aorta) e veias, iniciando-se algumas horas após a morte. Uma vez que a integridade da camada íntima é perdida, a hemoglobina liberada pelos eritrócitos lisados penetra na parede dos vasos e estende-se para dentro dos tecidos adjacentes. A pigmentação da camada íntima pela hemoglobina também pode ocorrer na hemólise intravascular aguda. Isso é normalmente evidente em fetos abortados, que foram retidos por horas ou dias

após a sua morte no útero.

- Impregnação por bile (Fig. 1-26) ocorre em horas após a morte. Na vesícula biliar, a bile começa a penetrar em sua parede e os tecidos adjacentes são corados em tons amarelados, tornando-se, mais tarde, marrom-esverdeados. Os tecidos envolvidos incluem porções adjacentes do fígado ou qualquer porção intestinal em contato com a vesícula biliar. Algumas vezes, alterações similares podem ser vistas próximas aos ductos biliares.
- Pseudomelanose é um termo usado para as alterações de aspecto azul-esverdeado dos tecidos por sulfeto ferroso (FeS) formado pela reação do sulfeto de hidrogênio (H_2S) produzido pela putrefação bacteriana com o ferro da hemoglobina, liberado pela lise de eritrócitos. Por ser dependente da ação bacteriana, normalmente leva um dia ou mais para se desenvolver.
- Dilatação (Fig. 1-27) é o resultado da formação de gás bacteriano *post mortem* no lúmen do trato GI. Os herbívoros tendem a inchar mais rapidamente e de forma mais severa do que os carnívoros. Gases do rúmen são normalmente produzidos no estômago dianteiro dos animais vivos, mas o gás é removido por eructação. Nos ruminantes, o rúmen pode tornar-se evidentemente distendido por gás depois de horas do óbito, podendo ser tão severo a ponto de levar à ruptura do diafragma. A velocidade da formação de gás depende da dieta, do substrato das bactérias e da temperatura. Algumas vezes, a dilatação *post mortem* pode ser difícil de ser distinguida da dilatação *ante mortem* (timpanismo ruminal) em ruminantes que não possuem uma "linha de dilatação" desenvolvida (Cap. 7). A disseminação de bactérias por via hematógena a partir do trato GI pouco antes da morte pode ocorrer em diversos tecidos e produzir gás (enfisema *post mortem*).
- O deslocamento de órgãos ocorre a partir de distensão das vísceras; por exemplo, distensão do rúmen por gás proveniente de fermentação pode causar aumento da pressão intra-abdominal, que pode resultar no deslocamento de vísceras abdominais, prolapso retal e compressão do diafragma, que por sua vez comprime as vísceras torácicas. Esta última pode resultar na expulsão de líquido espumoso, originalmente dos pulmões, para a boca e o nariz.
- Focos pálidos subserosos no fígado (Fig. 1-28) podem ser resultantes de duas causas: aumento da pressão intra-abdominal, que comprime o sangue dessas áreas (p. ex., a pressão das costelas sobrejacentes pode deixar suas marcas no fígado) e pela ação bacteriana. Sob condições muito quentes, áreas pálidas podem aparecer na superfície do fígado dos bovinos horas após a morte. Histologicamente, essas áreas assemelham-se à necrose de coagulação, na qual há numerosas bactérias. Presumivelmente, um pouco antes da morte essas bactérias

disseminam-se do intestino para a veia porta.

- Amolecimento (Figs. 1-26 e 1-28) dos tecidos resultante da autólise das células e de tecido conjuntivo, frequentemente auxiliado pela putrefação bacteriana.
- O descolamento da mucosa ocorre rapidamente no rúmen, frequentemente em poucas horas, como resultado das enzimas da ingesta e da baixa velocidade de resfriamento.
- A opacidade do cristalino (Fig. 1-29, ver também Cap. 20) ocorre quando a carcaça está muito fria ou congelada. A alteração será revertida à transparência normal através do aquecimento, mas pode ser confundida com catarata em carcaças geladas.

Fig. 1-23 *Livor mortis,* porco.

Observe a coloração da pele avermelhada a purpúrea do lado direito, lado em que o porco ficou deitado quando veio a óbito. Essa alteração da coloração é chamada de *livor mortis* ou *congestão hipostática.* As áreas brancas claras são pontos de pressão no lado de baixo, onde o sangue não pôde passar após a morte.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

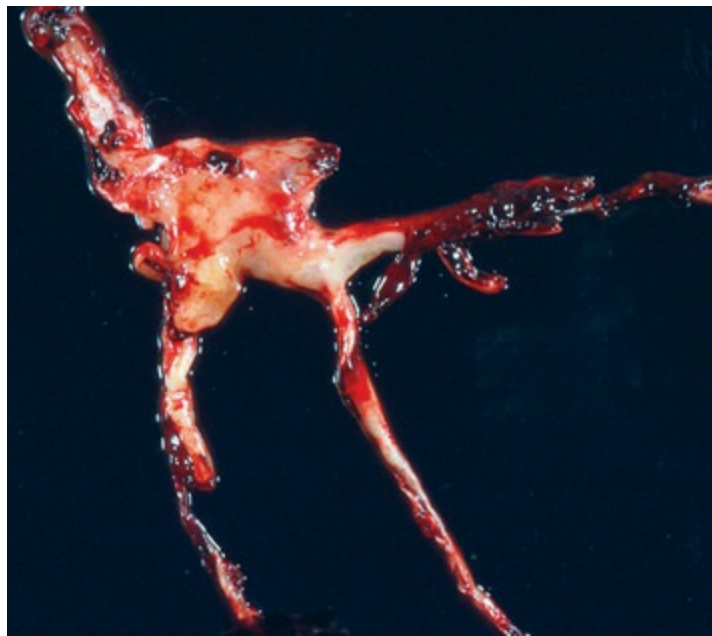



Fig. 1-24 Coágulo *post mortem*, cão.

O coágulo *post mortem* em algumas áreas é esbranquiçado claro a amarelado (coágulo de "gordura de galinha") e, em outras, avermelhado brilhante (coágulo de "geleia de morango"). Observe como se amolda à forma do lúmen dos vasos de onde foi removido.

(Cortesia de Dr. R.K. Myers, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)

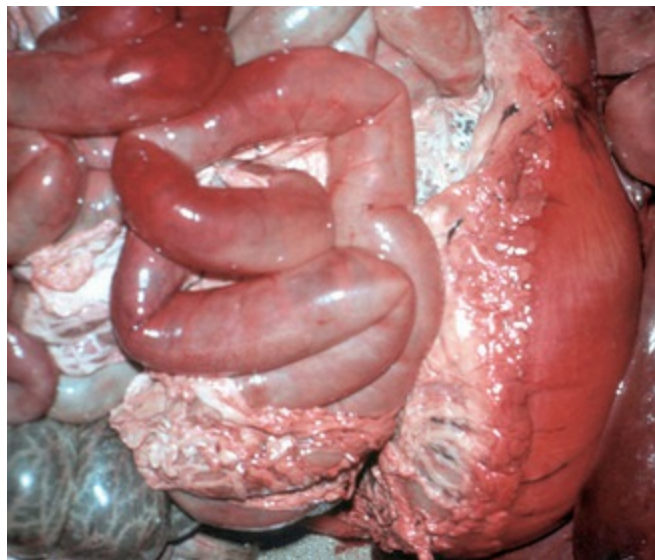



Fig. 1-25 Impregnação por hemoglobina, víscera, porco que veio a óbito muitas horas antes de ser necropsiado.

Observe a coloração rosada das superfícies da serosa do estômago e do intestino delgado. Isso é chamado de *impregnação por hemoglobina* e deve-se à coloração por hemoglobina que extravasou das células vermelhas autolisadas do sangue.

(Cortesia de Dr. R.K. Myers, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)

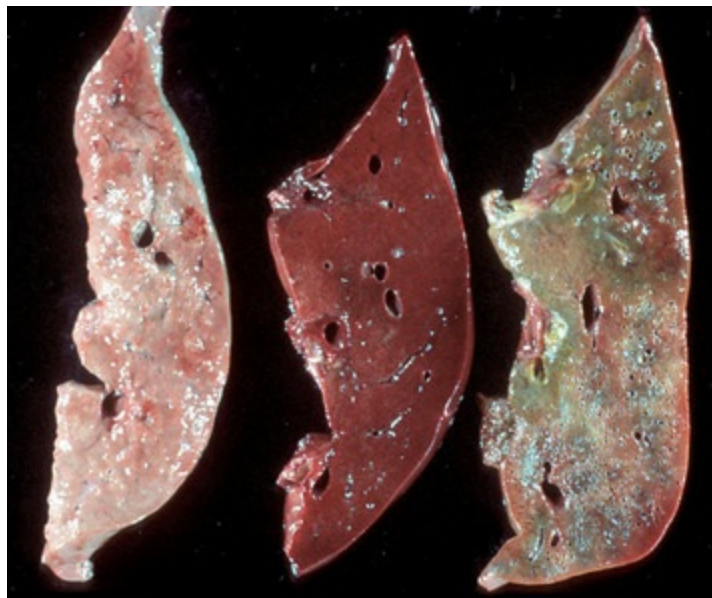



Fig. 1-26 Autólise *post mortem*.

Cortes transversais de fígados provenientes de três porcos diferentes em estágios distintos de autólise *post mortem*. O fragmento da direita apresenta coloração esverdeada ao redor dos ductos biliares devido à perda de bile para o parênquima adjacente depois da morte (impregnação por bile). Todos esses fígados estão mais macios do que o normal, mas o da esquerda é notavelmente mais macio, outra característica de tecido autolisado.

(Cortesia de Dr. R.K. Myers, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)

Fig. 1-27 Dilatação *post mortem* ou enfisema.

Vaca morta por raio há várias horas. Quando os animais morrem, principalmente os ruminantes, as bactérias do trato gastrointestinal continuam a proliferar e a produzir gás. Os micro-organismos ruminais podem produzir grande quantidade de gás, levando a carcaça a dilatar-se tremendamente.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia.)

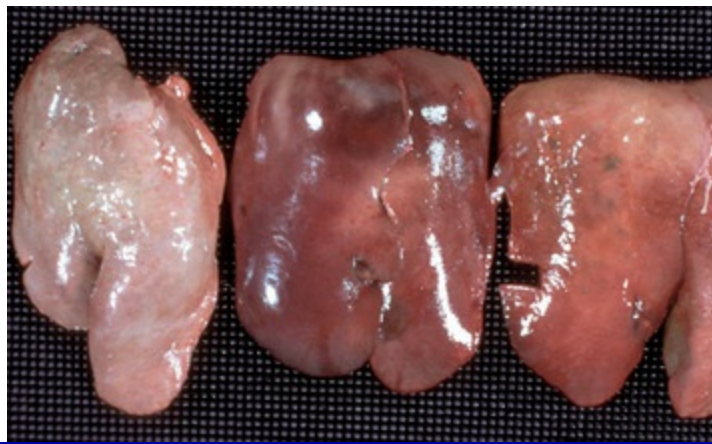



Fig. 1-28 Autólise *post mortem*.

Fígados de suínos em vários intervalos após a morte. Os focos claros no fígado do meio são decorrentes de o sangue ser forçado para fora do parênquima pela tumefação intestinal (marcas intestinais) e devido à pressão feita pela compressão das costelas (marcas costais). Algumas vezes, os múltiplos focos claros pequenos podem ser causados por colônias de bactérias *post mortem* e ser confundidos com necrose *ante mortem*.

(Cortesia de Dr. R.K. Myers, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)

Fig. 1-29 Autólise *post mortem*, olho, cristalino, bezerro.

Observe que a córnea está clara. A opacificação do cristalino é devida à refrigeração ou ao congelamento, e é reversível assim que a carcaça se aquece. Não deve ser confundida com catarata.

(Cortesia de Dr. P.N. Nation, University of Alberta; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia.)

Morte Celular por Apoptose

Os termos *apoptose* e *morte celular programada* têm sido usados praticamente como sinônimos para fazer referência à morte celular individual, em que há início do processo de morte celular autoinduzida, que alguns chamam de suicídio celular. A apoptose pode ser patológica ou fisiológica, e é apenas um dos tipos de morte celular

programada (outros tipos incluem morte celular com autofagia e cornificação de queratinócitos). A morte celular programada é reservada para a morte celular fisiológica (que normalmente envolve apoptose) que ocorre, por exemplo, nos animais em desenvolvimento (embriogênese e crescimento normal) e eliminação de células imunológicas. Para as circunstâncias em que a morte celular patológica ocorre com a retração como primeira característica, apoptose ou necrose apoptótica é o termo mais apropriadamente usado. A apoptose ocorre em uma variedade de circunstâncias patológicas, incluindo doenças virais, como febre amarela, nos humanos, involução glandular devido a bloqueio de ductos, alterações imunológicas por linfócitos T e como um componente de lesão causada por hipóxia e por algumas substâncias químicas e drogas.

Mecanismos da Apoptose*

Os mecanismos da morte celular programada e da apoptose foram amplamente pesquisados nas últimas décadas. Uma diversidade de estímulos resulta em uma sequência de eventos moleculares autoprogramada, determinada geneticamente e dependente de energia. Essa sequência envolve a iniciação por uma sinalização celular específica, o controle e a integração por moléculas reguladoras, uma fase de execução comum pelos genes da família caspase e a remoção de células mortas. Alguns desses mecanismos são desencadeados por mediadores inflamatórios, como o fator de necrose tumoral (TNF) e a Fas ligante (FasL). Outros envolvem a privação de fatores de crescimento, lesão mitocondrial e do DNA, acúmulo de proteínas mal enoveladas ou estimulação imunológica (Fig. 1-30).

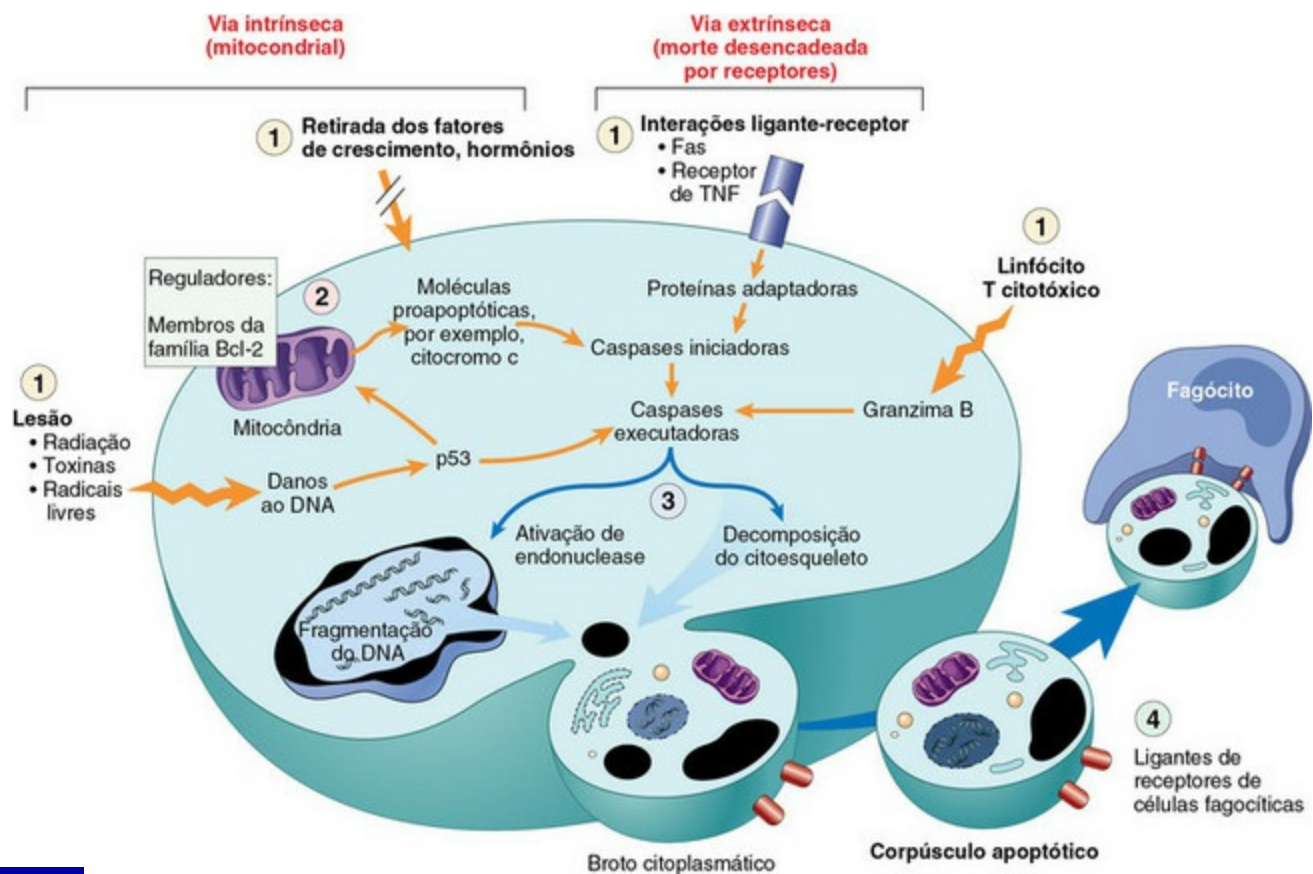



Fig. 1-30 Mecanismos da apoptose.

O número *(1)* assinala alguns dos principais indutores da apoptose. Eles incluem os ligantes de morte específicos (fator de necrose tumoral [TNF] e Fas ligante), subtração dos fatores de crescimento ou hormônios e agentes nocivos (p. ex., radiação). Alguns estímulos (como células citotóxicas) ativam diretamente as caspases executoras *(à direita)*. Outros atuam através de proteínas adaptadoras e caspases iniciadoras ou através de eventos mitocondriais que envolvem o citocromo c. *(2)* O controle e a regulação são influenciados por membros da família Bcl-2 de proteínas, que podem inibir ou promover a morte celular. *(3)* As caspases executoras ativam as endonucleases e proteases citoplasmáticas latentes que degredam as proteínas nucleares e citoesqueléticas. Isso resulta em uma cascata de degradação intracelular, incluindo fragmentação da cromatina nuclear e decomposição do citoesqueleto. *(4)* O resultado final é a formação de corpúsculos apoptóticos que contêm organelas intracelulares e outros componentes do citosol; esses corpúsculos também expressam novos ligantes para ligação e captação por células fagocíticas.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

O processo de apoptose pode ser dividido em uma fase de iniciação, na qual caspases tornam-se ativas cataliticamente, e uma fase de execução, na qual essas enzimas agem para causar a morte celular. O início da apoptose ocorre principalmente através de sinais de duas vias distintas, mas convergentes: a extrínseca, ou iniciada por receptores, e a intrínseca, ou mitocondrial. Ambas as vias convergem para ativar as caspases. Essas duas vias são descritas separadamente porque elas envolvem interações moleculares distintas, mas é importante lembrar que elas podem estar interligadas em várias fases.

A Via Extrínseca (Morte Desencadeada por Receptores)

A via extrínseca inicia-se através da interação dos receptores de morte da superfície celular em uma diversidade de células (Fig. 1-30). Os receptores de morte são membros da família dos receptores TNF, que contêm um domínio citoplasmático envolvido na interação proteína-proteína, chamada de *domínio da morte*, porque é essencial para a entrega dos sinais apoptóticos (alguns membros da família de receptores TNF não contêm os domínios citoplasmáticos da morte, sendo que sua função na ativação da apoptose é muito menos conhecida). Os receptores de morte mais bem conhecidos são os receptores TNF tipo 1 (TNFR1) e uma proteína relacionada, chamada Fas (CD95), mas há ainda vários outros descritos. O mecanismo da apoptose induzido por esses receptores de morte é bem ilustrado pela Fas (Fig. 1-31). Quando ocorre a ligação cruzada da Fas com seu ligante, a FasL ligada à membrana, três ou mais moléculas de Fas associam-se, e seus domínios citoplasmáticos de morte juntos formam um sítio de ligação para uma proteína adaptadora que também contém um domínio de morte chamado FADD *(domínio de morte associado à Fas)*. O FADD adere aos receptores de morte e liga-se a uma forma inativa da caspase-8 (em humanos, caspase-10), novamente através de um domínio de morte. Desta forma, várias moléculas de pró-caspase-8 são trazidas para a proximidade e clivam-se para produzir caspase-8 ativa. Então, essa enzima dispara uma cascata de ativação de caspases através de clivagens e, dessa forma, ativa outras pró-caspases, e as enzimas ativas medeiam a fase de execução da apoptose (discutida posteriormente). Essa via da apoptose pode ser inibida por uma proteína chamada *FLIP*, que se liga à pró-caspase-8, mas não pode clivar e ativar a enzima, pois falta a ela atividade enzimática. Alguns vírus e células normais produzem FLIP e usam essa inibição para proteger células infectadas e normais da apoptose mediada pela Fas. A ceramida esfingolipídica foi apontada como um intermediário entre os receptores de morte e a ativação da caspase, mas sua função nessa via é incerta e controversa.

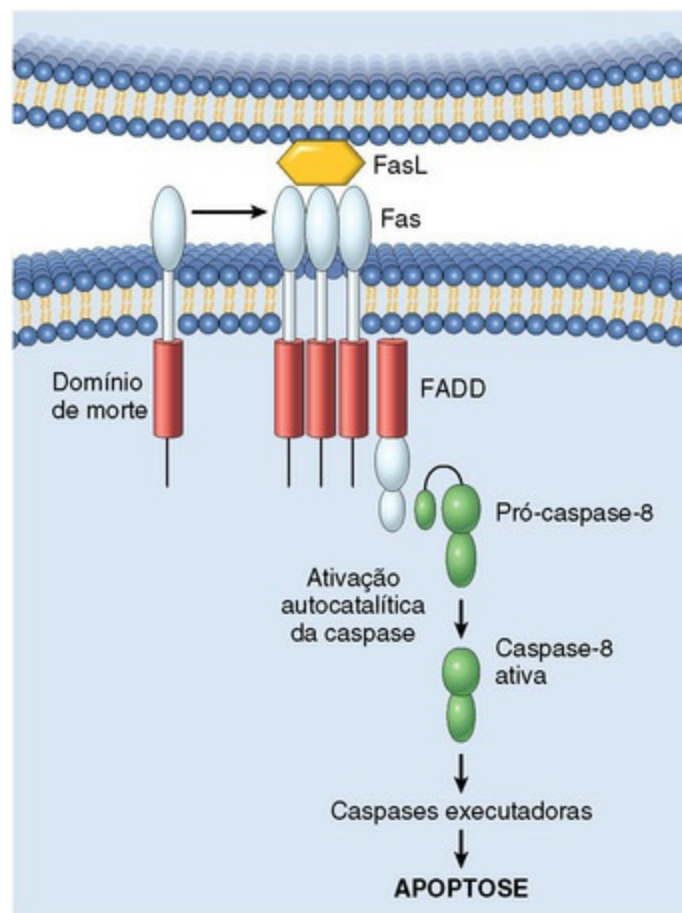



Fig. 1-31 A via extrínseca (desencadeada por receptores de morte) da apoptose, ilustrada pelos eventos posteriores ao envolvimento da Fas.

FADD, Domínio de morte associado à Fas; *FasL*, Fas ligante.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Via Intrínseca (Mitocondrial)

A via intrínseca da apoptose é o resultado do aumento da permeabilidade mitocondrial e da liberação de moléculas pró-apoptóticas para o interior do citoplasma, sem função para os receptores de morte (Fig. 1-30). Os fatores de crescimento e outros sinais de sobrevivência estimulam a produção de membros antiapoptóticos de proteínas da família Bcl-2. Essa família foi batizada em decorrência da Bcl-2, a qual foi identificada como um oncogene em linfoma de linfócitos B e é homóloga à proteína Ced-9 do nematódeo *Caenorhabditis elegans*. Há mais de 20 proteínas nesta família, e todas elas atuam na regulação da apoptose; as duas principais são Bcl-2 e Bcl-x. Essas proteínas antiapoptóticas normalmente residem nas membranas mitocondriais e no citoplasma. Quando as células são privadas dos sinais de sobrevivência ou sujeitas ao estresse, incluindo o mau enovelamento de proteínas e estresse do RE, ou quando o DNA é danificado, Bcl-2 e/ou Bcl-x saem da membrana mitocondrial e são substituídas por membros pró-

apoptóticos dessa família, como Bak, Bax e Bim. Quando os níveis de Bcl-2/Bcl-x diminuem, a permeabilidade da membrana mitocondrial aumenta, e várias proteínas que podem ativar a cascata da caspase extravasam (Fig. 1-32).

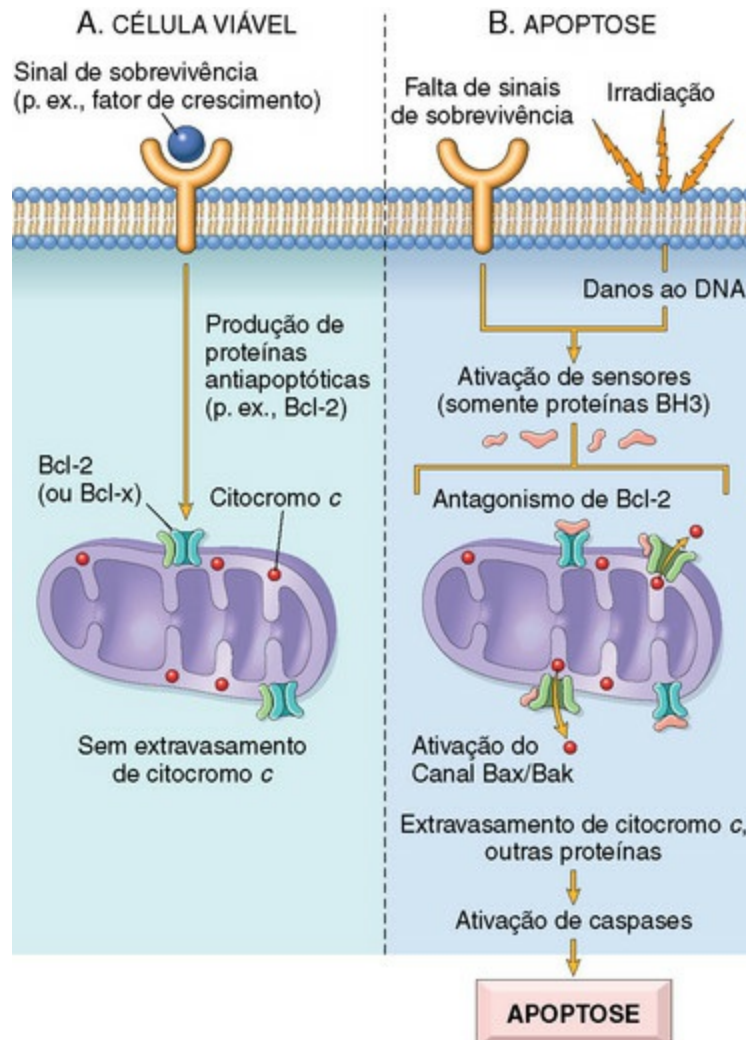



Fig. 1-32 A via intrínseca (mitocondrial) da apoptose.

A, A viabilidade celular é mantida pela indução de proteínas antiapoptóticas, como Bcl-2, através dos sinais de sobrevivência. Essas proteínas mantêm a integridade das membranas mitocondriais e impedem o extravasamento de proteínas da mitocôndria. **B**, Perda de sinais de sobrevivência, danos ao DNA e outros insultos ativam os sensores que antagonizam as proteínas antiapoptóticas e ativam as proteínas pró-apoptóticas Bax e Bak, que formam canais na membrana mitocondrial. O extravasamento subsequente de citocromo c (e outras proteínas, não mostradas) leva à ativação da caspase e da apoptose.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Uma dessas proteínas é o citocromo c, bem conhecido por sua função na respiração mitocondrial. No citosol, o citocromo c se liga a uma proteína chamada Apaf-1 (fator de ativação de apoptose-1, homóloga ao Ced-4 do nematódeo *Caenorhabditis elegans*), e o complexo ativa a caspase-9 (Bcl-2 e Bcl-x também podem

inibir diretamente a ativação da Apaf-1, e a sua perda das células pode permitir a ativação desse fator). Outras proteínas mitocondriais, como o fator de indução de apoptose (AIF), entram no citoplasma, onde se unem e neutralizam os vários inibidores de apoptose, cuja função normal é bloquear a ativação da caspase. O resultado final é a iniciação da cascata de caspase. Desta forma, a essência da via intrínseca é um equilíbrio entre moléculas pró-apoptóticas e protetoras que regulam a permeabilidade mitocondrial e a liberação dos indutores da morte, que normalmente estão indisponíveis dentro das mitocôndrias. Há evidências de que a via intrínseca da apoptose pode ser deflagrada sem a atuação das mitocôndrias. A apoptose pode ser desencadeada pela ativação da caspase em uma etapa anterior às mitocôndrias. O aumento da permeabilidade mitocondrial e a liberação de moléculas pró-apoptóticas subsequentes amplificam os sinais de morte. Entretanto, essas vias de apoptose que envolvem uma iniciação independente das mitocôndrias não são bem definidas. As vias extrínsecas e intrínsecas desencadeantes da apoptose foram descritas separadamente, mas podem existir sobreposições entre elas. Por exemplo, nos hepatócitos, a sinalização da Fas ativa os membros pró-apoptóticos da família Bcl chamados *Bid*, que, em troca, ativam a via mitocondrial. Não se sabe se tais interações cooperativas entre as vias de apoptose são ativas na maioria dos outros tipos celulares.

A Fase de Execução

A fase final da apoptose é mediada por uma cascata proteolítica, para a qual os vários mecanismos de desencadeamento convergem. As proteases que medeiam a fase de execução são espécies altamente conservadas e pertencem à família caspase, como mencionado anteriormente. Estas são homólogos de mamíferos do gene Ced-3 no *Caenorhabditis elegans*. O termo *caspase* foi baseado em duas propriedades desta família de enzimas: o “c” refere-se à cisteína protease (*i. e.*, uma enzima com cisteína em seu sítio ativo) e “aspase” refere-se à capacidade singular dessas enzimas em clivar resíduos de ácido aspártico. A família caspase, que agora engloba mais de 10 membros, pode ser dividida funcionalmente em dois grupos básicos: iniciador e executor, dependendo da ordem em que são ativados durante a apoptose. As caspases iniciadoras, conforme já vimos, englobam a caspase-8 e a caspase-9. Várias caspases atuam como executoras, incluindo a caspase-3 e a caspase-6. A exemplo de muitas proteases, as caspases existem como pró-enzimas inativas, ou zimogênios, e devem sofrer uma clivagem ativadora para a apoptose ser desencadeada. As caspases possuem seus próprios locais de clivagem, que podem ser hidrolisados não somente por outras caspases, mas também de maneira autocatalítica. Depois que uma caspase iniciadora é clivada para gerar sua forma ativa, o programa de morte enzimática é

colocado em movimento por uma ativação rápida e sequencial de outras caspases. As caspases executoras atuam sobre muitos componentes celulares. Elas clivam as proteínas citoesqueléticas e da matriz nuclear e, dessa forma, rompem o citoesqueleto e levam ao desarranjo nuclear. Os alvos de ativação da caspase no núcleo incluem proteínas envolvidas na transcrição, replicação do DNA e reparo do DNA. Em particular, a ativação da caspase-3 converte uma DNAase citoplasmática em uma forma ativa através da clivagem de um inibidor da enzima; essa DNAase induz a clivagem internucleossômica típica do DNA, descrita anteriormente.

Aparência Morfológica da Apoptose

Morfologicamente, as células apoptóticas apresentam cromatina e citoplasma condensados, e os fragmentos são normalmente encontrados nas células adjacentes ou nas células fagocíticas como corpos apoptóticos (Fig. 1-33). Pelo fato de células individuais estarem mortas, as alterações macroscópicas (e mesmo alterações microscópicas) normalmente não são evidentes. Além disso, devido ao fato de a célula se fragmentar em partículas ligadas à membrana, a fagocitose ocorre sem inflamação, o que é visto normalmente na necrose.

A

B

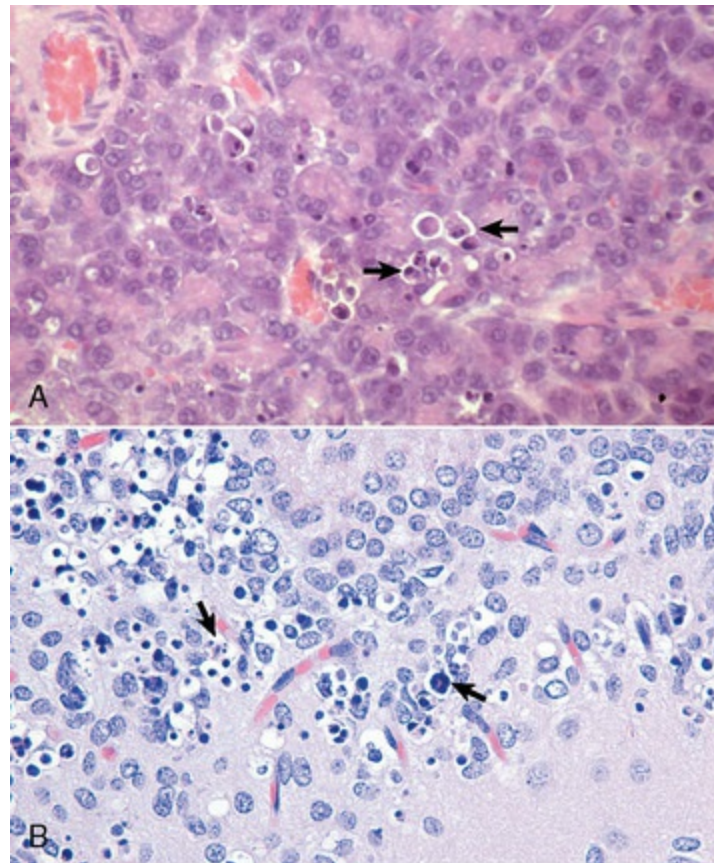



Fig. 1-33 Apoptose, citoarquitetura das células.

A, Pâncreas, rato. As células acinares individuais estão retraídas e com a cromatina condensada e fragmentada *(setas)*. Bolhas citoplasmáticas são encontradas nas células adjacentes. Não há inflamação. Coloração H&E. **B**, Formação de hipocampo, rato. Os neurônios individuais são retraídos

e a cromatina é condensada e fragmentada *(setas)*.

*(**A** cortesia de Dr. M.A. Wallig, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Drs. V.E. Valli and J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Embora em geral discutidos separadamente, a necrose por oncose e a apoptose podem ser vistas no mesmo tecido devido ao mesmo agente (Fig. 1-34). A lesão celular por uma substância química que lesione as mitocôndrias, por exemplo, pode liberar o citocromo c e iniciar o programa da apoptose. As células com mitocôndrias afetadas mais severamente podem morrer por tumefação ou oncose.

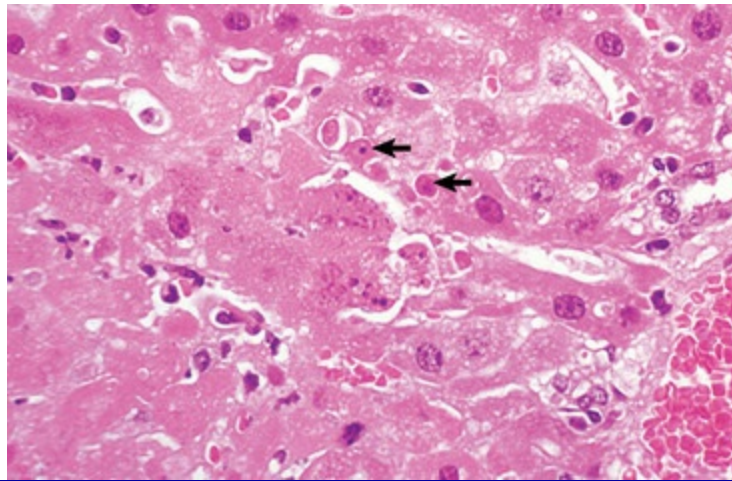



Fig. 1-34 Necrose e apoptose, infecção pelo vírus da hepatite dos camundongos, fígado, camundongo.

Essa doença causa morte dos hepatócitos, classicamente pela necrose oncótica, mas às vezes pela apoptose. Observe as áreas de necrose de coagulação na parte inferior esquerda e os corpúsculos apoptóticos no centro; alguns deles foram envolvidos pelos hepatócitos adjacentes *(setas)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. R.K. Myers, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)

As características histopatológicas da apoptose estão listadas a seguir:

- Células individuais são retraídas.
- A cromatina é condensada.
- O citoplasma é fragmentado.
- Os brotos citoplasmáticos geralmente contendo um fragmento de núcleo se forma na superfície, separa-se, e são fagocitados por células adjacentes como corpos apoptóticos, pequenas inclusões eosinofílicas intracelulares com fragmentos nucleares densos.
- Não há inflamação.

Lesão celular crônica e adaptação celular

Conforme mencionado anteriormente na discussão sobre tumefação celular e necrose, as células respondem à lesão (ou estresse) de três maneiras principais possíveis: (1) adaptação, (2) lesão reversível com ou sem degeneração, e (3) morte. Uma lesão subletal à célula, por tempo prolongado, pode levar a várias alterações celulares. As células podem se adaptar produzindo mais células *(hiperplasia)* ou através da produção de mais organelas, levando ao aumento no tamanho *(hipertrofia)*, e em alguns casos a adaptação resulta em menos organelas e na diminuição do tamanho celular e tecidual *(atrofia)*. As células podem degenerar de várias formas, algumas das quais envolvem o acúmulo de substâncias normais e anormais. Pode resultar em função prejudicada, e as alterações morfológicas na célula e no tecido podem dar um indício a respeito da causa da lesão celular.

Sequelas da lesão subletal e alterações subcelulares

Autofagocitose

Autofagocitose é o processo pelo qual as células com lesão subletal removem as organelas danificadas e estéreis. As células com lesões subletais geralmente têm grande quantidade de organelas danificadas. Assim como em sociedades organizadas, a célula possui um sistema de limpeza após uma "tempestade". Na autofagia, partes da matriz citoplasmática e organelas danificadas são envolvidas por membranas celulares para formar os autofagossomos, que subsequentemente se fundem com os lisossomos (Fig. 1-35). Quando as células brancas fagocíticas ingerem células mortas ou que estão morrendo, o processo é muito semelhante e conhecido como *heterofagia.* A autofagia é uma reação comum das células lesadas subletalmente, das células epiteliais, como o endométrio, que passam por regressão fisiológica cíclica, e em atrofia, devido a várias causas. Indícios recentes sugerem que as vias de autofagocitose podem resultar em um tipo distinto de morte celular, denominado *morte celular autofágica.*

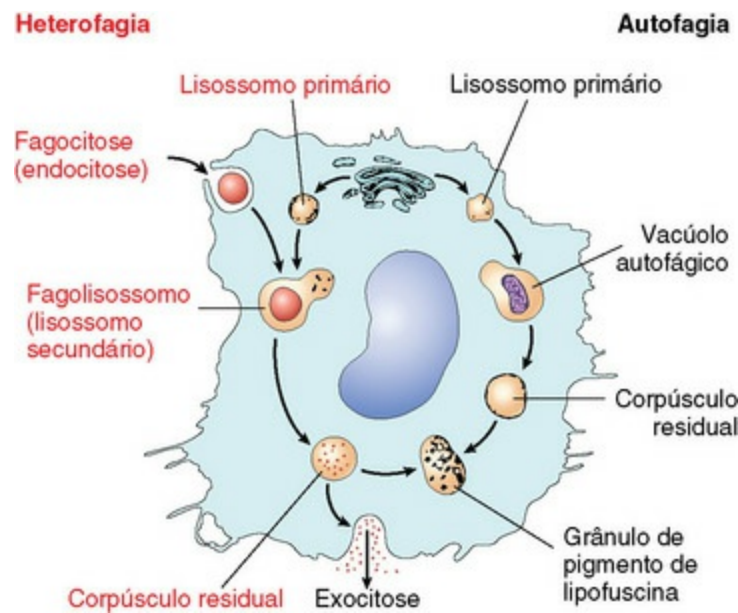



Fig. 1-35 Autofagia e heterofagia.

Representação esquemática de heterofagia *(à esquerda)* e autofagia *(à direita)*. Os mecanismos são semelhantes ao do processamento de debris celulares, ambos de fontes intrínsecas e extrínsecas (heterofagia).

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

Através de microscopia de luz, os vacúolos autofágicos podem ser vistos como inclusões eosinofílicas (ver a Seção Proteínas Hialinas Intracelulares) e são mais comuns nos fígado e rins. Conforme a digestão progride, formam-se debris elétron-densos e lamelares. Alguns vacúolos são expulsos da célula por exocitose, já outros permanecem como corpúsculos residuais e o conteúdo forma a lipofuscina, também chamada de pigmento do desgaste.

Proteínas que se enovelam erroneamente, ou aquelas de outra forma alteradas, ocorrem em várias circunstâncias dentro da célula, tanto em estados normais como de doença. Essas proteínas podem ser reparadas pelas chaperonas ou podem ser degradadas pela via ubiquitina-proteossomo. As proteínas-alvo são conjugadas à ubiquitina (uma das várias proteínas de choque térmico) que, por um mecanismo em cascata, resultam em poliubiquitinação e direcionamento das proteínas ao proteossomo, um complexo de múltiplas subunidades que possui um centro catalítico que degrada as proteínas para remoção (Fig. 1-48). A remoção de todas as classes de proteínas, incluindo as moléculas de sinalização celular, permite um controle apropriado da função, crescimento e replicação celular. Essa via também atua na ativação e na inibição da apoptose, assim como na lesão subletal.

Alterações adaptativas que levam à alteração no tamanho, número ou aspecto celular

As alterações adaptativas em resposta ao estresse ou lesão celular podem levar ao aumento no tamanho de tecidos e órgãos (pela *hiperplasia* e/ou *hipertrofia*), à diminuição do tamanho tecidual e celular *(atrofia)* ou à alteração para um tipo celular diferente *(metaplasia)* (Fig. 1-36). Hipertrofia é o aumento do tamanho de células ou órgãos. Hiperplasia é o aumento no número de células em um tecido ou órgão. As duas geralmente ocorrem juntas como uma alteração adaptativa, e são consideradas respostas positivas à lesão ou ao estresse.

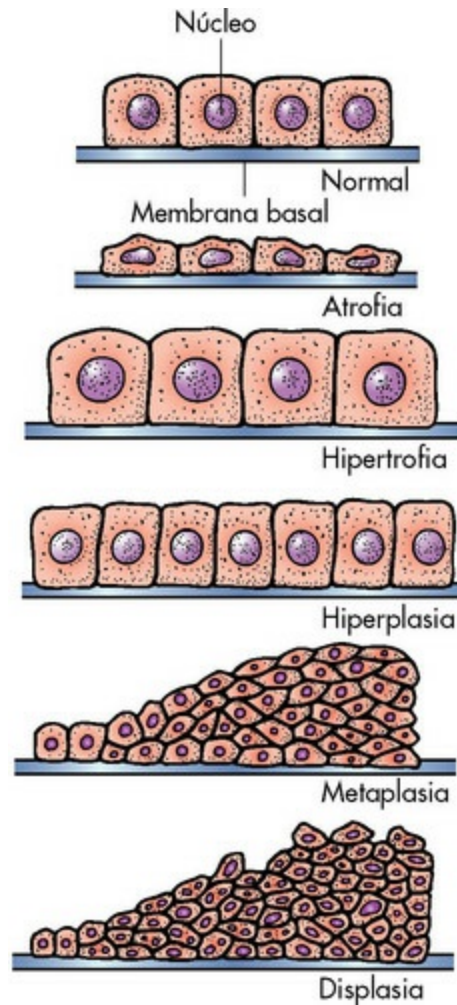



Fig. 1-36 Alterações adaptativas no epitélio.

(De McCance K, Huether SE, Brasshers, et al: Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children, ed 6, St Louis, 2010, Mosby.)

Hipertrofia

Em uma hipertrofia celular simples, o número de células em um órgão ou tecido não aumenta. As células sintetizam mais organelas e ocorre o aumento do volume celular. A arquitetura histológica do órgão é normal, mas as células são maiores. A hipertrofia pode ocorrer na maioria dos órgãos e tecidos, mas tende a se desenvolver nas células que sofrem pouca replicação (p. ex., células estáveis ou permanentes). É muito

comum no músculo estriado. Em resposta ao aumento da carga de trabalho, o músculo liso sofre hipertrofia e hiperplasia. As causas de hipertrofia normalmente envolvem a demanda de função aumentada (p. ex., o aumento da carga de trabalho em um músculo e a hipertrofia resultante daquele músculo em levantadores de peso).

O tamanho e a configuração das organelas refletem o requerimento de trabalho da célula. A exposição crônica a drogas, como o fenobarbital, a fenitoína e o álcool, leva à dilatação do REL nos hepatócitos. O REL contém um sistema misto de enzimas oxidases que atuam para catabolizar essas substâncias. O aumento no tamanho do complexo de Golgi e RER é um reflexo da necessidade de síntese de proteínas extracelulares (p. ex., imunoglobulinas, colágeno e secreções). Essas organelas aumentam em tamanho por duplicação das membranas. O número de mitocôndrias ajusta-se aos requerimentos celulares de ATP. O tamanho do nucléolo e a proporção de eucromatina também refletem a atividade sintética da célula.

A hipertrofia fisiológica é um resultado comum e esperado após o trabalho. A hipertrofia compensatória é uma resposta à perda de uma parte de um órgão ou de um dos pares de órgãos ou, ainda, a uma obstrução de lúmen de um órgão muscular oco. Por exemplo, ocorre hipertrofia em um rim após a perda do rim oposto. O rim aumenta devido ao aumento no comprimento dos néfrons, e não devido ao aumento do número de néfrons. A capacidade funcional aumenta com o aumento do tamanho. A hipertrofia do ventrículo cardíaco direito decorrente de estenose no fluxo do trato pulmonar é outro exemplo de hipertrofia compensatória (Fig. 1-37).

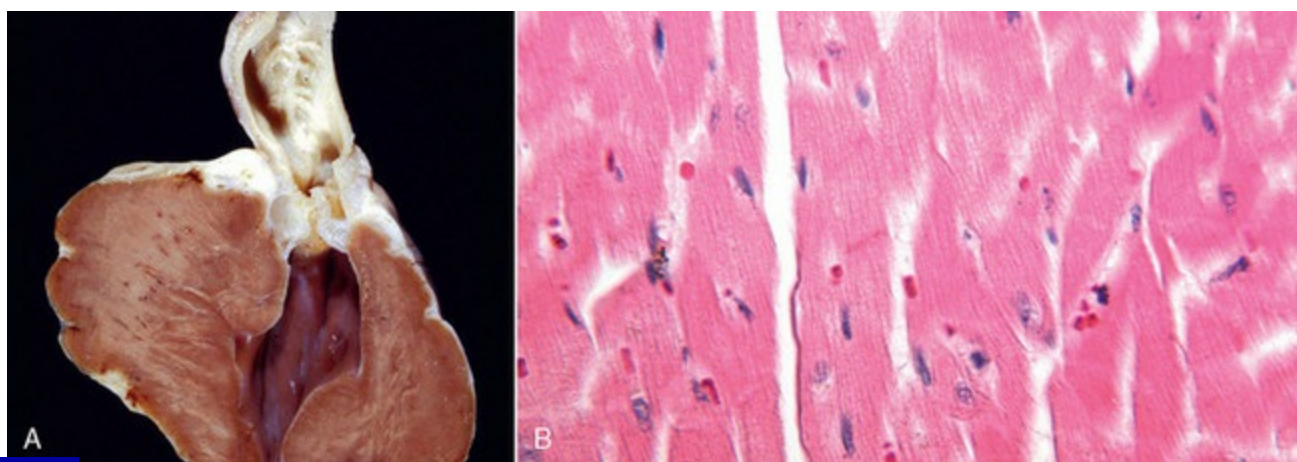



Fig. 1-37 Hipertrofia, coração, cão.

A, Estreitamento do trato de fluxo de saída pulmonar causado por estenose da valva pulmonar forçou o ventrículo direito a contrair com mais pressão. Esse aumento na carga de trabalho causou hipertrofia da parede do ventrículo direito, que está mais espessa do que deveria ser. **B**, Observe o aumento de tamanho (hipertrofia) dos miócitos no músculo cardíaco sobrecarregado.

(Cortesia de Dr. L. Miller, College of Veterinary Atlantic, University of Prince Edward Island; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia.)

A hipertrofia é uma ocorrência comum, protetora, limitada e reversível, e pode raramente causar prejuízo às estruturas adjacentes. Pode não ser sempre útil. Na hipertrofia do miocárdio, o aumento das miofibras pode ocorrer com o aumento correspondente no estroma intercelular, fazendo com que o miocárdio fique mais rígido. Além disso, o suprimento sanguíneo pode não aumentar adequadamente para satisfazer as necessidades da massa aumentada de miócitos, resultando em lesão por hipóxia. O termo hipertrofia é usado na patologia macroscópica para descrever lesões que envolvem aumento macroscópico de um órgão, independente da causa.

Os mecanismos celulares que causam hipertrofia variam de acordo com o tecido e a causa, sendo que a maioria das entidades não apresenta detalhes suficientes. É provável que fatores de crescimento desempenhem funções na alteração da expressão gênica em muitas circunstâncias, ao passo que, na hipertrofia das miofibras, o tipo de estresse mecânico pode influenciar no modo como o músculo cresce, por exemplo, com aumento das mitocôndrias, necessárias para o metabolismo oxidativo em treinamentos de resistência. A hipertrofia muscular do útero é resultante da ligação do estrógeno aos receptores citosólicos, que, em troca, ativam os genes que provocam a produção de proteína muscular. Essas alterações específicas e todas as outras provavelmente se devem à ativação de genes específicos.

Hiperplasia

O fato de a hiperplasia ser um aumento no número de células implica o aumento da divisão mitótica. A hiperplasia aumenta o tamanho de um tecido, um órgão ou parte dele, e pode aparecer macroscopicamente como hipertrofia. É uma alteração comum. Microscopicamente, as células parecem com células normais, mas estão aumentadas em número. As células hiperplásicas também podem estar aumentadas em tamanho (*i. e.*, hipertróficas).

A capacidade de os diferentes tipos de células adultas sofrerem hiperplasia varia. As células lábeis — aquelas que rotineiramente proliferam em circunstâncias normais, como as da epiderme, epitélio intestinal e medula óssea — tornam-se hiperplásicas rapidamente. As células permanentes, como neurônios e miócitos cardíacos e esqueléticos, na maioria das situações, possuem muito pouca capacidade de regeneração ou de se tornarem hiperplásicas. As células estáveis, como as do osso, cartilagem e musculatura lisa, possuem capacidade intermediária em tornarem-se hiperplásicas.

A hiperplasia é tradicionalmente dividida em hiperplasia fisiológica e patológica, como pode ser visto a seguir:

- A *hiperplasia fisiológica* é normalmente hormonal ou compensatória. A hiperplasia

hormonal inclui condições como a proliferação epitelial da glândula mamária aumentada antes da lactação e o aumento do útero gravídico. A hiperplasia compensatória, ou de regeneração, ocorre após a perda de uma parte de um órgão. Por exemplo, caso a pele seja esfoliada, a camada basal da epiderme sofre mitoses para regenerar as camadas superficiais. A remoção de uma parte do fígado pode levar a mitoses nos hepatócitos restantes, resultando em restauração do fígado ao seu tamanho normal, mas não necessariamente à forma normal. Esse processo regenerativo leva somente 2 semanas em ratos após hepatectomia parcial.

- A *hiperplasia patológica* é normalmente causada por estimulação hormonal excessiva das células-alvo ou por irritação crônica. É comum ocorrer hiperplasia endometrial cística do útero das cadelas como resultado da influência prolongada da progesterona. Microscopicamente, há aumento do número de células epiteliais no interior de glândulas e sobre a superfície luminal. A mucosa se espessa e pode reter ou impedir a saída de secreções, causando dilatação de glândulas e formação de cistos na mucosa. O processo é reversível caso o estímulo seja removido.

A hiperplasia patológica pode levar ao aumento difuso de um órgão, como na hiperplasia prostática benigna em cães, no bócio (hiperplasia da glândula tireoide) (Fig. 1-38), ou ser localizada como uma hiperplasia nodular. A hiperplasia nodular pode ocorrer sem causa determinada e estar presente no baço, fígado e pâncreas de cães idosos. Deve-se diferenciar a hiperplasia, principalmente a hiperplasia nodular, da neoplasia.

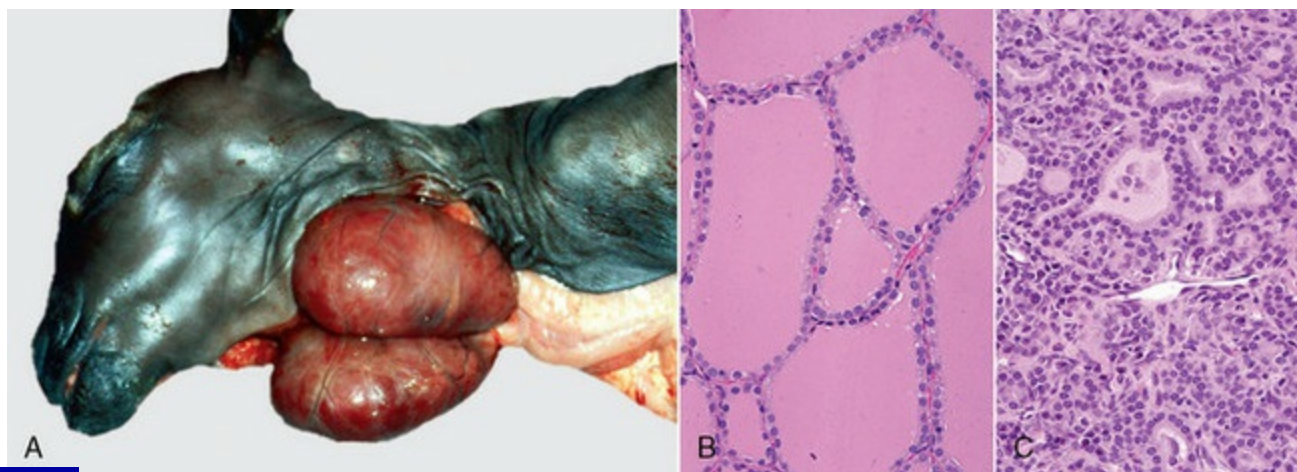



Fig. 1-38 Hiperplasia, bócio tireoidiano, cabra.

A, A deficiência de iodo na dieta materna durante a gestação resultou em hiperplasia (e hipertrofia) de células epiteliais foliculares da tireoide nessa cabra neonata e, assim, resultou no aumento simétrico das glândulas (bócio). **B**, Células epiteliais foliculares da tireoide de uma glândula tireoide normal. Coloração H&E. **C**, Células epiteliais foliculares da tireoide de um caso de bócio tireoidiano.

Observe o aumento no número (e no tamanho) das células epiteliais foliculares. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. O. Hedstrom, College of Veterinary Medicine, Oregon State University; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia. **B** e **C** cortesia de Dr. B. Harmon, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia.)*

A importância da hiperplasia normalmente encontra-se na determinação da sua causa. Se for de origem hormonal, o distúrbio no órgão de origem deve ser determinado. Se a causa for irritação crônica, a determinação do agente geralmente é importante. A hiperplasia normalmente é induzida por estímulos conhecidos. Este é um processo controlado que cessa quando o estímulo é retirado, cumpre com um propósito útil determinado (p. ex., reparar defeitos, compensar a perda de tecido, preparar para aumento de função e auxiliar na proteção) e está sujeito aos controles de crescimento normais. Esses aspectos não fazem parte dos processos neoplásicos, que, por outro lado, na aparência e no comportamento podem ser semelhantes às alterações hiperplásicas.

Os mecanismos celulares de hiperplasia variam nos detalhes, dependendo da célula afetada e da causa. Existem diversos controles que permitem que a célula entre ou não no ciclo de replicação. Em algumas circunstâncias os hormônios deflagram a replicação celular, enquanto em outras os fatores de crescimento, o aumento de receptores para fatores de crescimento e a ativação da via de sinalização celular podem desempenhar uma função. Em alguns casos, as citosinas são importantes. Em última instância, os fatores de transcrição podem influenciar a expressão de um novo arsenal de genes, levando à proliferação celular. Na regeneração para restituição de um parênquima a uma quantidade normal de células (ver discussão a seguir), as células-tronco são ativadas e conduzem a uma replicação celular apropriada.

Metaplasia

A metaplasia é uma alteração reversível na qual um tipo celular adulto é substituído por outro tipo celular adulto de uma mesma linhagem germinativa (Fig. 1-39). Normalmente, o epitélio especializado é substituído por um epitélio menos especializado. Um tipo celular adulto não se transforma em outro tipo celular adulto. É o estoque de células menos diferenciadas (ou células-tronco) que se diferenciam ao longo de uma linhagem diferente. Por exemplo, em fumantes a irritação crônica do epitélio colunar ciliado normal da traqueia e da árvore brônquica faz com que este seja substituído por áreas focais ou difusas de epitélio escamoso estratificado. As células escamosas são mais resistentes à lesão, mas são menos protetoras aos pulmões, e, como lhes faltam cílios, ocorre diminuição na remoção de muco.

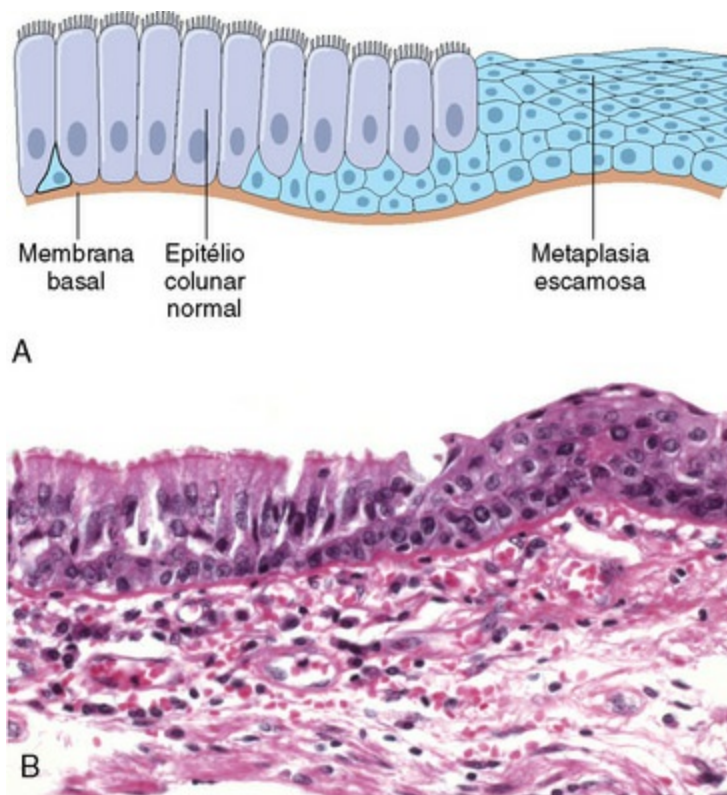



Fig. 1-39 Metaplasia do epitélio escamoso.

A, Diagrama esquemático de metaplasia colunar para escamosa. **B,** Metaplasia de epitélio colunar *(esquerda)* para epitélio escamoso *(direita)* de um brônquio.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, Filadélfia, 2009, Saunders.)

Geralmente (mas nem sempre) a metaplasia é uma alteração adaptativa para resistir às condições ambientais adversas, e é reversível se a causa for removida. A metaplasia epitelial é comum para o epitélio escamoso e normalmente resulta da irritação crônica, mas pode ter outras causas (p. ex., hipovitaminose A). A metaplasia de tecidos mesenquimais é claramente menos adaptativa e é normalmente uma resposta às alterações do microambiente das células, como tensão de oxigênio. Um tipo de tecido mesenquimal transforma-se em outro, por exemplo, o tecido fibroso transforma-se em cartilagem ou osso.

A seguir alguns exemplos de causas de metaplasia:

- Irritação crônica devido a partículas e substâncias químicas em pulmões de fumantes pode transformar o epitélio cuboide e colunar normal das vias aéreas em escamoso estratificado.
- A deficiência de vitamina A causa metaplasia escamosa do epitélio de transição do trato urinário, das células epiteliais cuboides e colunares de revestimento dos ductos das glândulas salivares e do epitélio das glândulas mucosas da mucosa esofágica nas aves (Fig. 1-40).

- A toxicidade do estrógeno, dentre outras coisas, causa metaplasia escamosa do trato urinário e próstata.
- A regeneração do epitélio glandular decorrente de mastite pode ser primeiramente escamosa.
- Pode ocorrer metaplasia escamosa de ductos salivares, biliares e pancreáticos se eles estiverem bloqueados por cálculos no lúmen.
- Metaplasia óssea (osso metaplásico) ocasionalmente ocorre em tecidos moles lesados.
- Metaplasia mieloide (hematopoiese extramedular) em baço e fígado de adultos ocorre normalmente após lesão ou insuficiência de medula óssea.
- Metaplasia ocorre em alguns tumores, como tumores mistos de glândula mamária de cães.

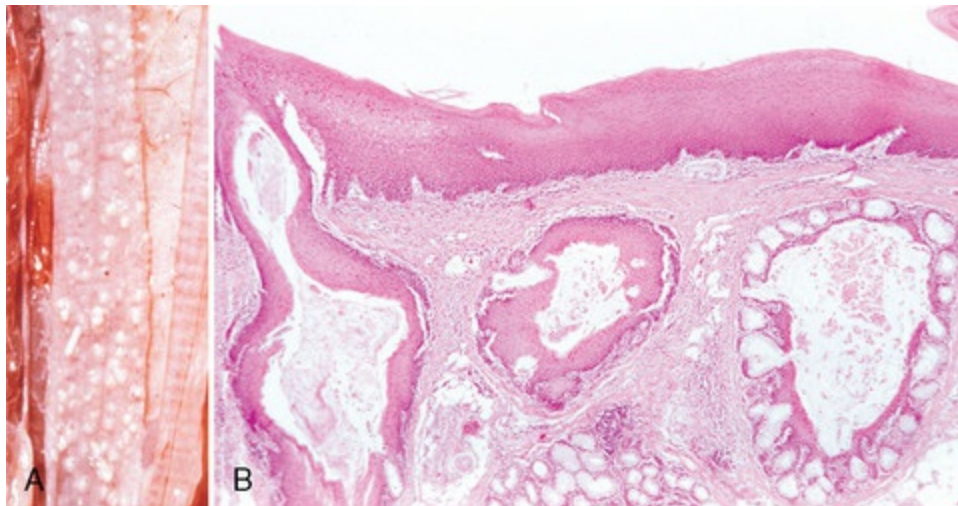



Fig. 1-40 Metaplasia escamosa, esôfago, papagaio.

A, A mucosa esofágica apresenta vários nódulos esbranquiçados salientes de metaplasia escamosa de glândulas mucosas. A metaplasia se desenvolveu devido à falta de vitamina A na dieta (hipovitaminose A). **B,** Observe a metaplasia escamosa de glândulas esofágicas. A vitamina A é necessária para manutenção do epitélio normal. A hipovitaminose A resulta na substituição das células do epitélio normal da mucosa e das células caliciformes das glândulas por epitélio escamoso estratificado queratinizado. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A metaplasia é reversível (normalmente) se a causa for retirada. Entretanto, pode ser pré-neoplásica, por exemplo, em pulmões de fumantes, onde aparece antes da transformação em carcinoma de células escamosas.

Os mecanismos celulares que levam à metaplasia variam. A vitamina A é importante na diferenciação normal do epitélio secretor de muco por mecanismos ainda não identificados. Quando falta vitamina A, essas células se diferenciam em

linhagens escamosas. O estrógeno causa diferenciação das linhagens escamosas em epitélios responsivos a hormônios sexuais específicos. Fatores de crescimento e outras substâncias tróficas presumivelmente podem influenciar na diferenciação das células-tronco ao longo de determinadas vias, e a MEC (matriz extracelular) pode desempenhar uma função importante. Está pouco evidente como essas alterações metaplásicas ocorrem em resposta à lesão.

Atrofia

A atrofia é a diminuição no tamanho ou na quantidade de uma célula, tecido ou órgãos, após o crescimento normal ter sido atingido (Fig. 1-41). Ela é decorrente da diminuição do número e/ou tamanho celular. Pode afetar, na prática, qualquer órgão ou parte dele. É uma alteração regressiva normalmente devida à lesão gradual e contínua. Algumas causas e exemplos de atrofia são:

- Suprimento nutritivo deficiente. Inanição e, principalmente, diminuição do suprimento sanguíneo. Por exemplo, atrofia hepática resultante da diminuição do fluxo sanguíneo pela veia porta (Fig. 1-42).
- Carga de trabalho diminuída. Por exemplo, atrofia de fibras musculares em pessoas sedentárias.
- Desuso. Músculos de um membro que fica imobilizado se atrofiam.
- Denervação. Fibras musculares diminuem em tamanho se o nervo for cortado.
- Pressão. Atrofia, degeneração e necrose ocorrem adjacentes ao tumor devido à compressão e ao comprometimento do suprimento sanguíneo.
- Perda da estimulação endócrina. Atrofia da zona fasciculada da adrenal devido à terapia esteroide prolongada.
- Senilidade.

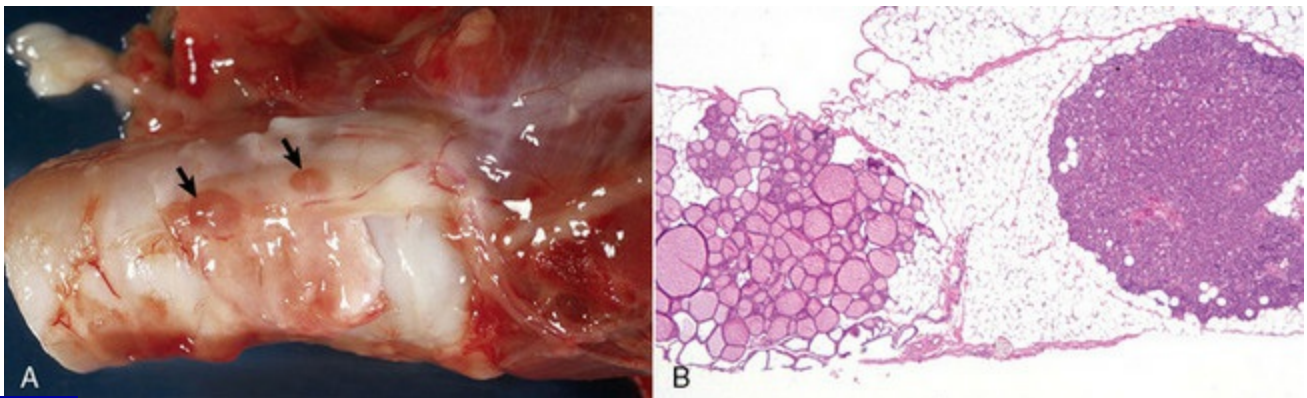



Fig. 1-41 Atrofia, glândula tireoide direita na traqueia, cão.

A, A glândula tireoide direita encontra-se extremamente reduzida e difícil de ser distinguida. Restam

somente pequenas partes do tecido tireoidiano *(setas)*. **B,** A glândula tireoide está extremamente pequena, os folículos estão atrofiados e de tamanhos variados e o coloide tem baixa concentração da proteína tireoglobulina (cor rósea clara). Observe que o estroma de sustentação foi substituído por células de gordura. A glândula paratireoide *(à direita)* apresenta tamanho normal. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia. **B** cortesia da College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

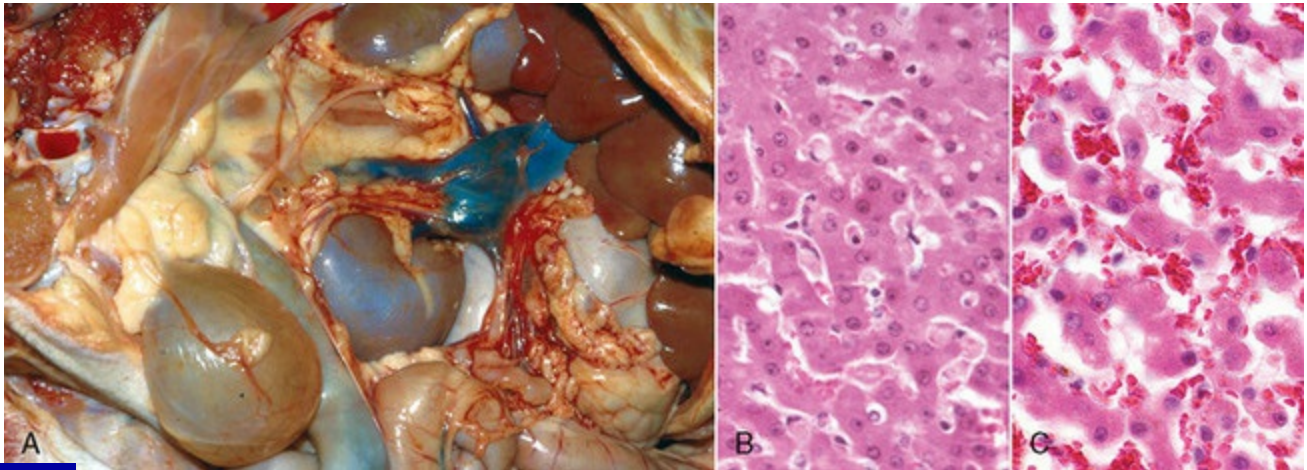



Fig. 1-42 Atrofia, fígado, cão.

A, Observe o tamanho reduzido (inteiramente abaixo do gradil costal) e a coloração normal do fígado nesse cão e o tamanho anômalo da veia cava caudal no mesentério (*i.e.*, desvio [*shunt*] entre a veia porta e a circulação sistêmica). Essa alteração provocou um desvio do sangue para o fígado. A redução no fluxo sanguíneo para o fígado causa diminuição dos nutrientes (fatores tróficos hepáticos) aos hepatócitos e, assim, a diminuição do tamanho dos hepatócitos. **B,** Fígado normal. Coloração H&E. **C,** Fígado, atrofia. Os hepatócitos são menores e mais estreitos que aqueles de um fígado normal **(B).** Como consequência, os sinusoides são correspondentemente mais largos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. J. Sagartz, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University and Noah's Arkive, Faculdade College of Veterinary Medicine, University of Geórgia. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C** cortesia de Dr. R.K. Myers, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)*

A involução é a diminuição do tamanho de um tecido causada pela redução no número de células (normalmente por apoptose), e geralmente é usada para se referir a *processos fisiológicos*. Por exemplo, o timo involui com a idade e muitos tecidos tornam-se menores devido à involução senil. O útero involui após o parto, e suas células musculares lisas diminuem notavelmente em tamanho e número.

A patogênese da atrofia envolve um ambiente adverso. As células regridem a um tamanho celular menor e sobrevivem, mas com função diminuída. A causa mais comum é nutrição celular inadequada por qualquer razão. A síntese de proteínas é excedida pela taxa de degradação ou de perda.

Autofagocitose, lisossomos e a via ubiquitina-proteossomo (ver discussão anterior na Seção Lesão Subletal e Alterações Subcelulares) podem atuar na diminuição da

quantidade de organelas e proteínas na célula. Os verdadeiros fatores desencadeantes e mecanismos celulares não são evidentes na maioria das situações. A atrofia pode ser solucionada se a causa for removida. Ela pode persistir estável, com ou sem prejuízo ao organismo, ou pode progredir.

Os órgãos atrofiados macroscopicamente têm uma diminuição do peso e volume, podem apresentar membrana de revestimento solta (p. ex., pele enrugada), possuir vasos sanguíneos tortuosos e muito grandes para o volume tecidual, e geralmente são mais firmes devido à fibrose ou condensação do colágeno restante. Microscopicamente, as células são menores e/ou em número reduzido. Ultraestruturalmente há menos mitocôndrias, RE e miofilamentos (músculo), e geralmente há aumento do número de vacúolos autofágicos e, talvez, de lipofuscina.

A atrofia serosa de gordura é um achado de necropsia muito importante, pois pode indicar inanição. Macroscopicamente, os depósitos de gordura são parcial ou completamente depletados, permanecendo um material gelatinoso transparente ou amarelado. Histologicamente, os adipócitos são menores e o ácido hialurônico intersticial, um mucopolissacarídeo, está aumentado. É mais evidente na gordura epidural e perirrenal, mas pode afetar qualquer depósito de gordura, inclusive a medula óssea. A inanição pode ser causada por praticamente qualquer coisa: desnutrição, má absorção, infecção crônica, parasitismo, neoplasia etc. É comum em recém-nascidos, geralmente resultante de problemas no comportamento materno.

Acúmulos intracelulares*

Uma das manifestações dos transtornos metabólicos nas células é o acúmulo intracelular de quantidades anormais de várias substâncias (Fig. 1-43). As susbstâncias armazenadas dividem-se em três categorias: (1) um constituinte celular normal acumulado em excesso, como água, lipídios, proteínas e carboidratos; (2) uma substância anormal, seja exógena, como um mineral ou produtos de agentes infecciosos, seja endógena, como um produto da síntese ou metabolismo anormal, ou (3) um pigmento. Essas substâncias podem se acumular de maneira transitória ou permanente e ser inofensivas às células, mas em certas ocasiões são severamente tóxicas. A substância pode estar localizada no citoplasma (normalmente dentro de fagolisossomos) ou no núcleo. Em alguns casos, a célula pode produzir a substância anormal e, em outros, apenas armazenar produtos de processos patológicos que ocorrem em outra parte do corpo. Muitos processos resultam em acúmulos intracelulares anormais, mas a maioria desses acúmulos pode ser atribuída a três tipos de anormalidades.

1. Uma substância endógena normal é produzida a uma taxa normal ou aumentada, mas a taxa de metabolismo é inadequada para removê-la. Um exemplo desse tipo de processo é a alteração gordurosa no fígado devido ao acúmulo intracelular de triglicerídeos (descrito na seção posterior). Outro exemplo é o aparecimento de gotículas de proteínas por reabsorção em células epiteliais de túbulos renais proximais devido ao extravasamento aumentado de proteínas nos glomérulos.
2. Uma substância endógena normal ou anormal acumula-se devido a defeitos genéticos ou adquiridos no metabolismo, processamento, transporte ou secreção dessas substâncias. Um exemplo é o grupo de distúrbios causados por defeitos genéticos de enzimas específicas envolvidas no metabolismo de lipídios e carboidratos, resultando no depósito intracelular dessas substâncias, principalmente em lisossomos, chamados doenças de acúmulo. Outro exemplo é a deficiência de antitripsina-α_1, na qual a substituição de um único aminoácido na enzima resulta em defeitos no dobramento da proteína e acúmulo da enzima no RE do fígado, na forma de inclusões eosinofílicas globulares.
3. Uma substância exógena anormal deposita-se e acumula-se porque a célula não tem nem a maquinaria enzimática para degradar a substância nem a capacidade de transportá-la para outros locais. O acúmulo de partículas de carbono e as substâncias químicas não metabolizáveis, como partículas de sílica, são exemplos desse tipo de alteração.

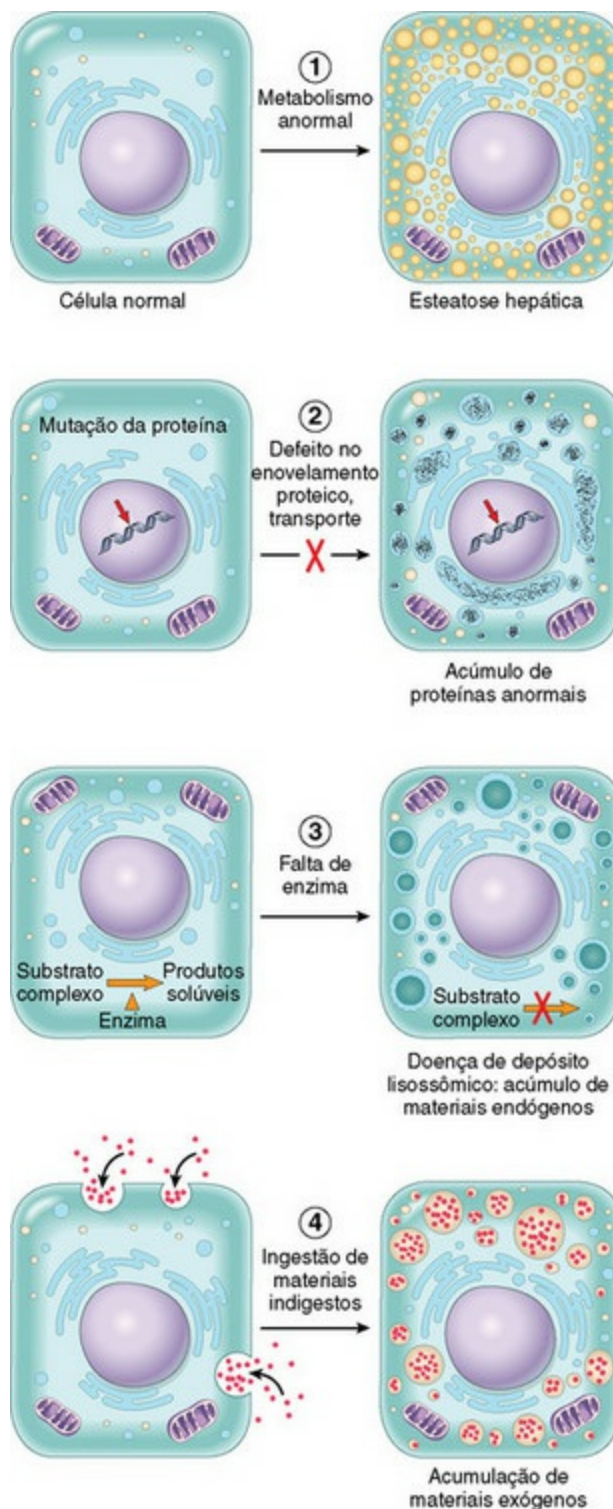



Fig. 1-43 Mecanismos dos acúmulos intracelulares.

A, Metabolismo anormal, como na alteração gordurosa no fígado. **B,** Mutações que causam alterações no enovelamento de proteínas e no transporte, como deficiência de antitripsina-α_1. **C,** Deficiência de enzimas críticas que impedem a quebra de substratos acumulados nos lisossomos, como nas doenças de depósito lisossômico; **D,** Incapacidade de degradar partículas fagocitadas, como nos casos de hemossiderose e acúmulo de pigmentos de carbono.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Seja qual for a natureza e a origem do acúmulo intracelular, este implica o

armazenamento de algum produto por células individuais. Se a sobrecarga é decorrente de um transtorno sistêmico e puder ser controlada, o acúmulo é reversível. Nas doenças de acúmulo genéticas, o acúmulo é progressivo e as células tornam-se tão sobrecarregadas que sofrem lesão secundária, levando, em alguns casos, à morte do tecido e do paciente.

Lipídios

Lipidose Hepática (Fígado Gorduroso, Alteração Gordurosa, Esteatose Hepática)

Todas as principais classes de lipídios podem se acumular nas células: triglicérides, colesterol/ésteres de colesterol e fosfolipídios. Os fosfolipídios são componentes das figuras de mielina encontradas nas células necróticas. Além disso, complexos anormais de lipídios e carboidratos acumulam-se nas doenças de depósito lisossômico.

A lipidose é o acúmulo de triglicerídeos e outros metabólitos lipídicos (gorduras neutras e colesterol) dentro das células parenquimatosas. Embora ocorra no músculo cardíaco, no músculo esquelético e nos rins, as manifestações clínicas mais comumente encontradas são as alterações na função hepática (aumento das enzimas hepáticas, icterícia), pois o fígado é o principal órgão do metabolismo lipídico.

A lipidose hepática, o exemplo-modelo desse tipo de degeneração celular, pode ocorrer como resultado de um dos cinco mecanismos:

1. Liberação excessiva de ácidos graxos livres provenientes do intestino ou do tecido adiposo
2. Diminuição da β-oxidação de ácidos graxos em corpos cetônicos e em outras substâncias devido à lesão mitocondrial (toxinas, hipóxia)
3. Síntese prejudicada de apoproteína (intoxicação por CCl_4, aflatoxicose)
4. Combinação prejudicada de triglicerídeos e proteínas para formação de lipoproteínas (incomum)
5. Liberação prejudicada (secreção) de lipoproteínas do hepatócito (incomum)

A base da patogênese da lipidose hepática concentra-se nas vias bioquímicas de formação e metabolismo de ácidos graxos livres. Os ácidos graxos livres, derivados dos triglicerídeos, fornecem um grande componente da energia basal necessária para as células parenquimatosas. Eles são obtidos diretamente a partir da dieta através dos processos digestórios, a partir de quilomícrons no sangue ou de células adiposas em depósitos de gordura do corpo (tecido adiposo). Os quilomícrons transportam

lipídios da dieta, que consistem predominantemente em triglicerídeos do sistema gastrointestinal para o fígado, músculos e tecido adiposo. A lípase lipoproteica e outras proteínas agem de forma sinérgica sobre o quilomícron para liberar os ácidos graxos dos triglicerídeos para seu uso como fonte energética. No fígado, os ácidos graxos livres são esterificados para triglicerídeos, convertidos em colesterol ou fosfolipídios ou oxidados em corpos cetônicos. Os triglicerídeos também podem ser transportados para fora dos hepatócitos caso a apolipoproteína os converta em lipoproteínas (Fig. 1-44). Alterações em um ou mais desses processos bioquímicos podem resultar em acúmulo de triglicerídeos e outros metabólitos lipídicos, culminando em lipidose hepática.

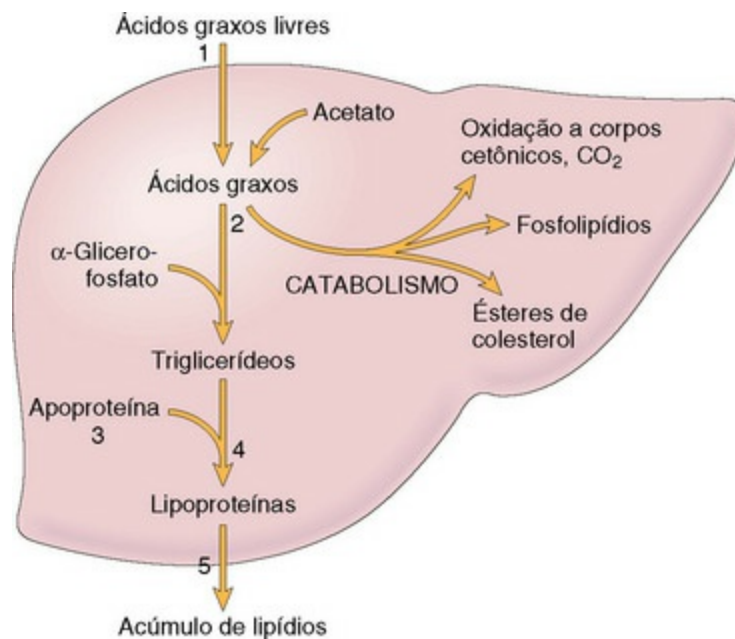



Fig. 1-44 Esteatose hepática.

Esquemática de um típico metabolismo lipídico hepático (ingestão, catabolismo e secreção) e possíveis mecanismos resultantes do acúmulo lipídico. *1,* Excessiva eliminação de ácidos graxos livres (AGL) de armazenamentos gordurosos ou dieta. *2,* Diminuição da oxidação ou uso de AGLs. *3,* Síntese deficiente de apoproteína. *4,* Combinação deficiente de proteínas e triglicerídeos para formar lipoproteínas. *5,* Liberação deficiente de lipoproteínas dos hepatócitos.

(Modificado de Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Nos animais domésticos, a lipidose hepática aparece mais comumente em condições que causam aumento da mobilização dos estoques de gordura corporal. Tais condições normalmente ocorrem quando há demanda aumentada de energia durante um período curto, como na fase final da gravidez e no início da lactação em vacas leiteiras (respectivamente, toxemia da gestação e cetose). A lipidose hepática também é observada em desequilíbrios nutricionais, como obesidade (transporte

aumentado de lipídios da dieta ou mobilização do tecido adiposo), deficiência de proteínas e calorias na dieta (síntese prejudicada de apolipoproteínas) e inanição (mobilização aumentada de triglicerídeos), mas também ocorre secundariamente em doenças hereditárias genéticas, como na doença de Wilson, e em doenças endócrinas, como o diabetes melito (mobilização aumentada de triglicerídeos). O envenenamento por produtos químicos, como CCl_4 (usado nas aplicações industriais) e o fósforo amarelo (usado na produção de munições incendiárias e na fabricação de palitos de fósforos), também induz a lipidose hepática através da diminuição da oxidação de ácidos graxos livres. Estes produtos químicos são severamente regulados, e as doenças provocadas por eles raramente são observadas na prática clínica atual. Em algumas doenças, como a lipidose hepática felina (síndrome do fígado gorduroso dos felinos) e a síndrome da vaca obesa, a causa da lipidose é incerta.

Macroscopicamente, esteatose leve pode não ser detectável, mas fígados com lipidose perceptível estão aumentados, amarelados, macios, friáveis, e os bordos dos lobos são arredondados e largos em vez de afilados e planos (Fig. 1-45, *A*). Quando incisados, a superfície de corte dos fígados severamente comprometidos pode sofrer protusão, e o parênquima hepático é macio, friável e apresenta textura untuosa devido ao lipídio dentro dos hepatócitos. Além disso, um corte transversal de 1 cm de espessura de um lobo hepático pode flutuar no formol, indicando a presença de lipídios no interior dos hepatócitos.

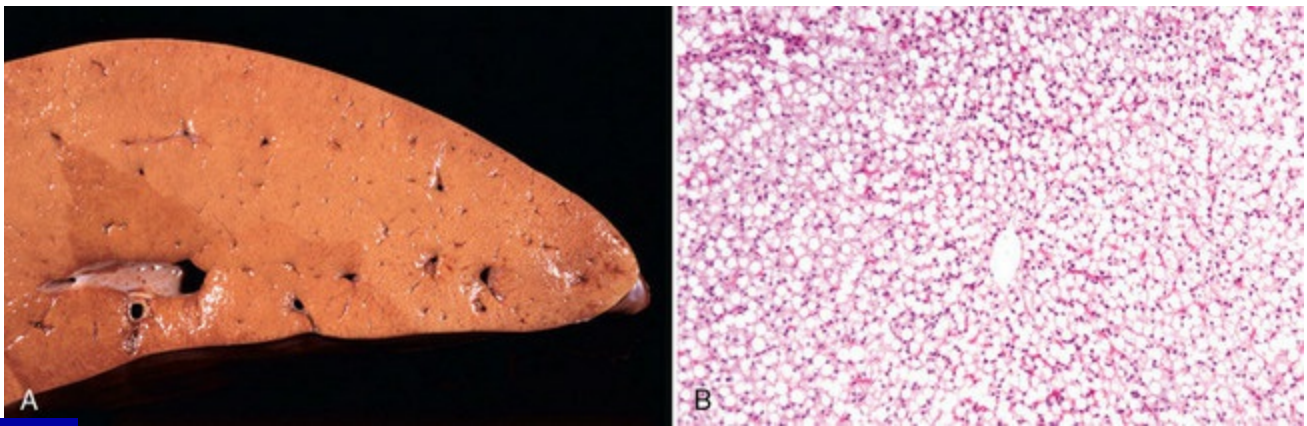



Fig. 1-45 Esteatose (fígado gorduroso, alteração gordurosa, lipidose hepática), fígado, boi.

A, Observe a superfície uniformemente amarelada clara. O fígado encontra-se normalmente aumentado e com as bordas arredondadas. A superfície de corte apresenta protusão após o corte e pode parecer untuosa. **B,** Nesse fígado severamente afetado, todos os hepatócitos estão vacuolizados e seus núcleos apresentam-se deslocados para o lado. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

É importante diferenciar essas lesões macroscópicas daquelas presentes em hepatopatias por glicocorticoides (esteroides) em cães. O fígado na hepatopatia por

glicocorticoides também fica aumentado e apresenta as bordas arredondadas, mas apresenta coloração que tende do bege-claro a marrom-esbranquiçado; é firme e não untuoso (Fig. 1-46, *A*). Os fragmentos cortados não flutuam no formol. Essas lesões macroscópicas se devem ao acúmulo de glicogênio e água no citoplasma dos hepatócitos (Cap. 8).

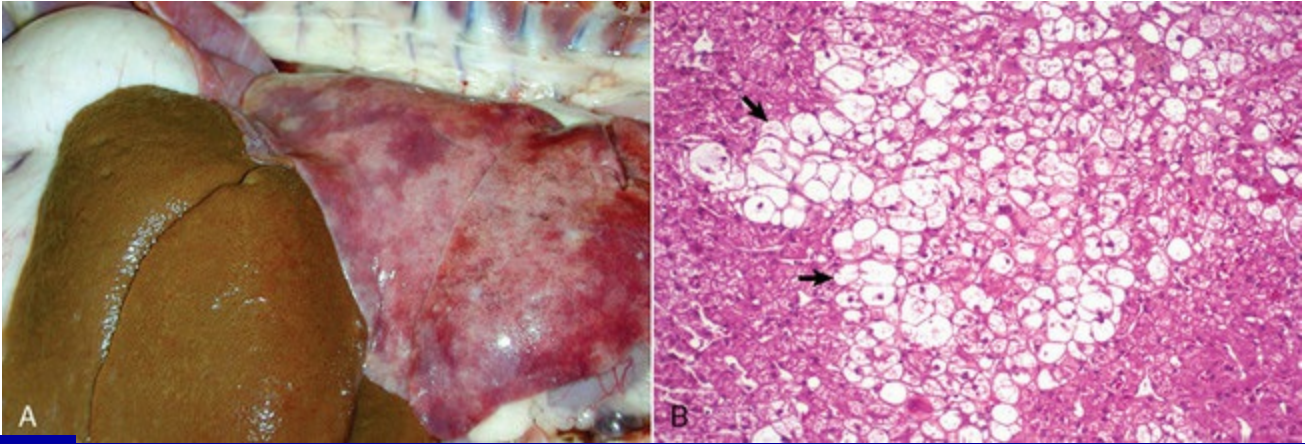



Fig. 1-46 Hepatopatia por glicocorticoide, fígado, cão.

A, Acúmulo intenso de glicogênio nos hepatócitos leva a um fígado aumentado e com coloração marrom-clara a bege em cães com excesso de glicocorticoides de fontes endógenas (doença de Cushing) ou exógenas. O fígado encontra-se normalmente aumentado e com as bordas arredondadas. Essa superfície de corte sofreria protusão mediante incisão e não seria untuosa. **B,** Observe os hepatócitos tumefeitos *(setas)* com vacuolização citoplasmática intensa. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.A. Wallig, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. J. M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Microscopicamente, os hepatócitos com lipidose são vacuolizados dependendo da severidade da lipidose. Inicialmente, há poucos vacúolos pequenos e claros que aumentam de tamanho e em número e, eventualmente, podem coalescer e formar vacúolos grandes. Esses vacúolos apresentam bordos nitidamente delineados (Fig. 1-45, *B*) que são atribuídos à interface hidrofóbica entre a água e os lipídios no citoplasma celular e devem ser diferenciados dos vacúolos resultantes do acúmulo por glicogênio (Fig. 1-46, *B*). Nos hepatócitos com grande quantidade de gordura, o núcleo pode ser deslocado para a periferia e a célula parecer um adipócito. Em um fígado afetado severamente, com todos os hepatócitos preenchidos por lipídio, pode parecer gordura e ser identificado somente pela presença das áreas portas.

Os vacúolos dos hepatócitos podem ser decorrentes do acúmulo de gordura, mas também podem ocorrer como resultado do acúmulo intracelular de glicogênio e água. A presença de gordura é confirmada através de colorações especiais, mas como o álcool e agentes diafanizadores usados no processamento dos fragmentos emblocados em parafina dissolvem a gordura, para a coloração específica de gordura deve-se usar

fragmentos congelados fixados por formol. Os corantes de gordura, que são soluções alcoólicas de corantes solúveis em gordura, incluem Sudan III, Scharlach R e Oil-Red-O. O glicogênio é confirmado pelas reações PAS e PAS-diastase descritas mais adiante (ver a seção Glicogênio). Os vacúolos que não se coram para gordura ou por PAS são presumivelmente resultantes do acúmulo de água (degeneração hidrópica).

Infiltração Gordurosa

A infiltração gordurosa não deve ser confundida com alteração gordurosa ou esteatose, pois, nesta última, o lipídio está intracelular (ver discussão anterior). Os adipócitos normalmente estão presentes no tecido conjuntivo e, dependendo do estado nutricional do animal, em quantidades limitadas entre os feixes de fibras da musculatura esquelética e no subepicárdico entre miócitos cardíacos. Quando grande quantidade de lipídios precisa ser armazenada, os adipócitos aumentam em número e o processo é chamado de infiltração gordurosa. Ocorre em idades avançadas e na obesidade, nas quais há a hiperplasia de adipócitos por meio da proliferação de pré-adipócitos. Quando os miócitos da musculatura esquelética atrofiam e desaparecem, esses miócitos perdidos podem ser substituídos por adipócitos (Cap. 15 e Fig. 15-9).

Glicogênio

Quantidades variáveis de glicogênio são normalmente armazenadas nos hepatócitos e miócitos (a quantidade no fígado depende do intervalo de tempo entre a última refeição do paciente e o momento de coleta da amostra). Os hepatócitos de animais desnutridos são normalmente desprovidos de glicogênio. Quantidades excessivas de glicogênio estão presentes em animais nos quais o metabolismo de glicose ou glicogênio é anormal, como na diabetes melito, em distúrbios genéticos, como doenças de armazenamento de glicogênio (tipos Ia e III), e em animais que receberam quantidades excessivas de corticosteroides. Grande quantidade de glicogênio pode ser encontrada no fígado de animais jovens em crescimento, naqueles que estão bem nutridos e são alimentados com rações comerciais.

No diabetes, o glicogênio é encontrado não só nos hepatócitos, mas também nas células epiteliais dos túbulos renais proximais e nos linfócitos B das ilhotas de Langerhans. Os hepatócitos são altamente permeáveis à glicose, e a hiperglicemia leva à concentração aumentada de glicogênio nessas células. Também no diabetes, grande quantidade de glicose passa para o filtrado glomerular, excedendo-se a capacidade de reabsorção das células epiteliais dos túbulos renais. Essas células, quando sobrecarregadas por glicose, convertem-na em glicogênio, que se acumula intracelularmente.

Macroscopicamente, os depósitos fisiológicos de glicogênio não podem ser

detectados, mas na hepatopatia induzida por esteroides, onde grande quantidade de glicogênio é armazenada, o fígado pode ficar aumentado e pálido (Fig. 1-46).

Microscopicamente, a quantidade de glicogênio presente nos hepatócitos é uma função da concentração original na célula, do tempo decorrido entre a morte e a fixação (período em que o glicogênio é metabolizado) e do tipo de fixação. Apesar da afirmação frequente de que o glicogênio é mais bem preservado nos tecidos fixados em fixador alcoólico (p. ex., álcool absoluto ou formol 10% em álcool absoluto), o glicogênio pode ser bem preservado por fixação em uma solução fixadora comum de formol 10% tamponado neutro e a uma temperatura de 4 °C em geladeira durante o período de fixação (Fig. 1-47, *A*). Esse procedimento retém a maior parte do glicogênio, evita a retração excessiva e a distorção tecidual causada pela fixação por fixadores alcoólicos e também evita a "polarização", um fenômeno no qual o glicogênio é deslocado para o lado da célula oposta à superfície. A polarização é vista nas fixações realizadas à temperatura ambiente, mas é pior quando se usam fixadores alcoólicos (Fig. 1-47, *B*).

A B

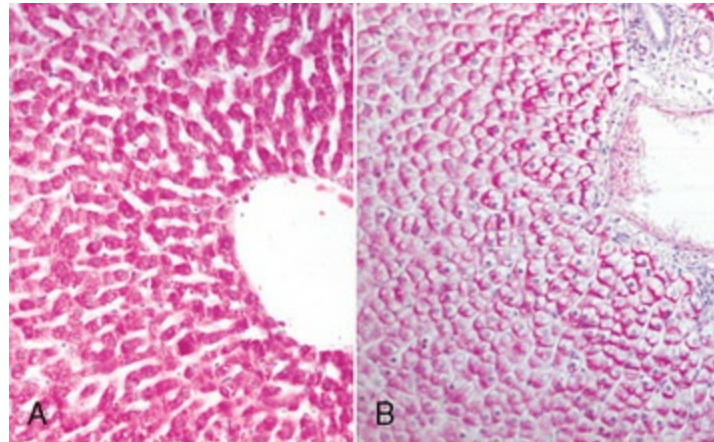



Fig. 1-47 Glicogênio, fígado, cão.

A, Fixação de formol neutro tamponado em 10% a 4ºC. O glicogênio (vermelho-arroxeado) é uniformemente disperso por todo o citoplasma de todos os hepatócitos. Técnica de ácido periódico de Schiff. **B,** Fixação absoluta de álcool (etanol) em temperatura ambiente. O glicogênio em cada hepatócito foi empurrado para o lado da célula, fenômeno conhecido como polarização do glicogênio. Técnica de ácido periódico de Schiff.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennesse.)

Histologicamente, o glicogênio é demonstrado especificamente pela reação de PAS através do uso de dois cortes seriados de tecido colocados em lâminas. O corte tecidual da primeira lâmina é pré-tratado com diastase, que digere o glicogênio do tecido, e o corte da segunda lâmina não sofre tratamento. Assim, os depósitos digeridos pela diastase são glicogênio. A reação de PAS quebra as ligações 1,2-glicol para formar aldeídos, que são revelados pelo reagente de Schiff. Essas ligações

ocorrem em outras substâncias que não o glicogênio; por essa razão usam-se duas lâminas, sendo uma pré-tratada com diastase para identificar especificamente o glicogênio. Microscopicamente, o glicogênio aparece como vacúolos claros no citoplasma da célula. Diferentemente da gordura intracelular, cujos vacúolos são arredondados e com forma bem delimitada, o glicogênio forma espaços claros irregulares com contornos pouco definidos. Normalmente, o núcleo permanece localizado no centro do hepatócito. Entretanto, se quantidade muito grande de glicogênio for armazenada nos hepatócitos, como na hepatopatia induzida por esteroides, os núcleos do hepatócitos poderão ser deslocados para a periferia.

Nas doenças de acúmulo de glicogênio (glicogenoses) o glicogênio se acumula nas células, às vezes em grande quantidade, devido a uma enzima defeituosa. O tipo exato de célula que acumula o glicogênio depende de qual enzima é defeituosa, mas as células musculares esqueléticas frequentemente estão envolvidas (consulte os Caps. 14 e 15 para obter mais detalhes).

Proteínas

Em cortes histológicos, os acúmulos de proteína intracelular são de diferentes tipos e incluem gotículas arredondadas eosinofílicas, vacúolos e agregados presentes nas células. As causas desses acúmulos variam amplamente.

Alteração Hialina

O adjetivo “hialina” é definido pelo *Dicionário Médio Dorland* como “vítreo e transparente (ou quase)”, e o substantivo “hialina” como “substância albuminoide translúcida”. Contudo, de forma histológica o termo tem sentido de homogêneo, eosinofílico e vítreo (translúcido). Alguns patologistas também acrescentam o termo “amorfo”, e a lesão é denominada alteração e degeneração, mas o termo *hialina* é puramente descritivo e vagamente aplicado a uma série de alterações, sendo que nenhuma delas é uma degeneração celular verdadeira. As substâncias hialinas podem ser intracelulares ou extracelulares.

Proteínas Hialinas Intracelulares

As proteínas hialinas intracelulares incluem gotículas de reabsorção nas células epiteliais do túbulo proximal, corpúsculos de Russell nos plasmócitos e as causadas por defeitos do dobramento das proteínas.

Gotículas de reabsorção nas células epiteliais dos túbulos renais proximais

Normalmente, há muito pouca proteína no filtrado glomerular, e as células epiteliais do túbulo proximal reabsorvem o que estiver presente. Quando a concentração de

proteína do filtrado é alta, como na proteinúria por dano glomerular, por exemplo, essa proteína é recolhida pelas células epiteliais do túbulo proximal em vesículas que, nos cortes corados por H&E, aparecem como gotículas hialinas no citoplasma (Fig. 1-48, *A*). As vesículas se fundem com os lisossomos para formar os fagolisossomos, onde as proteínas são metabolizadas. Se a proteinúria cessar, a formação de gotículas hialinas também cessa. Essa condição era antigamente chamada de "*degeneração de gotículas hialinas*". Não é uma degeneração, mas um processo normal exagerado. Além disso, gotículas semelhantes são vistas no epitélio intestinal de suínos e bezerros neonatos que ingeriram colostro recentemente.

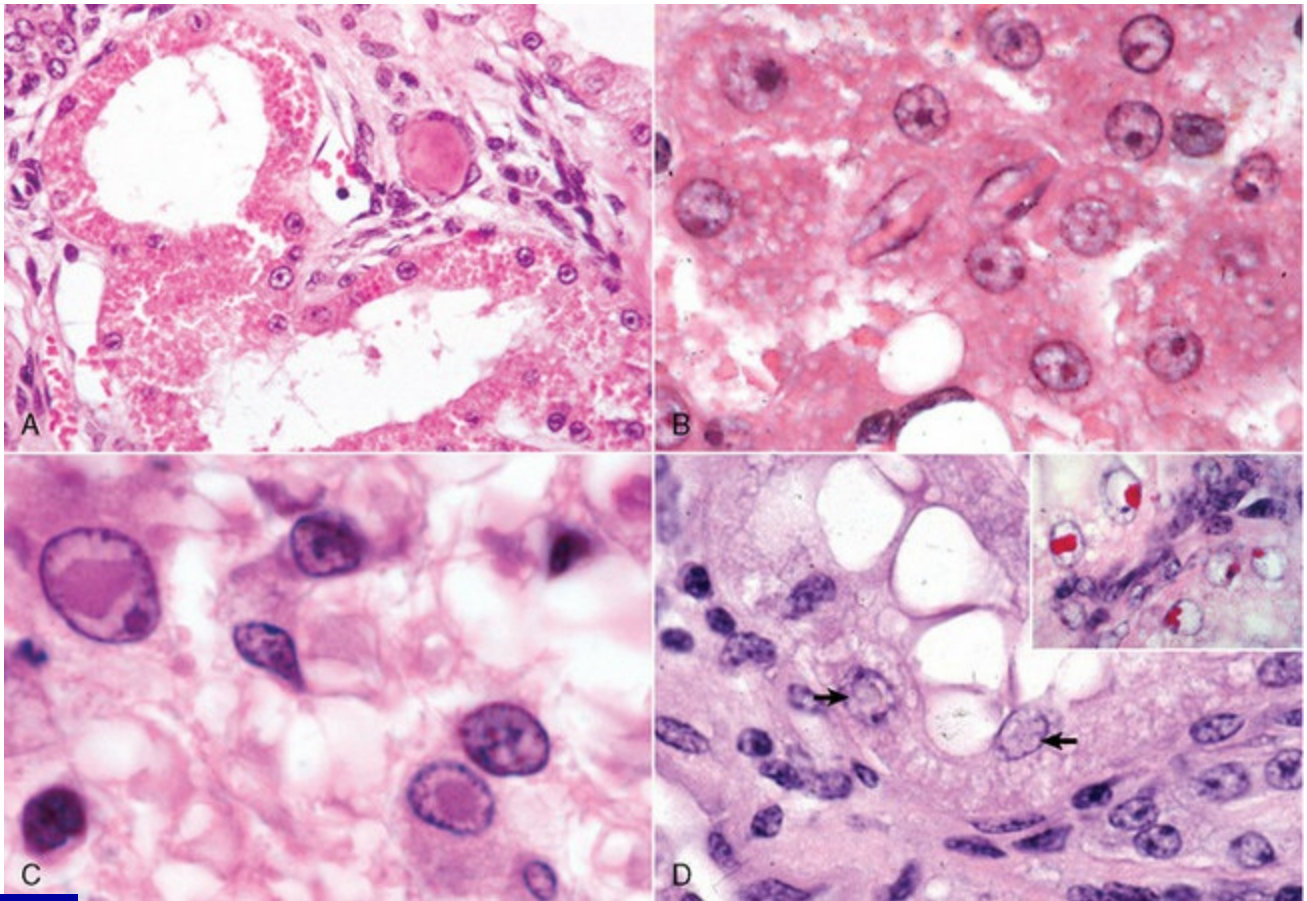



Fig. 1-48 Gotículas celulares e corpúsculos de inclusão.

A, Gotículas de reabsorção, proteinúria, rim, cão. O citoplasma das células epiteliais dos túbulos proximais está preenchido com gotículas de proteína homogênea eosinofílica que foram reabsorvidas pelas células a partir do filtrado glomerular. Coloração H&E. **B,** Cristaloides, hepatócitos, cão. Observe os cristais alongados no núcleo dos hepatócitos. **C,** Corpúsculo de inclusão viral, cinomose, cérebro, cão. Observe os corpúsculos de inclusão intranucleares nas células da glia. Coloração H&E. **D,** Corpúsculo de inclusão de chumbo, rim, cão. As inclusões nos núcleos dessas células epiteliais tubulares renais são difíceis de ser vistas com a coloração H&E *(setas)*. *Uma* coloração acidorresistente é útil na identificação de inclusões de chumbo, que se coram em vermelho. Corante Ziehl-Neelsen.

*(**A** e **C** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. D.D. Harrington, College of Veterinary Medicine, Purdue University; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine,*

University of Geórgia. ***D*** *cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia.* ***Detalhe*** *cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia.)*

Produção excessiva de proteína normal

Os corpúsculos hialinos chamados corpúsculo de Russell são vistos no citoplasma de alguns plasmócitos (células de Mott). Esses corpúsculos são grandes, eosinofílicos, homogêneos, amorfos e formados por imunoglobulinas (γ-globulina). Os corpúsculos de Russel foram descritos como "manifestações de indigestão celular" no RE.

Defeitos no dobramento de proteínas

Durante a síntese proteica nos ribossomos, o dobramento correto da proteína é essencial para seu transporte nas organelas celulares. Normalmente, se há um defeito no dobramento a proteína é eliminada pelo complexo do proteossomo (Fig. 1-49). Mas, em algumas ocasiões, essas proteínas dobradas acumulam-se nas células, como é visto em algumas doenças neurodegenerativas em humanos, como a doença de Alzheimer. Às vezes, as proteínas dobradas podem se acumular no tecido, e alguns tipos de amiloidose são exemplos desse processo.

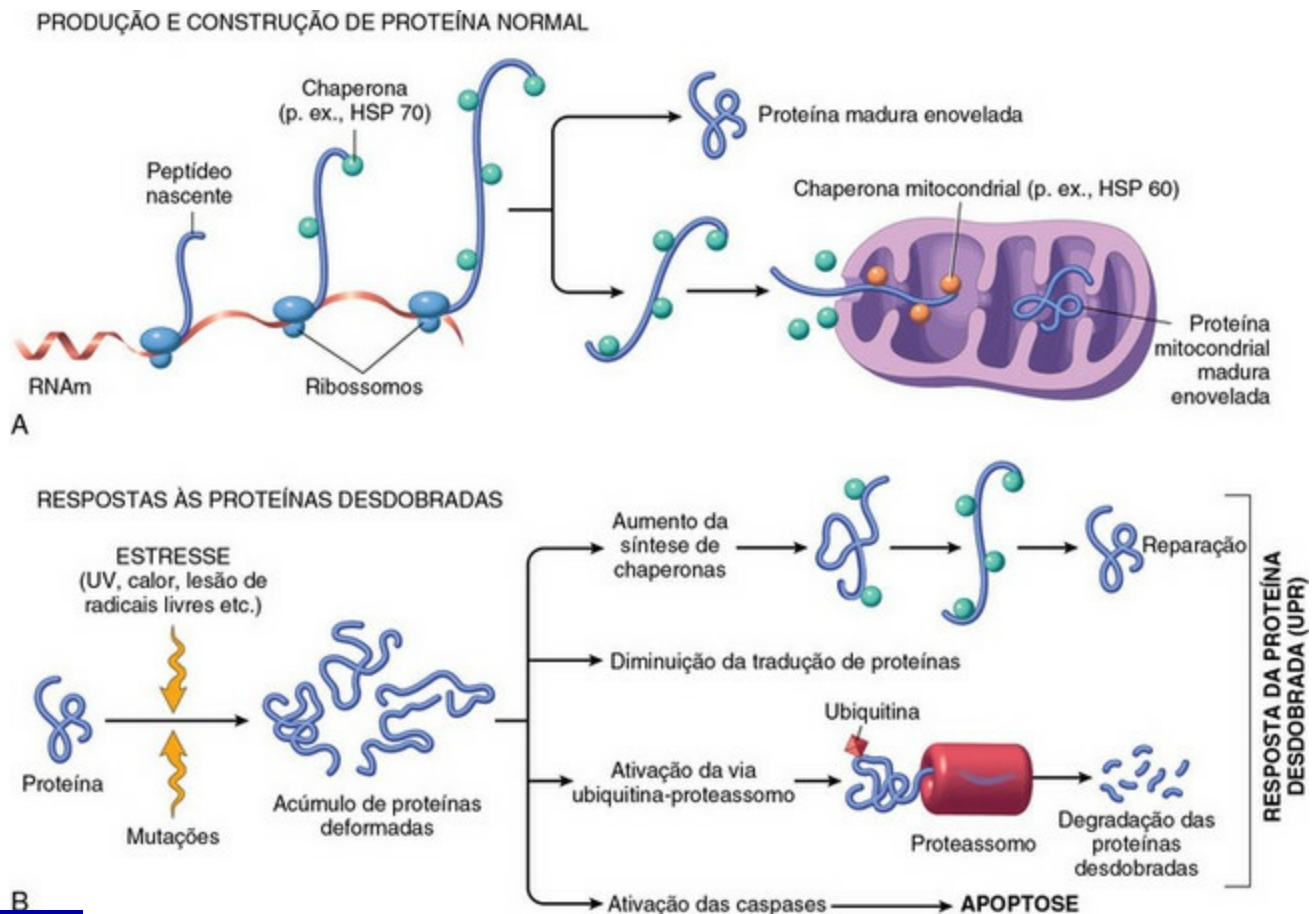



Fig. 1-49 Mecanismos de enovelamento de proteínas e resposta da proteína desdobrada.

A, Chaperonas, como proteínas de choque térmico (HSP), proteínas desdobradas protegidas da degradação e proteínas guias das organelas. **B,** Proteínas deformadas desencadeiam a resposta da proteína desdobrada protetora (UPR). Se esta resposta for inadequada para lidar com o nível de deformação das proteínas, ela induz à apoptose.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Outras Inclusões Intracelulares

Vacúolos Autofágicos

Os vacúolos autofágicos são grandes inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas que, na análise ultraestrutural, são os autofagossomos (Fig. 1-35). Eles representam uma resposta comum à lesão em células com danos subletais, especialmente hepatócitos, e são um mecanismo pelo qual a célula livra-se de organelas danificadas ou senescentes. Uma porção da membrana celular invagina-se e envolve as organelas afetadas, formando um autofagossomo que, então, se funde com lisossomos para que ocorra a degradação de seu conteúdo. A digestão do material presente nos vacúolos autofágicos pode deixar alguns debris lamelares; estes podem sofrer exocitose celular ou permanecer dentro da célula para formar a lipofuscina (ver a discussão sobre pigmentos posteriormente).

Corpúsculos de Inclusão da Proteína Cristalina

As inclusões de proteína cristalina, às vezes chamadas de *cristaloides*, ocorrem em hepatócitos normais e em células epiteliais dos túbulos renais, especialmente em cães idosos. Eles são grandes, eosinofílicos, romboides, e podem ser tão grandes que distorcem o núcleo ou a célula (Fig. 1-48, *B*). Exceto por estarem relacionados à idade, são de importância desconhecida. Na realidade, um aumento na incidência dessas inclusões é a alteração relacionada à idade mais consistente nos hepatócitos de cães.

Corpúsculos de Inclusão Viral

A infecção das células hospedeiras por alguns tipos de vírus resulta na formação de corpúsculos de inclusão característicos, que podem ser intranucleares, intracitoplasmáticos ou ambos. Eles contêm acúmulos de proteína viral, geralmente misturadas a outras proteínas, e são úteis no diagnóstico para confirmação de uma doença viral específica.

Os vírus de DNA, como herpesvírus, adenovírus e parvovírus, tendem a produzir somente inclusões intranucleares. Essas inclusões são arredondadas a ovais e podem ser eosinofílicas (herpesvírus), basofílicas ou anfofílicas (adenovírus). Os poxvírus também são vírus de DNA, mas produzem grandes e distintos corpúsculos de inclusão

eosinofílicos intracitoplasmáticos nas células infectadas.

Poucos vírus de RNA formam inclusões intracitoplasmáticas. Alguns exemplos são as inclusões citoplasmáticas neuronais características da raiva (corpúsculos de Negri) e as inclusões epiteliais da cinomose canina.

A cinomose canina forma inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas no tecido nervoso (Fig. 1-48, *C*). As inclusões virais são normalmente circundadas por um halo claro, especialmente no núcleo. As células com corpúsculos de inclusão e células adjacentes normalmente apresentam sinais de degeneração ou morte celular. Muitos desses corpúsculos de inclusões virais serão discutidos no capítulo de patologia dos sistemas neste livro.

Corpúsculos de Inclusão de Chumbo

Na intoxicação por chumbo, corpúsculos de inclusão intranucleares acidorresistentes com formato irregular podem estar presentes nas células epiteliais dos túbulos renais (Fig. 1-48, *D*). Eles contêm chumbo e proteína. Quando presentes, auxiliam no diagnóstico de intoxicação por chumbo, mas não estão presentes em todos os casos. Em cães, devem ser distinguidos das inclusões de proteína cristalina, descrita anteriormente.

Acúmulos extracelulares

Substâncias Hialinas

Exemplos de substâncias hialinas extracelulares incluem as seguintes:

1. A substância hialina molda-se nos lumens dos túbulos renais na proteinúria.
2. Soro ou plasma presente nos vasos sanguíneos.
3. Proteínas plasmáticas nas paredes dos vasos sanguíneos (p. ex., na doença do edema dos suínos). Essas substâncias são depósitos hialinos subendoteliais, primeiramente vistos em arteríolas do tronco encefálico em suínos com a doença do edema (Fig. 1-52).
4. Cicatrizes antigas. Com a idade, a quantidade de núcleos nos depósitos de colágenos diminui, como resultado da senescência celular, e as fibras de colágeno se condensam e tornam-se hialinizadas.
5. Membranas basais espessadas (p. ex., nas glomerulonefrites e nos capilares do plexo coroide nos animais idosos).
6. Membranas hialinas das paredes alveolares (Cap. 9).
7. Microtrombos hialinos (p. ex., microtrombos plaquetários) na coagulação

intravascular disseminada (CID), frequentemente visível nos capilares glomerulares e capilares alveolares pulmonares.

8. Amiloide (como descrito a seguir).

Amiloide

O termo *amiloide* é dado a um grupo de substâncias proteináceas majoritariamente extracelulares e quimicamente variadas, que parecem semelhantes na histologia e na ultraestrutura. O nome significa "substância parecida com o amido" e foi aplicado a essas proteínas porque, quando a superfície de um órgão afetado foi tratada com solução de iodo e então com ácido sulfúrico diluído, tornou-se azul, um teste positivo para presença de amido (Fig. 1-50).

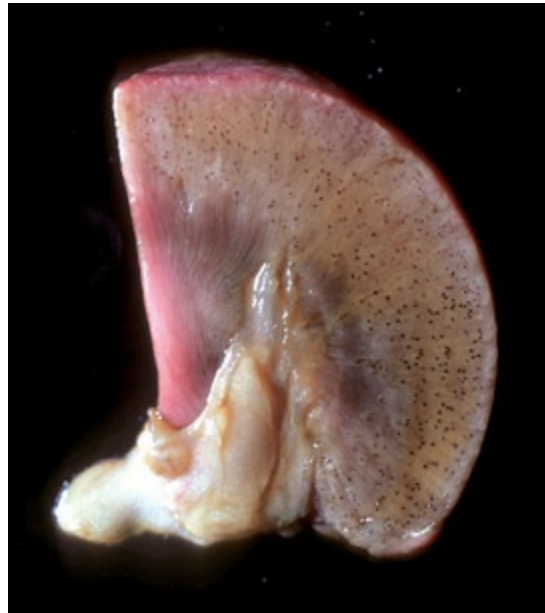



Fig. 1-50 Amiloidose, rim, corte transversal, cão.

Observe os focos azul-enegrecidos, que representam os glomérulos contendo amiloide corado com iodo Lugol.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Histologicamente, o amiloide é uma substância hialina amorfa e eosinofílica (Fig. 1-51, *A*) e que precisa ser diferenciada de outras substâncias hialinas durante exames histológicos. Ele ocorre extracelularmente e comprime as células parenquimais adjacentes, causando atrofia ou morte por compressão e/ou isquemia. Esse efeito é mais evidente na amiloidose hepática, na qual a proteína é depositada no espaço de Disse, comprimindo os hepatócitos adjacentes e interferindo no acesso de sangue e nutrientes dos sinusoides aos hepatócitos.

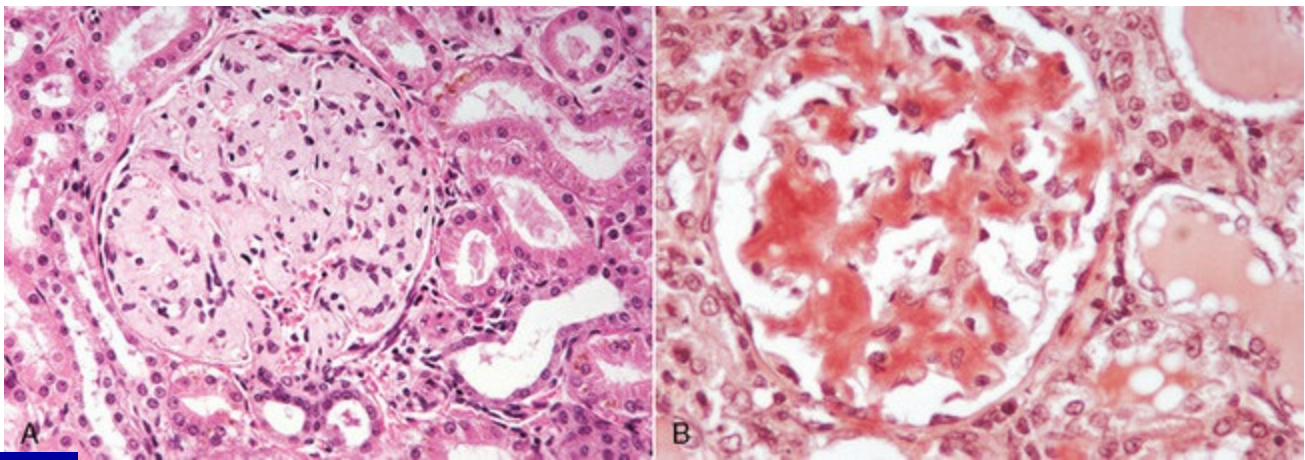



Fig. 1-51 Amiloidose, rim, cão.

A, O glomérulo renal contém grande quantidade de material eosinofílico homogêneo pálido, que é o amiloide. Coloração H&E. **B,** O amiloide nos glomérulos cora-se alaranjado. Corante vermelho-congo.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

O corante mais comumente utilizado para o amiloide é o vermelho-congo. Ele cora o amiloide em tom alaranjado a avermelhado (Fig. 1-51, *B*) e, sob luz polarizada, transmite uma luz verde, a tão famosa fluorescência maçã verde (Cap. 11). O corante vermelho-congo não é totalmente específico e pode ser necessário o uso de imuno-histoquímica ou microscopia eletrônica de transmissão para identificar filamentos de 7,5 a 10 nm.

Quimicamente falando, o amiloide não é uma única substância. É um grupo diverso de glicoproteínas cujo componente proteico é configurado no padrão de folhas β-pregueadas, que é responsável pela coloração característica do vermelho-congo. Nos seres humanos, há três formas maiores e várias formas menores. Nos animais, há duas formas maiores e duas formas menores, que são quimicamente diferentes, mas de histologia semelhante.

O amiloide AL (amiloide leve) consiste em imunoglobulinas de cadeias leves, é monoclonal e secretado pelos plasmócitos nas discrasias imunocíticas (distúrbios proliferativos de linfócitos B). O amiloide AA (amiloide associado) não é uma imunoglobulina, mas é sintetizado a partir de uma proteína precursora AAS (associada ao amiloide sérico) secretada pelo fígado. A concentração de AAS encontra-se aumentada nos casos inflamatórios, mas esse aumento não leva necessariamente à deposição de amiloide em todos os casos em resposta à IL-1 e IL-6. Outra forma de amiloidose é a amiloidose hereditária encontrada em cães Shar-Pei e em gatos abissínios.

O β-amiloide encontrado na doença de Alzheimer de seres humanos foi detectado no cérebro de cães idosos.

Classificação da Amiloidose

A Amiloidose será discutida em maiores detalhes no Capítulo 5.

A amiloidose foi classificada de várias maneiras (p. ex., primária *versus* secundária, sistêmica [generalizada] *versus* localizada ou combinações dessas categorias). A amiloidose sistêmica (generalizada) é dividida também em amiloidose primária (discrasia imunocítica) e secundária (amiloidose sistêmica reativa).

- A *discrasia imunocítica* é a forma mais comum de amiloidose em seres humanos, mas não em animais. A substância amiloide consiste em cadeias leves de amiloides e é indicativa de discrasia plasmocitária. Essas células secretam também grande quantidade de cadeias leves γ e cadeias leves κ para o sangue e urina (proteínas de Bence Jones), que são importantes para o diagnóstico.
- A *amiloidose sistêmica reativa* foi inicialmente chamada de *amiloidose secundária* porque era secundária a processos inflamatórios crônicos, principalmente os causadores de estimulação antigênica crônica com destruição celular por longos períodos. Essa é a forma mais comum de amiloidose nos animais, e o amiloide é depositado nos rins, fígado, baço e linfonodos. Funcionalmente, e mais frequente em cães idosos, os depósitos de amiloide nos rins são mais importantes porque se localizam no mesângio e nas membranas basais dos glomérulos renais e causam proteinúria. O baço é o local mais frequentemente acometido na amiloidose sistêmica reativa, e o amiloide é depositado nas bainhas linfoides periarteriolares e na polpa vermelha. O espaço de Disse, no fígado, é o local mais comum das amiloidoses de aves.
- A amiloidose localizada envolve somente um órgão ou tecido. Algumas lesões localizadas encontram-se no vestíbulo nasal ou porção rostral do septo nasal e ossos turbinados em equinos e nas ilhotas pancreáticas de gatos.
- β-amiloidose. O acúmulo extracelular de proteína β-amiloide (βA) é característico da doença de Alzheimer em humanos. Esse tipo de amiloide também foi identificado no cérebro de cães idosos, sendo que as maiores concentrações foram encontradas no córtex frontal. Cães com mais de 13 anos tinham placas de βA.

Localização dos Depósitos de Amiloide nos Animais

Os locais mais comuns são os rins (nos glomérulos, na maioria dos animais, e região medular, nos gatos), fígado (no espaço de Disse em bovinos, equinos, cães e gatos) e baço (centros germinativos). Outros órgãos afetados incluem estômago, intestino (lâmina própria), tireoide (tumor de células C), pele (derme e subcutâneo de equinos), linfonodos (centros germinativos), córtex da adrenal, pâncreas (ilhotas de

Langerhans em gatos), septo nasal e ossos turbinados (paredes de vasos da submucosa e em membranas basais das glândulas mucosas de equinos), vasos meningeais e cerebrais de cães idosos. Para mais detalhes, ver o capítulo específico para cada órgão.

Outros Acúmulos Extracelulares

Alteração Fibrinoide

A *alteração fibrinoide*, também conhecida como necrose fibrinoide e degeneração fibrinoide, é um termo aplicado para um padrão de lesões mais frequentemente observado no sistema vascular. Os termos *alteração fibrinoide* e *necrose* fibrinoide são impróprios, pois o processo não é uma verdadeira alteração celular regressiva. Mais apropriadamente, a alteração fibrinoide é o resultado da deposição de imunoglobulinas, complemento e/ou proteínas plasmáticas, como fibrina na parede dos vasos sanguíneos. Essa lesão é decorrente de danos na camada íntima e média, como ocorre nas vasculites imunomediadas.

A alteração fibrinoide não pode ser vista macroscopicamente; entretanto, normalmente vem acompanhada por trombose e hemorragia, e quando essas duas lesões estão presentes no padrão de distribuição vascular, a alteração fibrinoide da vasculatura deve ser levada em consideração. Microscopicamente, as lesões diretas nas células endoteliais, membrana basal ou miócitos, como nas causadas por vírus e toxinas, ou lesões indiretas, como aquelas causadas pela ativação das proteínas do complemento, podem estimular a cascata de inflamação aguda e a deposição de proteínas plasmáticas na parede dos vasos sanguíneos. Essas proteínas, principalmente a fibrina, coram-se em tons avermelhados intensos (eosinofílicas) nas colorações por H&E e envolvem a parede dos vasos circunferencialmente em profundidades variadas da túnica íntima e média (Fig. 1-52). Essa lesão também é frequentemente acompanhada por debris celulares e nucleares resultantes das células vasculares lesadas e das células inflamatórias. Essas proteínas contribuem para a "eosinofilia" vascular, que foi descrita de forma um pouco diferente por patologistas distintos. Há um consenso de que o material seja eosinofílico e, às vezes, acaba sendo descrito como "borrado" ou "profundamente eosinofílico". Alguns patologistas acrescentam "homogêneo", e, outros, "amorfos" à terminologia que descreve a alteração fibrinoide.

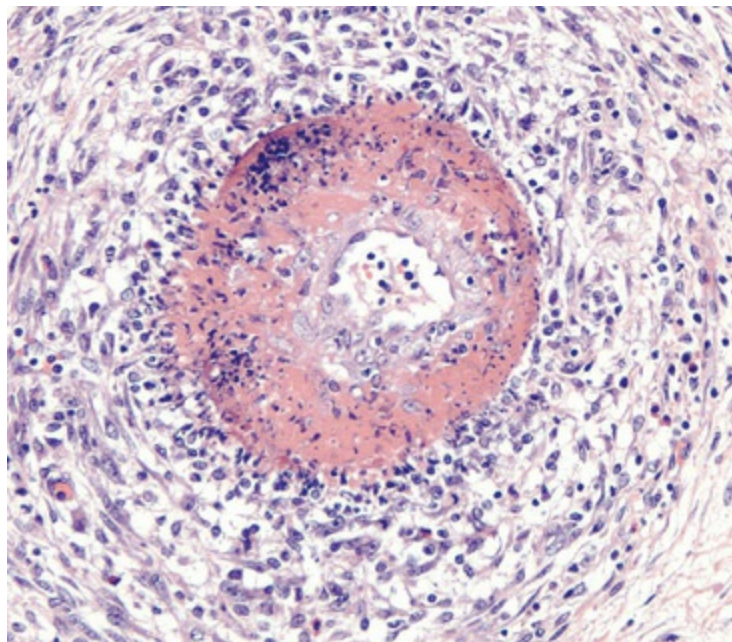



Fig. 1-52 Alteração fibrinoide, artéria.

Observe o anel circunferencial intensamente eosinofílico na túnica média desta artéria. Vem acompanhado por inflamação aguda e necrose. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Gota

Ocorre em seres humanos, aves e répteis, mas não foi relatada em animais domésticos. Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Pseudogota

Já foram relatados casos de pseudogota em cães, mas são raros. Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Colesterol

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Calcificação patológica*

Os sais de cálcio, normalmente na forma de fosfatos ou carbonatos, podem se depositar em tecidos mortos, que estão morrendo ou normais. Esse processo é conhecido como *calcificação patológica* e ocorre sob duas formas: distrófica e metastática. A calcificação distrófica ocorre quando há deposição localizada em tecidos que estão morrendo, apesar das concentrações séricas normais de cálcio, e na

ausência de perturbações do metabolismo de cálcio. Em contraste, a deposição de sais de cálcio em tecido normal é conhecida como *calcificação metastática* e quase sempre resulta de uma hipercalcemia secundária a algum distúrbio do metabolismo de cálcio. As formas menos comuns de calcificação são: idiopática (ocorre na ausência de lesão tecidual ou anormalidades no metabolismo de cálcio e fósforo) e iatrogênica (p. ex., via ingestão de sais de cálcio de soluções de degelo de cloreto de cálcio).

Calcificação Distrófica

A calcificação distrófica ocorre nas áreas de necrose, não importando o tipo de necrose — coagulativa, caseosa, liquefativa ou gordurosa —, mas é mínima nas necroses liquefativas. As células mortas ou que estão morrendo não podem mais regular o influxo de cálcio para o interior de seu citosol, e o cálcio acumula-se nas mitocôndrias.

Os locais mais comuns em que ela ocorre incluem miocárdio necrosado (Fig. 1-53), musculatura esquelética necrosada, granulomas, como os da tuberculose em bovinos, e parasitas mortos, como cistos hidáticos em bovino e triquinose em suínos. Os depósitos de cálcio são relativamente permanentes, mas inofensivos, a menos que interfiram mecanicamente (p. ex., no movimento das válvulas cardíacas calcificadas). Sua importância deve-se ao fato de serem indicadores de lesão tecidual prévia.

Fig. 1-53 Calcificação, deficiência de vitamina E/selênio, miodegeneração, coração, cordeiro. As diversas áreas esbranquiçadas são áreas de necrose dos miócitos cardíacos que se apresentam calcificadas.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A calcificação na pele ou abaixo dela é denominada calcinose. As duas principais formas são: (1) calcinose cutânea; e (2) calcinose circunscrita (Cap. 17). A calcinose cutânea ocorre em cães com hiperadrenocorticismo devido a glicocorticoides endógenos ou exógenos, e foi considerada por alguns patologistas como calcificação idiopática, enquanto, por outros, como calcificação distrófica. Ocorre mineralização do colágeno da derme e das membranas basais epidérmicas e foliculares. A calcinose circunscrita é considerada distrófica. Tem preferência por cães das raças pastor alemão e dinamarquês, nas quais ocorre de forma familial. Também está associada a traumatismos repetitivos e em locais de suturas por polidioxanona encobertas.

Macroscopicamente, as áreas do tecido afetadas são esbranquiçadas e, quando incisadas, dão uma sensação de material arenoso (Fig. 1-53). Microscopicamente, os sais de cálcio coram-se azulados com a hematoxilina e aparecem como grânulos amorfos bem definidos ou agregados, que podem ser intracelulares ou extracelulares. Entretanto, a extensão total da calcificação pode não ser evidente em cortes corados com H&E (Fig. 1-54, *A*), sendo mais bem evidenciada por colorações especiais, como von Kossa e vermelho de alizarina S (Fig. 1-54, *B*). O método de von Kossa não é específico para o cálcio, mas cora fosfatos e carbonatos. Essas substâncias quase sempre formam complexos com o cálcio.

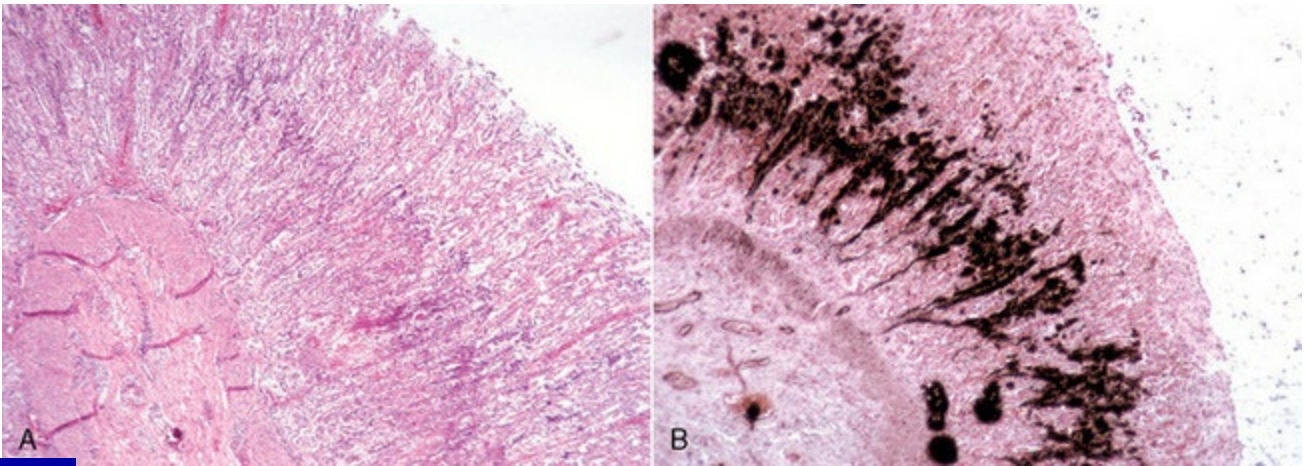



Fig. 1-54 Uremia, estômago, cão.

Uma faixa de cálcio foi depositada no meio da mucosa gástrica. **A,** O cálcio cora-se azulado com a hematoxilina. Coloração H&E. **B,** O cálcio é corado em preto. Corante von Kossa.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Calcificação Metastática

A calcificação metastática ocorre em tecidos normais e é secundária à hipercalcemia. A anormalidade deve-se à entrada de grande quantidade de íons cálcio nas células. Esses íons precipitam-se nas organelas, principalmente nas mitocôndrias.

A seguir encontram-se as quatro causas de calcificação metastática em ordem de maior importância na medicina veterinária:

1. Insuficiência renal. A insuficiência renal resulta na retenção de fosfatos, que induzem hiperparatireoidismo renal secundário e hipercalcemia. O cálcio é depositado na mucosa gástrica, rins e septos alveolares.
2. Intoxicação por vitamina D. A ingestão de plantas calcinogênicas, como *Cestrum diurnum* pelos herbívoros, resulta em mineralização severa dos tecidos moles, principalmente envolvendo aorta, coração e pulmões. No coração, o endocárdio dos átrios direito e esquerdo e o ventrículo esquerdo encontram-se normalmente mineralizados de forma notável. A intoxicação aguda por vitamina D em cães e gatos é geralmente causada pela ingestão de rodenticidas contendo colecalciferol. Mucosa intestinal, paredes de vasos sanguíneos, pulmões e rins encontram-se mineralizados.
3. Paratormônio (PTH) e proteína relacionada ao PTH. O hiperparatireoidismo primário é raro. Hipercalcemia e concentrações elevadas de proteína relacionada ao PTH podem estar associadas a linfomas malignos caninos e aos adenocarcinomas de glândulas apócrinas anais em cães. Mucosa intestinal, paredes de vasos sanguíneos, pulmões e rins encontram-se mineralizados.
4. Destruição óssea devida a neoplasias primárias ou metastáticas.

Osso heterotópico (osso ectópico)

Durante o exame macroscópico, algumas lesões de calcificação distrófica e metastática podem ser confundidas com ossificação ectópica, nome dado ao processo de produção óssea em locais anormais. O osso ectópico pode ser de dois tipos: heterotópico ou metaplasia óssea. A "heterotopia" refere-se a focos de células ou tecidos microscopicamente normais, mas presentes em local anormal. Considera-se que eles sejam originários de resquícios de células embrionárias. O outro tipo de osso é formado por metaplasia óssea, normalmente a partir de outro tipo de tecido conjuntivo. Os fibroblastos diferenciam-se em osteoblastos que formam osteoide, que é calcificado como o osso normal (Fig. 1-55). Esse é o tipo mais comum.

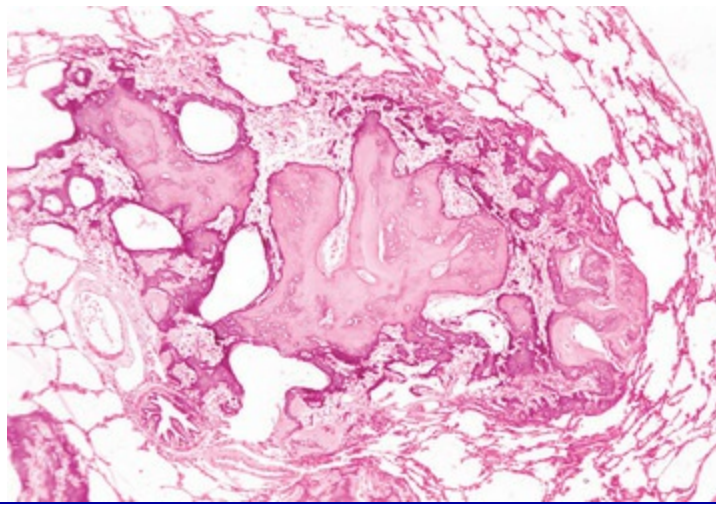



Fig. 1-55 Osso ectópico, pulmão, cão.

Um nódulo de osso maduro no tecido conjuntivo do pulmão. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

O osso heterotópico pode ser encontrado em muitos locais, geralmente como espículas ou nódulos de osso em tecido conjuntivo de pulmões de cães e dos bovinos, na dura-máter de cães (ossificação dural ou paquimeningite ossificante) e em locais de calcificação distrófica e metastática.

Pigmentos

Nos livros de patologia, é habitual agrupar as substâncias que dão coloração incomum ao corpo (sistêmico) ou aos seus tecidos (localizado) na categoria de pigmentos. Muitos desses pigmentos não são relacionados em sua origem, mas sua importância deve-se ao fato de que o clínico e o patologista precisam estar aptos a reconhecê-los macroscopicamente, e o patologista também deve estar apto a identificá-los no exame histológico. O reconhecimento pode fornecer evidências valiosas para a compreensão do processo da doença que se tem nas mãos e para sua patogênese básica. Devido à diversidade, os pigmentos geralmente são classificados amplamente em dois grupos: exógenos (formados fora do corpo) e endógenos (formados dentro do corpo).

Pigmentos Exógenos

Esses pigmentos incluem carbono, tatuagens, poeira, carotenoides e tetraciclina.

Carbono

O carbono é o pigmento exógeno mais comum. A porta de entrada usual no organismo é através da inalação, e seu acúmulo nos pulmões resulta em uma condição chamada antracose (também conhecida como *pulmão preto*).

O carbono é ubiquitário no ar e todos os animais estão expostos a ele, mas aqueles que mais provavelmente apresentam lesões macroscópicas vivem em ambientes com muita poluição do ar, como nas adjacências de rodovias movimentadas (p. ex., animais de zoológico próximo a estradas ou animais que vivem em casa de fumantes). Nos alvéolos, o carbono é fagocitado pelos macrófagos, que o transportam via linfática aos linfonodos regionais traqueobrônquicos. Pelo fato de o elemento carbono ser inerte e não metabolizado pelo corpo, permanece no tecido por toda a vida do animal.

Macroscopicamente, os pulmões normalmente apresentam-se pontuados por pontos enegrecidos subpleurais de 1 a 2 mm de diâmetro, que são mais visíveis se o pulmão for exsanguinado (Fig. 1-56, *A*). Em casos severamente afetados, a medula dos linfonodos traqueobrônquicos pode ficar enegrecida. Os grandes depósitos estão nesses locais devido à concentração de histiócitos (macrófagos) na medula.

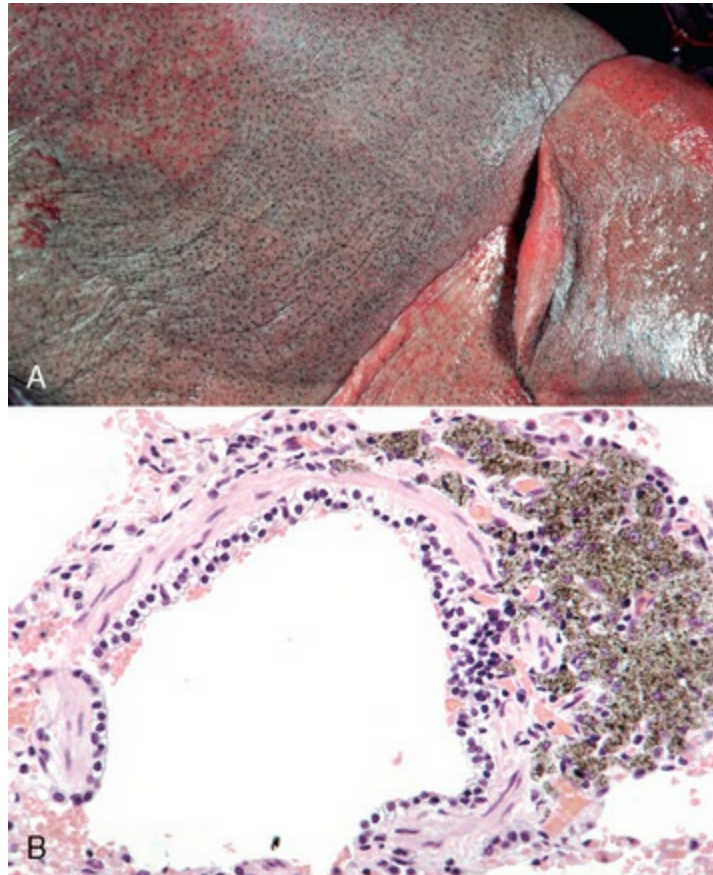



Fig. 1-56 Antracose, pulmão, cão idoso.

A, Os focos pretos bem definidos representam depósitos de carbono peribronquiolares. O animal foi exsanguinado na eutanásia para remover o sangue do pulmão para que os depósitos de carbono se tornassem mais visíveis. **B,** Carbono *(preto)* inalado nos alvéolos foi fagocitado por macrófagos e transportado para a região peribrônquica. Coloração H & E.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Microscopicamente, o carbono apresenta-se como grânulos enegrecidos bem

definidos e pode estar extracelular ou intracelular (dentro de macrófagos). O pigmento de carbono pode estar dentro das paredes alveolares ou frequentemente como um foco peribronquiolar ou peribronquial (Fig. 1-56, *B*). Devido à não reatividade do carbono, não há reações histoquímicas para ele. Diferentemente de muitos outros pigmentos, ele é resistente a solventes e agentes alvejantes.

Tatuagens

Os animais são frequentemente tatuados como método de identificação. Esses pigmentos, que incluem o carbono, são introduzidos no interior da derme. Alguns desses pigmentos são fagocitados por macrófagos, ao passo que o restante permanece livre na derme, onde pode ficar indefinidamente e não provocar nenhuma reação inflamatória.

Poeira

Pneumoconiose é o termo comumente usado para qualquer poeira inalada e retida no pulmão. A antracose, decorrente da inalação do carbono, é um subtipo de pneumoconiose. A inalação de sílica (p. ex., de pedreiras) é chamada de *silicose*. Essas partículas minúsculas entram nos pulmões, escapando dos mecanismos de defesa mucociliares da cavidade nasal e do sistema respiratório superior (Cap. 9), e são depositadas nos alvéolos pulmonares, onde podem ser fagocitadas e carregadas para regiões peribronquiais. Alguns tipos de sílica estimulam uma reação fibrosa, que pode, em última instância, formar nódulos. Microscopicamente, os minerais são vistos como cristais birrefringentes quando submetidos à luz polarizada.

Pigmentos carotenoides

Esses pigmentos são também chamados de *pigmentos lipocrômicos*, embora este termo seja algumas vezes confundido com lipofuscina (ver discussão posterior). Eles são pigmentos lipossolúveis originários de plantas e incluem os precursores de vitamina A, chamados β-carotenos.

Macroscopicamente, esses pigmentos ocorrem normalmente em vários tecidos, como células corticais adrenais, corpos lúteos — células luteínicas, células de Kupffer, células testiculares, plasma/soro e gordura de equinos e gado Jersey e Guernsey, e algumas vezes em cães (Fig. 1-57). Os carotenoides descoloram a gordura amarelada em laranja-amarelado. A concentração de carotenoides retida no tecido depende das espécies animais. Alguns animais armazenam pouco ou nenhum carotenoide, apresentando gordura branca e soro límpido. Exemplos desses animais incluem bovinos Holstein, ovinos, caprinos e gatos. À medida que a gordura armazenada é consumida (p. ex., inanição ou caquexia), os carotenoides concentram-se nos

adipócitos, dando-lhes coloração marrom-amarelada escura.

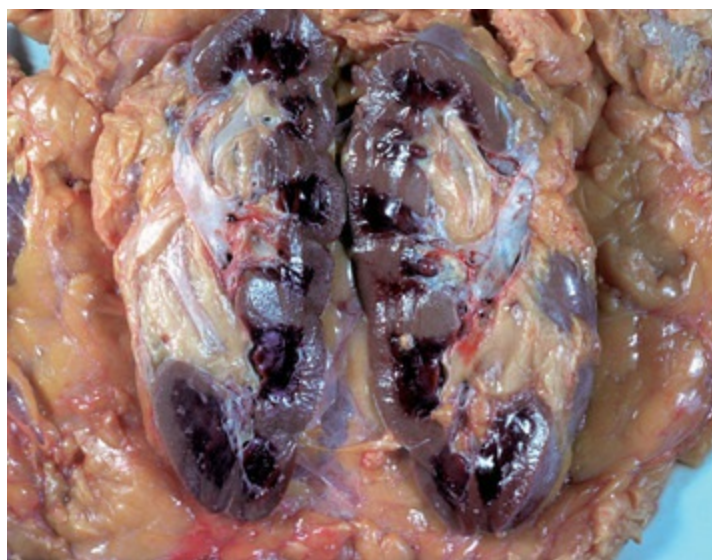



Fig. 1-57 Carotenose, rim e gordura perirrenal, boi Jersey.
Acúmulo de carotenoides nos adipócitos corou a gordura amarelada em amarelo escuro.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Microscopicamente, os carotenoides não são observados na rotina em cortes fixados por formol e incluídos em parafina, porque os álcoois e agentes diafanizadores removem os pigmentos lipossolúveis.

A importância dos carotenoides é que podem mascarar ou confundir a detecção de icterícia. Naqueles animais cuja gordura e soro são desprovidos de carotenoides, a descoloração amarelada é facilmente detectada, e mais provavelmente é causada por bilirrubina (*i.e.*, icterícia).

Tetraciclina

Antibióticos à base de tetraciclina administrados durante o desenvolvimento dentário podem se depositar na dentina, no esmalte e no cemento em mineralização, pigmentando os dentes ou porções deles com uma coloração amarelada ou acastanhada (Fig. 1-58). Assim, a tetraciclina administrada a um animal gestante cora os dentes decíduos do feto. A tetraciclina também cora os ossos em formação, sendo usada experimentalmente como marcador para eles.

Fig. 1-58 Coloração da tetraciclina, dentes, cão jovem.

Os dentes deste cão apresentam-se corados em amarelo pela ingestão de tetraciclina durante o desenvolvimento dentário.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Pigmentos Endógenos

Melanina

A melanina é o pigmento comumente presente na epiderme, e é responsável pela cor da pele e dos pelos. Também está normalmente presente na retina, íris e em pequenas quantidades na aracnoide de animais pretos (p. ex., ovinos da raça Suffolk [Fig. 1-59]) e na mucosa oral de algumas raças (p. ex., vacas Jersey e cães Chow Chow).

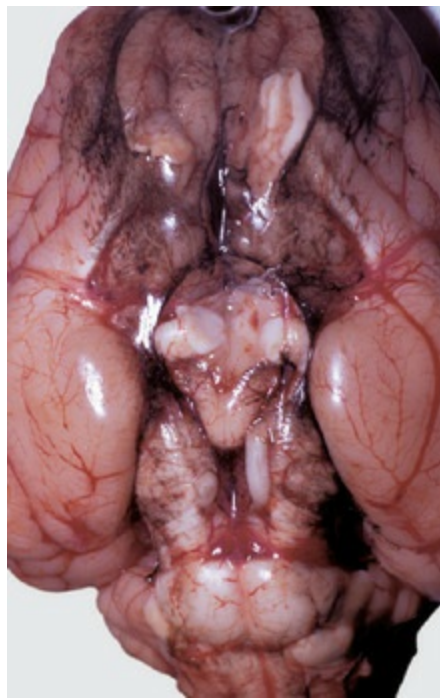



Fig. 1-59 Melanose congênita, leptomeninges, ovelha Suffolk.
As leptomeninges apresentam áreas enegrecidas espalhadas de melanina. Isso é normal em ovelhas de face preta.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A melanina é secretada por células chamadas *melanócitos*. Na pele dos animais, essas células estão presentes na camada basal e transferem seus pigmentos por meio de processos dendríticos para os queratinócitos vizinhos, onde a melanina é normalmente disposta como uma capa sobre o núcleo para fornecer alguma proteção contra a radiação ultravioleta. A melanina se forma através da oxidação da tirosina, processo que exige a enzima tirosinase, que contém cobre. Assim, na deficiência de cobre, particularmente nos bovinos e ovinos, há um desaparecimento gradual da coloração do pelame, sendo mais visível em lã preta. A ausência geral de melanina pode ser resultado de um defeito metabólico: falta de tirosinase. Essa condição é chamada *albinismo,* e os animais afetados são conhecidos como *albinos*. Histologicamente, os melanócitos aparecem normais.

Sob o ponto de vista patológico, a melanina está presente na hiperpigmentação da pele associada a muitos tipos de lesão crônica e endocrinopatias, como o hiperadrenalismo e nas neoplasias primárias dos melanócitos (melanomas malignos e malanocitomas), embora tumores altamente malignos possam apresentar pouco ou nenhum pigmento.

Microscopicamente, a melanina é armazenada nos melanossomos presentes no citoplasma dos melanócitos. Entretanto, se há lesão irreversível às células que contêm melanina (p. ex., lesão dos melanócitos e das células basais da pele), a melanina é liberada das células mortas e é fagocitada por macrófagos, que são chamados de

melanófagos.

Os grandes depósitos congênitos de melanina nos tecidos são chamados de *melanose congênita.* Ocorrem nos pulmões e aorta (camada íntima) de bovinos, ovinos e suínos como pontos acastanhados a enegrecidos com diâmetro de até alguns centímetros (Fig. 1-60). A melanose no pulmão é visível em subpleura e em cortes transversais de parênquima. Esses depósitos de melanina não produzem efeito adverso, mas os órgãos com melanose intensa podem não ser aceitos como alimento devido à aparência, sendo condenados no momento do empacotamento.

Fig. 1-60 Melanose congênita, pulmão, porco.

Depósitos de melanina subpleurais estendem-se para a superfície do pulmão. A lesão não apresenta importância patológica.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Lipofuscina-Ceroide

A lipofuscina é conhecida como o pigmento do "desgaste", tendo sido descrita no passado como um acúmulo decorrente da idade e em certas condições patológicas. Entretanto, recentemente a lipofuscina, hoje em dia chamada de "pigmento da idade", vem sendo diferenciada do *ceroide*, um pigmento semelhante capaz de causar acúmulos patológicos, descrito posteriormente.

A lipofuscina é acumulada de forma relacionada ao tempo em células pós-mitóticas (neurônios, miócitos cardíacos [Fig. 1-61] e miócitos do músculo esquelético) e em células com divisão lenta, como hepatócitos e células da glia, e esse processo está presente em poucos meses de idade. A lipofuscina também é encontrada em outras células, mas como estas se replicam, a lipofuscina é dividida entre as células-filhas e não se acumula na mesma quantidade, como acontece nas células pós-

mitóticas. A lipofuscina é o resultado final da autofagocitose dos constituintes celulares, como organelas, e é o resíduo final não degradável desse processo. Como o pigmento não pode ser removido por degradação lisossomal adicional ou exocitose, acumula-se nos lisossomos, uma forma de lixo biológico.

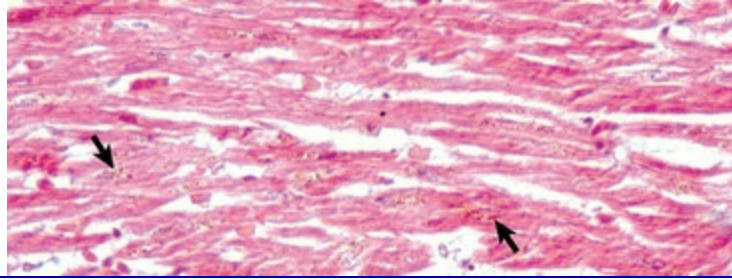



Fig. 1-61 Lipofuscinose, coração, cão.
Observe os grânulos amarronzados de lipofuscina *(setas)* nas extremidades dos núcleos dos miócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

O ceroide apresenta muitos dos mesmos aspectos histoquímicos da lipofuscina (ver discussão posterior), mas é encontrado na resposta à desnutrição severa, incluindo deficiência de vitamina E, caquexia advinda de câncer, irradiação e na doença lipofuscinose ceroide neuronal hereditária. Ele se acumula nas células de Kupffer e em menor extensão nos hepatócitos, miócitos de musculatura esquelética e lisa; na lipofuscinose ceroide neuronal hereditária acumula-se nos neurônios. Pode ocorrer tanto no meio intracelular como no extracelular. Diferentemente da lipofuscina, considera-se que tenha um efeito deletério sobre a célula.

A lipofuscina e o ceroide possuem aspectos histológicos e histoquímicos comuns, como a autofluorescência (amarelo-ouro) e afinidade por corantes para gordura, como o Sudan Black (sudanofilia), embora o Oil-red-O seja mais sensível, positividade para PAS e acidorresistência (técnica extensa de Ziehl-Neelsen). Todas essas características aumentam de intensidade com a idade somente para a lipofuscina, mas não no caso do ceroide. A lipofuscina consiste principalmente em proteínas e lipídios com muito poucos carboidratos, mas exames histoquímicos por ligação com lectinas (lectino-histoquímica) feita em seres humanos e ratos revelou diferenças nos sacarídeos da lipofuscina e do ceroide.

Macroscopicamente, grandes quantidades de lipofuscina no coração e nos músculos esqueléticos dão uma coloração amarronzada. É comumente observada em vacas leiteiras idosas encaminhadas para o abate. Na macroscopia, o ceroide é evidente no intestino delgado de cães com a chamada lipofuscinose intestinal (Fig. 1-62, Cap. 7) e na paniculite nutricional em gatos, martas, potros e suínos. Essas duas condições estão associadas à deficiência de vitamina E e à ingestão de ácidos graxos

insaturados. A túnica muscular em cães, normalmente de intestino delgado caudal, apresenta descoloração amarronzada devido aos acúmulos de ceroide nos miócitos. Nos gatos com paniculite nutricional, a gordura subcutânea apresenta descoloração amarelada a alaranjada. Essa doença é considerada como resultante da ingestão de pescados com alta concentração de ácidos graxos insaturados e deficiência de vitamina E, geralmente provocada pela gordura que se torna rançosa e destrói a vitamina E.

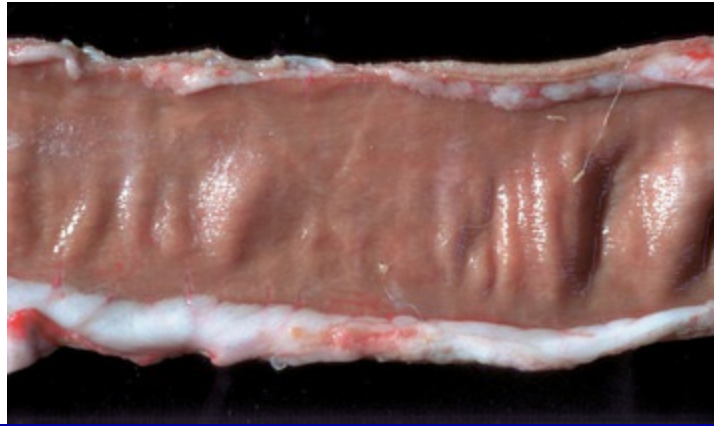



Fig. 1-62 Ceroide, intestino, superfície serosa, cão.

Observe a descoloração amarronzada da camada muscular. A condição chama-se lipofuscinose, mas não está relacionada à idade.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Microscopicamente, nos cortes corados rotineiramente com H&E ou naqueles não corados a lipofuscina varia de amarronzado dourado-claro a amarronzado escuro com o avanço da idade. Devido ao fato de ser intralisossomal, é perinuclear nos neurônios e em miócitos de músculo cardíaco, esquelético e liso. Na paniculite nutricional dos felinos, gotículas de ceroide apresentam-se no tecido intersticial na forma extracelular ou ingeridos por macrófagos e células gigantes.

A importância desses dois pigmentos dá-se ao fato de a lipofuscina ser um indicador claro da idade da célula e o ceroide ser um pigmento patológico, geralmente associado à deficiência de vitamina E. A lectino-histoquímica, que já demonstrou diferenças entre lipofuscina e ceroide em ratos e seres humanos, pode ser aplicada para a diferenciação desses pigmentos em animais domésticos, mas é uma ferramenta de pesquisa trabalhosa e fornece somente dados semiquantitativos. O isolamento e a análise físico-química são mais precisos, mas muito mais trabalhosos. Dessa forma, até que alguns outros testes específicos tornem-se disponíveis, a diferenciação entre os dois pigmentos para o diagnóstico deverá ser baseada nos aspectos listados na Tabela 1-1.

Tabela 1-1 Diferenças entre Lipofuscina e a Maioria dos Pigmentos Ceroides *in Vivo*

	Lipofuscina	**Ceroide**
Universalidade (invariavelmente presente nos seres humanos e em todos os animais domésticos)	Sim	Não
Intrinsecamente (intracelularmente nos lisossomos de células pós-mitóticas estáveis)	Sim	Não
Dependência do tempo	Sim	Não
Ocorrência inicial	Infância	Qualquer momento
Efeito deletério	Nunca demonstrada	Frequente
Taxa de acúmulo	Muito lenta	Normalmente rápida
Distribuição do tecido	Somente intracelular	Intracelular e extracelular
Modo de formação	Principalmente autofágica	Principalmente heterofágica
Origem dos precursores	Principalmente intracelular	Principalmente extracelular

De Porta EA: Ann N Y Acad Sci 959:57-65, 2002.

Pigmentos Hematógenos

Essa categoria inclui a hemoglobina, a oxiemoglobina, a hemoglobina não oxigenada, a metemoglobina, a carboxiemoglobina, a hemossiderina, a bilirrubina e a hematina. Algumas são produzidas normalmente, mas podem se acumular de forma excessiva (hemoglobina não oxigenada, hemossiderina e bilirrubina). Outros pigmentos, como a metemoglobina, a carboxiemoglobina e a hematina, são patológicos.

Hemoglobina

O pigmento normal dos eritrócitos, a hemoglobina, pode ser responsável por alterações macroscópicas na coloração do corpo. A hemoglobina oxigenada é avermelhada, dando um aspecto rosado à pele e aos tecidos não pigmentados. Normalmente, o sangue arterial (hemoglobina oxigenada) é avermelhado, e o sangue

venoso, com mais sangue não oxigenado, é azulado. Entretanto, se o sangue não for oxigenado adequadamente (hemoglobina não oxigenada) os tecidos apresentam-se azulados, exibindo a chamada cianose (Fig. 1-63).

Fig. 1-63 Cianose, patas, gato.

Os coxins plantares da pata à esquerda estão azulados em decorrência da hemoglobina não oxigenada, resultado da obstrução parcial da artéria ilíaca na bifurcação aórtica por um trombo em sela. Pata controle normal à direita.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Em intoxicações agudas por cianeto, este se liga à citocromo- oxidase, a enzima celular responsável pela fosforilação oxidativa, resultando em paralisia da respiração celular. Os tecidos não conseguem usar o oxigênio transportado pelo sangue. Consequentemente, na intoxicação aguda por cianeto, o teor de oxigênio e a coloração do sangue venoso podem ser semelhantes àqueles do sangue arterial, e o sangue venoso estará avermelhado-brilhante.

Na intoxicação por monóxido de carbono (CO), como do gás vindo do escapamento de automóveis, o sangue é avermelhado-cereja brilhante devido à formação de carboxiemoglobina (Fig. 1-64). A metemoglobina é um óxido de hemoglobina, no qual o íon ferroso é convertido em íon férrico, resultando na cor marrom-avermelhada (marrom-chocolate) presente no sangue e nos tecidos (Fig. 1-65). A metemoglobina é vista mais frequentemente nas intoxicações por nitritos, principalmente após ingestão de plantas acumuladoras de nitrato, mas vem sendo relatada como consequência do acetaminofen, naftaleno, anestésicos locais (lidocaína, benzocaína e tetracaína).

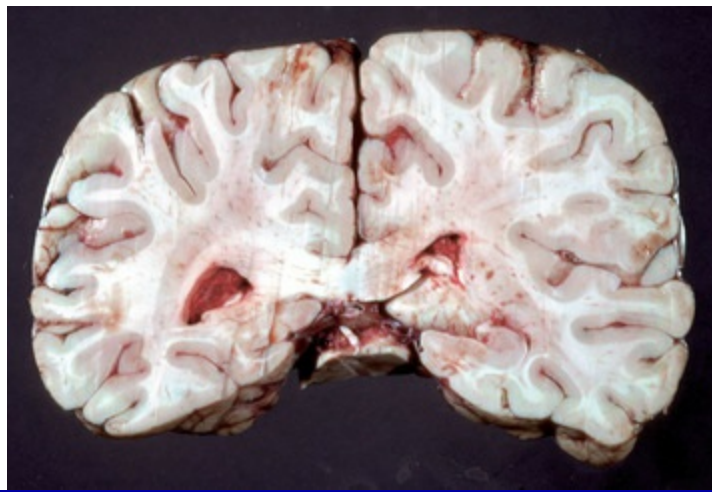



Fig. 1-64 Intoxicação por monóxido de carbono (CO), cérebro, humano.

O sangue no cérebro é avermelhado-cereja devido à carboxiemoglobina formada pela inalação do CO em gases de escapamento.

(Cortesia de Dr. J. C. Parker, College of Medicine, University of Louisville.)

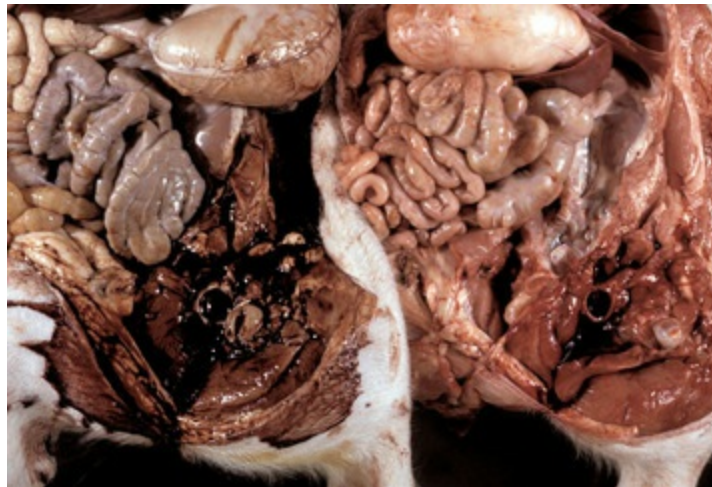



Fig. 1-65 Metemoglobinemia, intoxicação experimental por nitrito, membro posterior, porco.

À esquerda, a metemoglobina no sangue alterou a coloração do sangue e do músculo para marrom-chocolate. *À direita*, controle normal.

(Cortesia de Dr. L. Nelson, College of Veterinary Medicine, Michigan State University.)

Na hemólise intravascular, a hemoglobina é liberada pelos eritrócitos lisados e cora o plasma rosado. Essa hemoglobina pode ser excretada pelos rins, corando-os de vermelho-escuro a enegrecido avermelhado e levando a uma urina avermelhada (Fig. 1-66). Alterações semelhantes podem ser resultantes da mioglobinúria após a destruição de grande quantidade de miofibras (Cap. 15).

Fig. 1-66 Hemólise aguda devida à intoxicação cúprica crônica, rim e urina, ovelha.
As colorações azul-escura dos rins e vermelho-escura da urina são causadas por hemoglobina excretada via renal.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Hematinas

A categoria hematina de pigmentos inclui o "pigmento do formol" e fezes de parasitas, como do *Fascioloides magna* (trematódeo hepático) e do *Pneumonyssus simicola* (ácaro do pulmão).

Pigmento de Formalina

O pigmento de formol, também chamado de "hematina formalínica ácida", é um artefato microscópico inoportuno que ocorre quando o tecido rico em sangue entra em contato com solução ácida de formol, principalmente se houve um atraso entre a morte e a fixação, permitindo que haja tempo para que os eritrócitos sejam lisados e liberem sua hemoglobina.

Macroscopicamente, o pigmento do formol não é visível porque a alteração ocorre somente depois da fixação. Microscopicamente, o pigmento é amarronzado a quase enegrecido, bem definido, granular (Fig. 1-67) e pode apresentar espículas birrefringentes. Ocorre principalmente nos vasos sanguíneos, mas também em outros tecidos em que há grande acúmulo de glóbulos vermelhos. O pigmento pode ser encontrado entre ou sobre os glóbulos vermelhos do sangue e, quando corado pela reação do azul da prússia, é negativo para o ferro.

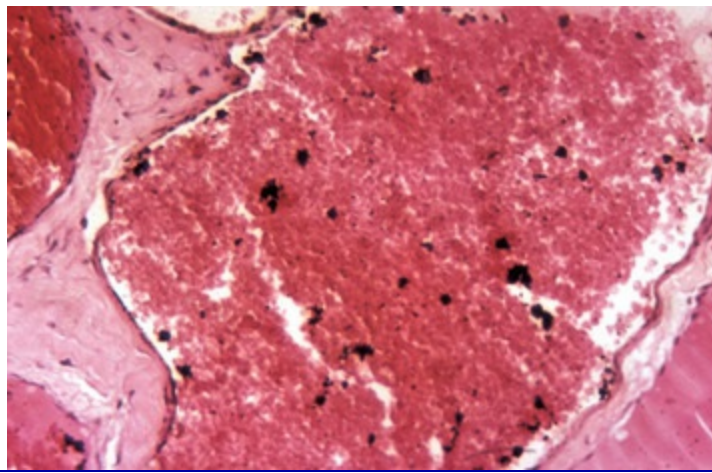



Fig. 1-67 Pigmento de formol, sangue.

Observe as espículas enegrecidas de hematina que se encontram entre ou sobre os eritrócitos, resultado da fixação em formol 10% (ácido) não tamponado. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Devido ao fato de o pigmento do formol ser formado somente durante a fixação, não possui importância patológica. Sua importância está no fato de poder interferir na interpretação dos cortes histológicos. Felizmente, é fácil prevenir essa formação. O pigmento de formol não se forma quando o pH do fixador está acima de 6. Soluções aquosas de formol não tamponadas são altamente ácidas. Um fixador comum é o formol tamponado neutro 10% (de fato formol 10% tamponado neutro), que é tamponado com o tampão de fosfato de Sorensen, e, apesar do nome "neutro", tem pH 6,8. Ele não causa formação de pigmento de formol. Outro fixador de formol comumente utilizado e disponível comercialmente é o fixador de Carson (também chamado de fixador de formol *Millonig modificado*), com pH 7,3, podendo ser usado como fixador de propósito duplo, ou seja, para rotina histopatológica e para exame na microscopia eletrônica. Caso o pigmento de formol esteja presente em um fragmento tecidual, ele pode ser removido por várias técnicas, como a imersão do fragmento tecidual desparafinado em solução alcoólica saturada de ácido pícrico, antes da coloração por H&E.

Hematina Parasitária

As duas causas mais comuns de hematina parasitária em medicina veterinária são o *Fascioloides magna* (trematódeo hepático) em ruminantes e o *Pneumonyssus simicola* nos pulmões de macacos.

A hematina parasitária do Fascioloides magna leva à presença de traçados enegrecidos por todo o fígado e é vulgarmente conhecida como "rastro parasitário" (Fig. 1-68, *A*). Essa lesão pode ser tão severa a ponto de afetar todo o fígado. Microscopicamente, o pigmento preto acumula-se adjacente às áreas de migração do

parasita e é fagocitado por macrófagos (Fig. 1-68, *B*). O *Pneumonyssus simicola* produz um pigmento anisotrópico parecido nos pulmões, amarronzado a enegrecido, que se presume ser advindo do metabolismo da hemoglobina pelo parasita.

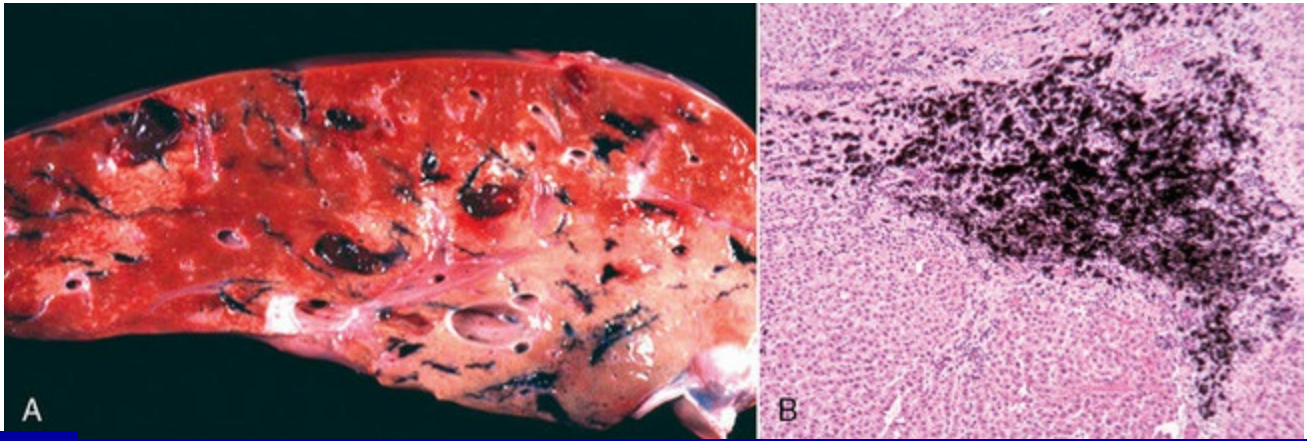



Fig. 1-68 Pigmento de hematina decorrente de *Fascioloides magna*, fígado, boi.

A, Grandes áreas do fígado apresentam-se enegrecidas devido ao pigmento excretado pelo trematódeo quando migra através do fígado. **B**, Pigmento de hematina (preto) depositado na área de migração do trematódeo. Coloração H&E.

*(**A**, cortesia de Dr. J. Wright, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Geórgia. **B**, cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Hemossiderina

O ferro é armazenado no organismo sob duas formas: ferritina e hemossiderina, ambas pertencentes aos complexos de proteína-ferro. A ferritina está presente em todos os tecidos, mas as maiores concentrações encontram-se no fígado, baço, medula óssea e músculo esquelético. A hemossiderina é formada a partir de agregados intracelulares de ferritina (Fig. 1-69). Aparece como gotículas amarelo-douradas a marrom-douradas e é a forma mais visível do ferro armazenado. Normalmente, a maior quantidade de ferro armazenado encontra-se no baço.

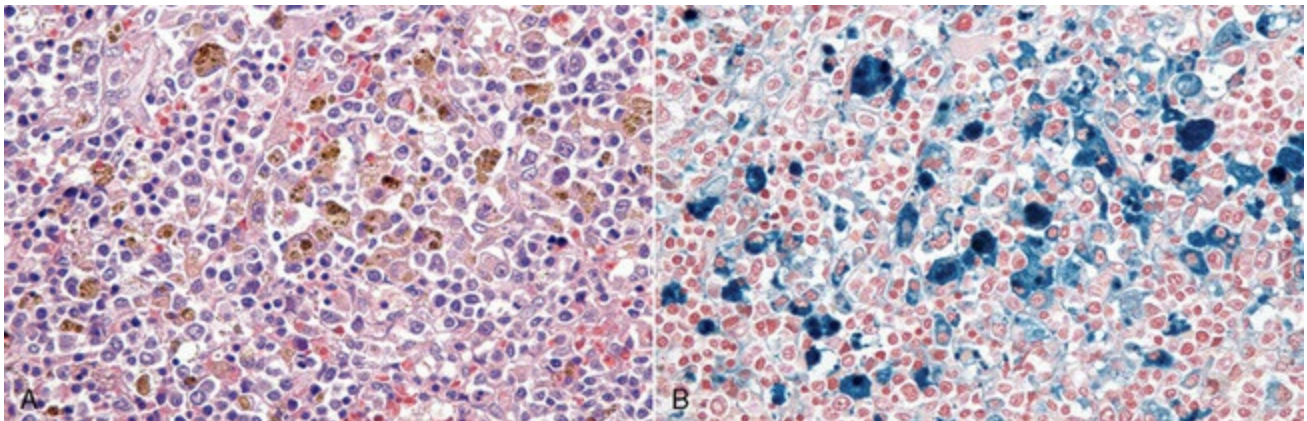



Fig. 1-69 Hemossiderose, baço, cão.

A, Hemossiderina encontra-se presente como grânulos finos marrons dourados nos macrófagos. Coloração H&E. **B,** Grânulos de hemossiderina com coloração azul-escuro (reação do azul-da-prússia), específico para ferro. Reação do azul-da-prússia.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

O excesso de ferro decorrente da destruição de eritrócitos senescentes ou como resultado de crise hemolítica (p. ex., devido a doenças autoimunes ou parasitas hemotrópicos) ou da eritropoiese diminuída (desnutrição) é armazenado principalmente no baço. Raramente, em medicina veterinária, o ferro em excesso apresenta-se no corpo devido à absorção intestinal excessiva, múltiplas injeções de ferro ou múltiplas transfusões sanguíneas.

Além do armazenamento esplênico, pode haver acúmulo local de ferro nas áreas de destruição de eritrócitos, como nas hemorragias e em áreas de fluxo sanguíneo deficiente, como congestão crônica passiva nos pulmões. Neste último caso, devido ao baixo fluxo sanguíneo através dos pulmões, os eritrócitos podem chegar ao final de seu tempo de vida e ser lisados ou entrar nos alvéolos por diapedese, onde serão fagocitados por macrófagos alveolares. Essas células são chamadas de *"células da insuficiência cardíaca"* (Fig. 1-70). Os depósitos localizados de ferro podem também ser decorrentes da injeção de ferro dextran intramuscular, e esse ferro pode ser drenado para os linfonodos regionais.

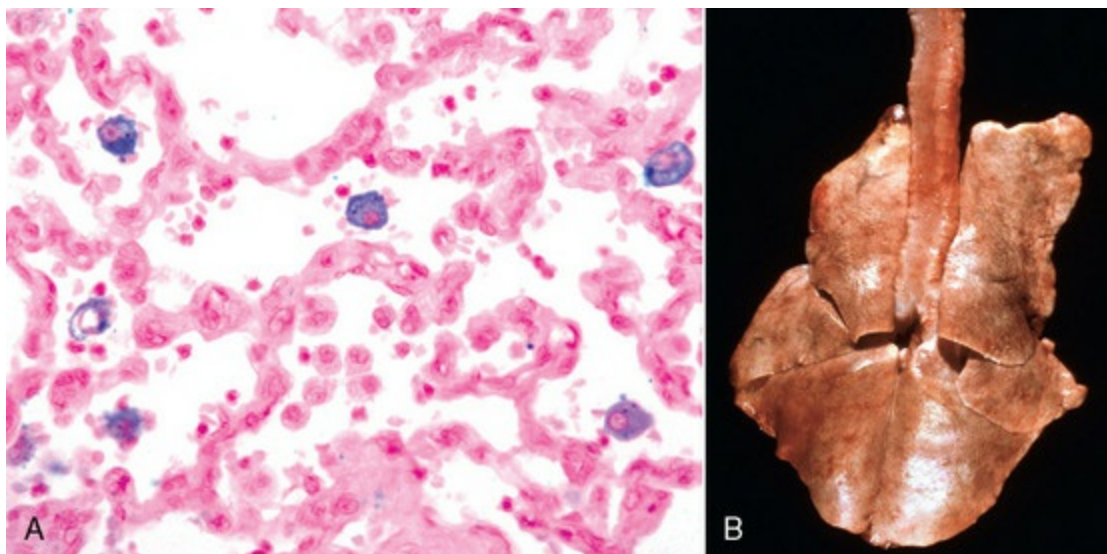



Fig. 1-70 Congestão passiva crônica, pulmão, cão.

A, Macrófagos alveolares contendo hemossiderina *(azulado)* estão presentes nos alvéolos. Reação de azul-da-prússia. **B,** Os pulmões apresentam congestão passiva crônica atribuída à insuficiência cardíaca esquerda crônica. Eles se apresentam moderadamente firmes e com coloração amarelo-acastanhada devido ao fato de os macrófagos alveolares conterem hemossiderina. Os mediadores inflamatórios produzidos por esses macrófagos induziram fibroplasia e, dessa forma, em longo prazo houve formação intensa de colágeno intersticial. Este colágeno é a razão pela qual os pulmões não

conseguem entrar em colapso após a incisão do diafragma, que libera pressão negativa na cavidade pleural (observe as impressões da costela no pulmão).

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia da College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Macroscopicamente, não se veem alterações nos órgãos ou tecidos se há somente pequena quantidade de hemossiderina, mas uma grande quantidade poderá causar uma descoloração amarelada a amarronzada (Fig. 1-71). Essa mudança de coloração pode ser vista em locais de contusão antiga e outras hemorragias ou hematomas. O baço e o fígado, na doença hemolítica, e os pulmões, na congestão crônica passiva, também se apresentam acastanhados. Microscopicamente, os depósitos de hemossiderina são glóbulos amarelo-dourados a castanho-dourados, intracelulares ou extracelulares (Fig. 1-69, *A*). A sua presença pode ser confirmada através da reação do azul-da-prússia (Fig. 1-69, *B*), que algumas vezes é chamada incorretamente de coloração, mas é uma reação química, na qual o produto final é o azul-da-prússia. Na solução ácida, que libera íon férrico a partir da hemossiderina, esse íon reage com ferrocianeto de potássio (incolor) para formar o ferrocianeto férrico, que é o azul-da-prússia.

Fig. 1-71 Subcutâneo, contusão antiga, membro posterior, cavalo.

A exibição de colorações — avermelhada, amarelada e amarronzada — é decorrente da hemoglobina, bilirrubina e hemossiderina, respectivamente, devido à ruptura dos eritrócitos.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A importância dos depósitos de hemossiderina depende da sua localização e quantidade. Normalmente, o baço contém pouca hemossiderina, mas hemossiderina em excesso é vista no baço e no fígado (células de Kupffer e hepatócitos) nas doenças hemolíticas, como a anemia hemolítica autoimune e as doenças hemotrópicas como babesioses, anaplasmoses ou anemia infecciosa equina. Agregados teciduais localizados de hemossiderina normalmente são resultantes de destruição dos eritrócitos nas hemorragias antigas.

O excesso de hemossiderina, chamado de *hemossiderose*, deve ser diferenciado da hemocromatose, na qual há enorme acúmulo de hemossiderina.

Hematoidina

Macroscopicamente, a hematoidina é um pigmento amarelo-acastanhado a laranja-avermelhado, derivado da hemoglobina, mas livre de ferro. A hematoidina se assemelha à bilirrubina (ver a seção seguinte), mas é formada por células do sistema monocítico fagocitário quando fagocitam e digerem os glóbulos vermelhos do sangue e a hemoglobina nas áreas hemorrágicas. Microscopicamente, a hematoidina é cristalina e polariza a luz.

Bilirrubina

Baixas concentrações de bilirrubina normalmente estão presentes no plasma, resultado da degradação de eritrócitos senescentes (Cap. 13). Resumidamente, quando os eritrócitos atingem seu período de vida média útil (em média, 70 dias nos felinos e 150 dias nos bovinos e equinos), são fagocitados pelo sistema monocítico-fagocitário, principalmente por macrófagos do baço e, em menor grau, pelos macrófagos presentes na medula óssea e fígado (células de Kupffer). O ferro é removido do interior dessas células e armazenado, e o restante do anel porfirínico é quebrado em bilirrubina, que será liberada para o sangue, onde se liga à albumina. Este complexo bilirrubina-albumina é grande demais para ser secretado pelo rim. Ele é transportado até o fígado, onde entra no espaço de Disse, é absorvido pelas microvilosidades dos hepatócitos, conjugado para formar glicuronato de bilirrubina ou diglicuronato e, então, é excretado para o interior dos canalículos biliares.

A icterícia, coloração amarelada dos tecidos por bilirrubina, é o resultado do desequilíbrio entre produção e excreção de bilirrubina, pois há uma produção excessiva ou redução na excreção de bilirrubina, que se acumula no plasma. O modelo mutante de ovino Corriedale é um animal-modelo para a síndrome Dubin-Johnson em humanos (Fig. 1-72).

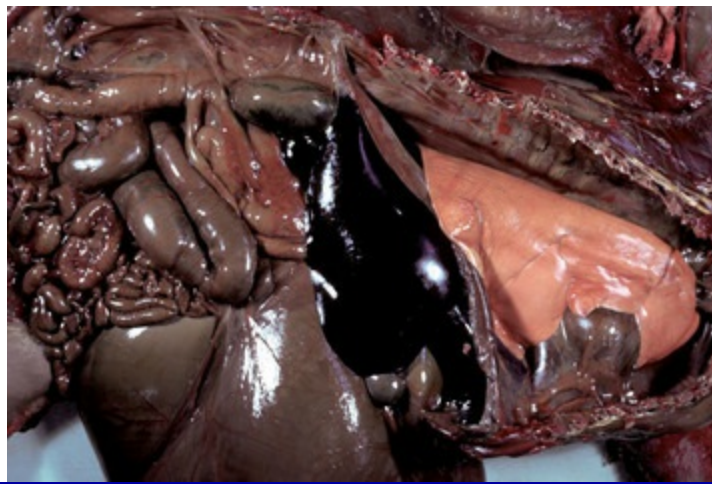



Fig. 1-72 Defeito na excreção de bilirrubina, ovelha Corriedale mutante, animal-modelo para a síndrome de Dubin-Johnson.

Observe a descoloração amarelada fraca no pulmão decorrente da bilirrubina. Os outros tecidos estão descolorados verde-escuro devido à filoeritrina, que também apresenta uma falha semelhante na excreção a partir do fígado.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee,)

Os mecanismos que levam à icterícia podem envolver um ou mais dos fatores a seguir:

1. Produção excessiva de bilirrubina — como ocorre nas doenças hemolíticas, como babesiose, anaplasmose e anemia infecciosa equina — ou destruição dos eritrócitos em grandes hemorragias, como os hematomas.
2. Redução da captação da bilirrubina do plasma pelos hepatócitos.
3. Conjugação prejudicada ou ausente nos hepatócitos, geralmente decorrente de uma anormalidade congênita ou hereditária, como em ratos Gunn.
4. Necrose hepática. Devido ao fato de as membranas celulares de diversos hepatócitos adjacentes formarem os canalículos biliares, qualquer necrose dessas células romperá a parede dos canalículos e permitirá o extravasamento de bilirrubina para a circulação. A necrose hepática extensa pode causar icterícia.
5. Diminuição da excreção de bilirrubina conjugada pelos hepatócitos para os canalículos biliares.
6. Redução do fluxo de bile do fígado para o intestino devido a bloqueio intra ou extra-hepático do sistema biliar.

A icterícia é classificada de várias maneiras diferentes. Uma maneira prática utiliza a classificação de pré-hepática, hepática e pós-hepática. A causa mais comum de icterícia pré-hepática é a crise hemolítica, que produz altas concentrações plasmáticas de bilirrubina não conjugada que excedem a capacidade de captação dos

hepatócitos. A icterícia hepática é causada por lesão hepatocelular, que resulta na liberação de bilirrubina, tanto conjugada quanto não conjugada, para o sangue, e pode ser o resultado de um ou mais dos fatores 2 a 4. A icterícia pós-hepática é secundária à obstrução do sistema biliar, tanto intra-hepático quanto extra-hepático (ductos biliares hepáticos e ducto biliar comum), com refluxo de bilirrubina conjugada para o sangue. Diferentemente da bilirrubina não conjugada, que é transportada pelo sangue ligada à albumina e não pode ser excretada pelos rins, a bilirrubina conjugada não está ligada a uma proteína plasmática e pode ser excretada.

Macroscopicamente, os tecidos ictéricos apresentam descoloração amarelada, e a alteração da coloração é distribuída sistemicamente. Sob o ponto de vista clínico, a icterícia é reconhecida mais facilmente em animais pouco pigmentados. Nos animais vivos, a icterícia pode ser detectada nas mucosas da cavidade oral, do sistema urogenital, sistema digestório e em áreas normalmente brancas, como a esclera dos olhos. Na necropsia, além dos locais mencionados previamente, a icterícia pode ser identificada no omento, mesentério e tecido adiposo (Fig. 1-73), exceto em bovinos da raça Jersey e Guernsey, equinos e primatas não humanos, cujos soros e gordura são normalmente amarelados devido à presença dos carotenoides. A camada íntima dos grandes vasos também é um bom lugar para a detecção de icterícia e, a menos que a concentração plasmática seja extremamente alta, o cérebro normalmente não está afetado.

Fig. 1-73 Icterícia, anemia hemolítica, vísceras abdominais e torácicas, cão.
A descoloração amarelada devida à bilirrubina está especialmente evidente na gordura e no mesentério.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A icterícia não é detectada microscopicamente, mas quantidades excessivas de bilirrubina podem ser vistas nos ductos e canalículos biliares na icterícia obstrutiva

(Fig. 1-74).

Fig. 1-74 Icterícia.

A, Icterícia, fígado, gato. Observe o aumento do fígado com bordos arredondados e coloração amarelo-alaranjada causada pela bilirrubina retida. **B,** Deposição de bile nos canalículos biliares. Anemia hemolítica aguda, babesiose, fígado, vaca. A disposição da bile resulta da alta taxa de excreção de bilirrubina pelo fígado, secundária à hemólise intravascular. Coloração H&E.

*(**A** cortesia da College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

A icterícia é um sinal clínico muito importante, e pode ser detectado pelo exame da esclera e, em casos de anemia, nas mucosas, que se apresentam pálidas. Testes laboratoriais que determinam as concentrações exatas de bilirrubina no plasma ou soro, e preferencialmente se é conjugada ou não, são essenciais. É importante entender que hiperbilirrubinemia não é o mesmo que icterícia. Normalmente, a maioria dos animais domésticos apresenta concentrações séricas de bilirrubina muito baixas, geralmente menores do que 1 mg/dl, exceto os equinos, que podem variar de 1 a 3 mg/dl. A icterícia não é detectada a menos que a concentração sérica atinja 1,5-2,0 mg/100 ml. Dessa forma, a hiperbilirrubinemia pode estar presente sem causar icterícia.

Porfiria

A porfiria eritropoiética congênita dos bovinos, felinos e suínos é uma alteração metabólica hereditária na síntese do grupo heme, causada pela deficiência de uroporfirinogênio III cossintetase. Às vezes essa doença é incorretamente chamada de *ósteo-hemocromatose*. Também é conhecida vulgarmente como *dente róseo* devido à descoloração das porfirinas acumuladas na dentina e nos ossos (Fig. 1-75 e Cap. 7). Os dentes e ossos de animais jovens ficam avermelhados (dente róseo) e os dos adultos ficam acastanhado escuros. Nesses casos, ossos e dentes fluorescem em avermelhado sob radiação ultravioleta.

Fig. 1-75 Dente róseo, porfiria congênita, dentes, bovino adulto.
Os dentes apresentam descoloração amarronzada devido ao acúmulo de porfirinas na dentina.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Envelhecimento celular*

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Alterações estruturais e bioquímicas decorrentes do envelhecimento celular

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Senescência Replicativa

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Base genética do envelhecimento

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Acúmulo de Lesões Genéticas e Metabólicas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Restrição calórica

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Bases genéticas da doença*

Esta seção fornece uma visão geral sobre (1) a estrutura e a função dos genes e cromossomos, (2) os mecanismos de distúrbios genéticos e (3) os resultados de doenças genéticas específicas. O papel dos genes provoca consequências (e é afetado) nas adaptações celulares, lesão celular e morte celular. O papel que desempenham no controle das respostas imunológicas e da transformação neoplásica será discutido nos Capítulos 5 e 6, respectivamente. A função dos genes microbianos e a interação com os genes animais para determinar a resistência do hospedeiro às doenças infecciosas serão discutidas no Capítulo 4.

Estrutura e função do cromossomo

Cromossomos Nucleares

Cada espécie animal possui um complemento cromossômico único, chamado *cariótipo* (p. ex., a quantidade e a morfologia dos cromossomos que formam este genoma). Com exceção das células que se transformam em óvulos e espermatozoides (como as células germinativas), todas as outras células do corpo são chamadas de *células somáticas* (soma 5 corpo). O genoma contido no núcleo das células somáticas é formado por cromossomos organizados em pares. Todos os pares, exceto um, são semelhantes tanto no macho quanto na fêmea e recebem o nome de autossomos. O par restante é formado pelos cromossomos sexuais: dois cromossomos X para as fêmeas e um cromossomo X e um Y para os machos. Embora os cromossomos possuam genes diferentes, os membros de um par de cromossomos, também chamados de cromossomos homólogos, transportam informações genéticas correspondentes, ou seja, possuem os mesmos genes na mesma sequência. Qualquer sítio específico (como a localização específica de um gene) de um cromossomo pode ter formas idênticas ou ligeiramente diferentes do mesmo gene, chamados alelos. Em todos os pares um membro é herdado do pai e o outro, da mãe.

Cromossomos Mitocondriais

As mitocôndrias são o local de produção de energia aeróbica em todas as células do corpo. Em células extremamente ativas, como as miofibras tipo I de equinos atletas, pode haver até 10.000 mitocôndrias no citoplasma de uma miofibra. Cada mitocôndria contém um único cromossomo formado por uma fita dupla helicoidal de DNA, chamada *DNA mitocondrial* (DNAmt). O genoma de um cromossomo mitocondrial codifica 37 genes, incluindo os genes dos RNAs mensageiros (RNAm), RNAs ribossômico (RNAr), RNAs de transferência (RNAt) e 13 subunidades de proteínas para enzimas, como citocromo b e citocromo oxidase, envolvidas na produção de energia através da fosforilação oxidativa. O genoma mitocondrial

também possui sistemas distintos de transcrição e síntese de proteínas (translação). Uma polimerase especializada de RNA, codificada no genoma nuclear, é utilizada para transcrever o genoma mitocondrial e, em seguida, os transcritos mitocondriais são processados para gerar os vários RNAm, RNAt e RNAr individuais.

Estrutura e função do gene

Em média, existem aproximadamente 20.000 genes no núcleo de uma única célula de diferentes espécies de animais domésticos. Os genes, as unidades hereditárias do código genético, determinam os traços biológicos estruturais e funcionais (ou seja, a expressão dos genes) necessários para criar e manter as células, tecidos e órgãos e para transmitir o código genético para a prole. Além disso, os genes, principalmente os do complexo de histocompatibilidade maior (Cap. 5), desempenham papéis importantes para estabelecer a resistência (ou suscetibilidade) de um animal a doenças infecciosas. A maioria dos traços biológicos expressos pelos genes possui um padrão mendeliano de hereditariedade. Eles também possuem padrões variados de expressão, baseados na estrutura e na função celular e nas respostas das células às lesões. Alguns genes são expressos de forma contínua e chamados de *genes expressos constitutivamente*, incluindo os genes dos RNAt, RNAr, membranas celulares e enzimas. Um grupo diferente de genes pode ser expresso apenas em determinado tecido, como os genes da galactocerebrosidase das células mielinizadas do sistema nervoso (ver a seção Leucodistrofia de Célula Globoide no Cap. 14). Esses genes específicos de tecido podem se expressar de forma diferenciada (ou seja, em resposta ou em decorrência de perturbações celulares, como transformações neoplásicas [Cap. 6]) ou serem expressos constitutivamente.

Alguns genes podem ser ativos (ligados e desligados) no útero apenas durante épocas específicas do desenvolvimento fetal, à medida que proteínas específicas são necessárias para o desenvolvimento, diferenciação e crescimento. Outros genes ficam ativos continuamente ou transitoriamente após o nascimento e envolvem-se no crescimento, na homeostase fisiológica e na reprodução. Assim, uma consideração importante sobre a ocorrência de doença genética é o período no qual o gene normal fica ativo. Se o gene normal sofrer mutação e o gene mutado for expresso durante o período ativo do gene normal, o resultado pode ter efeitos prejudiciais sobre os processos estruturais e funcionais. Os genes mutados daqueles que são importantes para a embriogênese inicial ou organogênese possuem consequências mais prematuras e mais severas do que os genes que não se expressam até a maturação sexual (ou depois). Quando as funções normais dos genes são perdidas, interrompidas ou alteradas, os resultados, muitos dos quais podem ser herdados, podem ser

prejudiciais e resultam em anomalias congênitas de desenvolvimento, como palatosquise/queilosquise (Cap. 7). A disfunção metabólica das células também pode ocorrer e resultar em morte celular nos casos de doenças como degeneração neuronal multissistêmica (Cap. 14). Exemplos de distúrbios genéticos suspeitos ou conhecidos em animais domésticos serão discutidos nos capítulos que abrangem a patologia dos sistemas de órgãos e no Quadro Web 1-1 disponível no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Em sua forma mais simples, um gene é um segmento de uma molécula de DNA de um cromossomo, que contém o código de nucleotídeos da sequência de aminoácidos de uma proteína (Fig. 1-76). Os genes são dispostos em ordem linear em cada cromossomo, e cada um dos genes possui posição precisa (sítio). A composição dos genes no genoma de um animal é determinada pelo DNA dos cromossomos do núcleo. No DNA nuclear, os cromossomos são formados por uma hélice dupla de DNA, contínua e única. Em outras palavras, cada cromossomo é uma molécula de DNA longa, linear e de fita dupla e o genoma é, portanto, formado por moléculas de DNA que totalizam bilhões de nucleotídeos (pirimidinas: citosina [C], timina [T], uracila [U, encontrada no RNA no lugar da T do DNA]; purinas: adenina [A] e guanina [G]). Os cromossomos não são hélices duplas de DNA cru dentro do núcleo. O genoma está empacotado na forma de cromatina, na qual o DNA forma um complexo com um ou mais dos cinco tipos de proteínas cromossômicas chamadas *histonas*. As histonas possuem grandes quantidades de arginina e lisina, que são aminoácidos que transportam carga positiva. Esta carga permite às histonas se unirem firmemente ao DNA de carga negativa, formando complexos chamados *nucleossomos* que, posteriormente, serão condensados em cromossomos. Este tipo de disposição permite que as longas tiras de DNA sejam condensadas em moléculas fisicamente menores (volume menor), que se encaixam com facilidade no núcleo (Fig. 1-77). Entretanto, para que um gene fique ativo o DNA condensado precisa ser revertido em longas tiras de DNA para poder ser transcrito.

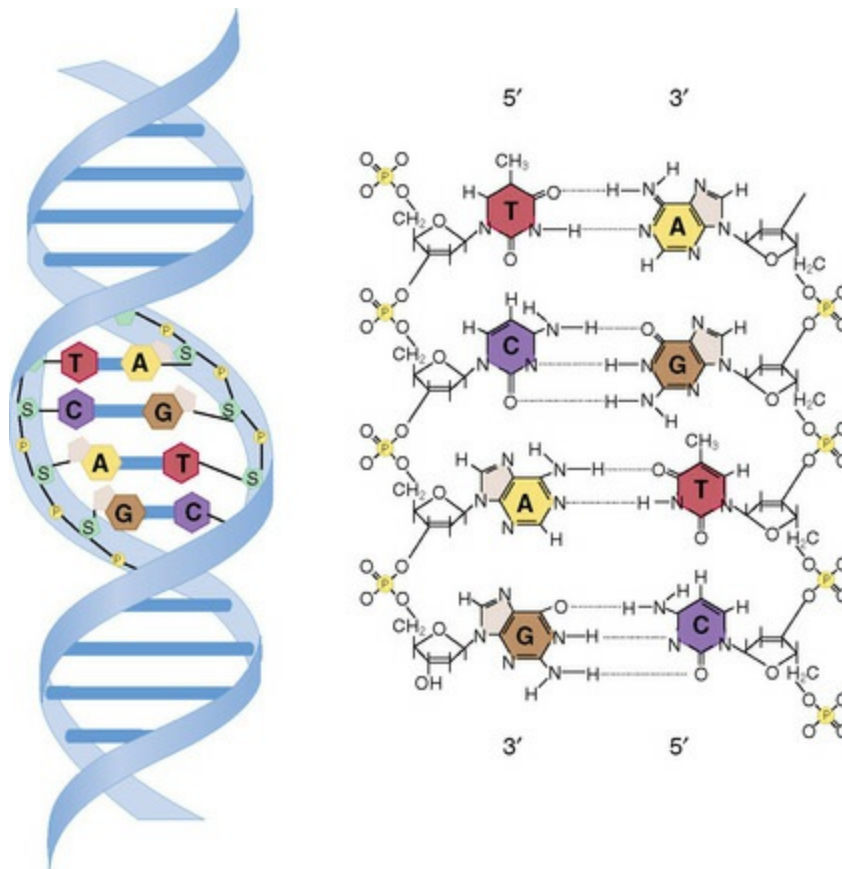



Fig. 1-76 Organização do DNA.

O DNA está organizado em uma configuração antiparalela: uma faixa está a 5' - 3' em uma direção e a outra está 5' - 3' na direção oposta. A purina é ligada a uma pirimidina por ligações de hidrogênio: A:T e G:C. A hélice ocorre naturalmente devido às ligações de fosfato.

(De Adkison L, Brown MS: Elsevier's integrated genetics, St. Louis, 2007, Mosby.)

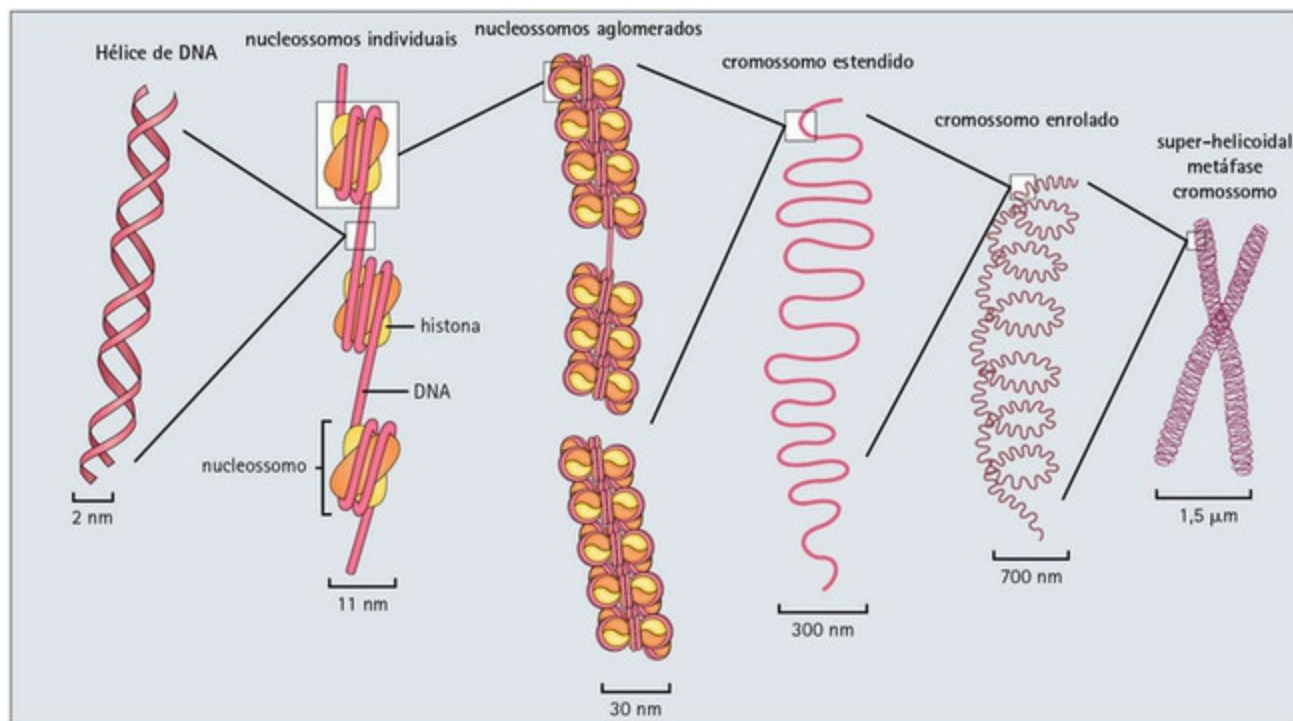



Fig. 1-77 Estrutura da cromatina.

O DNA é organizado em torno de histonas nos nucleossomos. Os nucleossomos são enrolados em uma

hélice para formar a cromatina. Nos cromossomos, a cromatina é enrolada novamente em uma estrutura super-helicoidal.

(De Stevens A, Lowe JS: Human histology, ed 3, St. Louis, 2005, Mosby.)

Os genes contêm sequências de nucleotídeos que determinam o que o gene fará e outras sequências de nucleotídeos que determinam quando o gene será expresso. Quando o gene encontra-se ativo, o RNA é sintetizado a partir do modelo de DNA através de um processo chamado transcrição (Fig. 1-78). O RNA que transporta as informações codificadas está em forma de RNAm que, em seguida, é transportado do núcleo para o citoplasma, onde a sequência de RNA é decodificada, ou traduzida, para determinar a sequência de aminoácidos da proteína a ser sintetizada (p. ex., códon triplo em sequência codifica determinada sequência de aminoácidos). A chave para a tradução é um código no RNAm que relata os aminoácidos específicos de uma combinação de três bases adjacentes de nucleotídeos. Cada conjunto de três bases forma um códon que é o “código” de determinado aminoácido, inserido na proteína durante a translação do RNAm. Teoricamente, é possível encontrar uma variação quase infinita de disposições de bases em um polinucleotídeo.

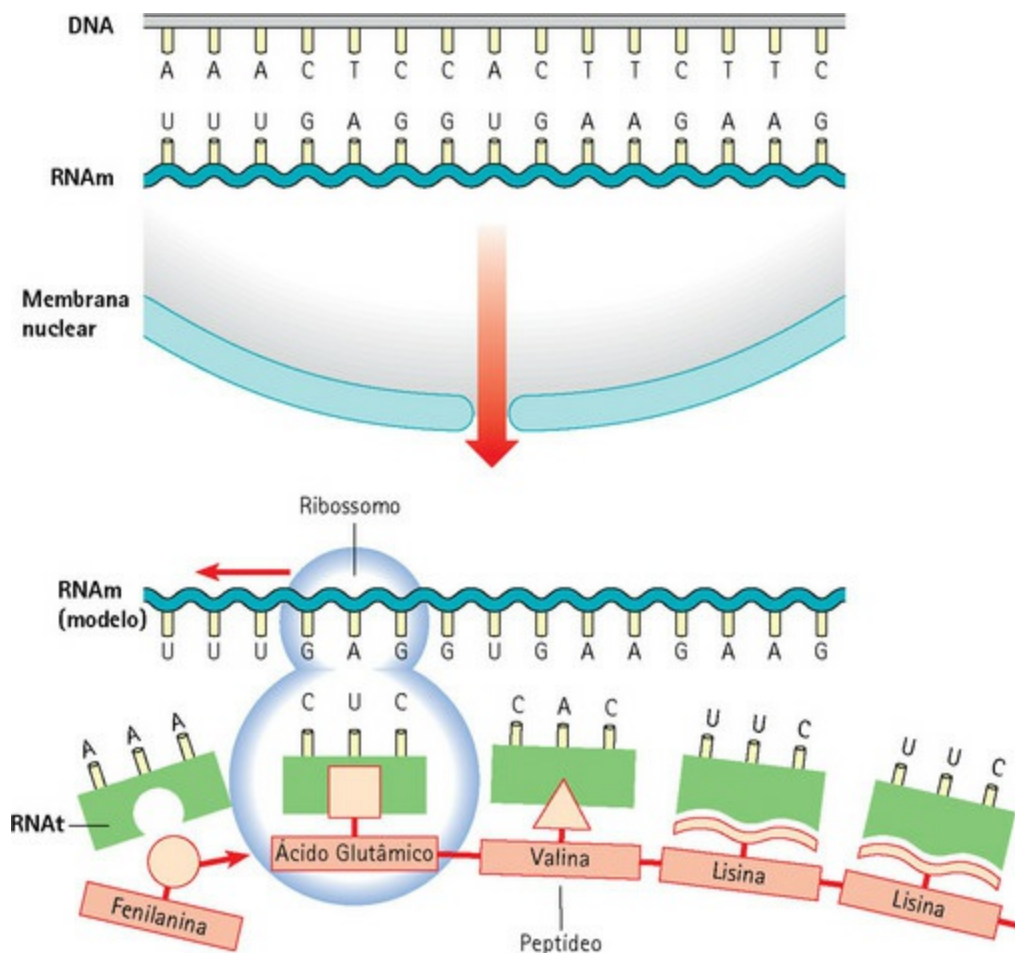



Fig. 1-78 Síntese de proteína: transcrição e tradução.

Representação esquemática da maneira pela qual a informação genética é transcrita no núcleo (*parte*

superior) e traduzida em proteína no citoplasma (*parte inferior*).

(*De Turnpenny P, Ellard S: Emery's elements of medical genetics, ed 13, Philadelphia, 2007, Churchill Livingstone.*)

O DNA é uma macromolécula composta por nucleotídeos organizados em longas cadeias. Para cada nucleotídeo da cadeia que forma o cromossomo existem quatro escolhas possíveis de base (A, T, C ou G). Assim, com um códon de três nucleotídeos, existem 64 combinações triplas possíveis, e estas 64 combinações formam o código genético. O processo de tradução ocorre nos ribossomos (livres no citoplasma e RER), que são organelas citoplasmáticas com locais de ligação para todas as moléculas em interação, incluindo o RNAm. Os ribossomos em si são formados por muitas proteínas estruturais diferentes, em associação aos tipos especializados de RNA, conhecidos como *RNAr*. A tradução também envolve o terceiro tipo de RNA, o RNAt, que, durante a síntese proteica, transfere o aminoácido correto para o código contido na sequência de base de cada RNAm.

As proteínas resultantes da expressão dos genes são responsáveis pelo desenvolvimento (formação de proteínas estruturais) e função (formação de enzimas) das células, tecidos e órgãos. Muitos genes pertencem a famílias de genes, que compartilham sequências de DNA intimamente relacionadas e codificam os polipeptídios com sequência de aminoácidos intimamente relacionada. Entretanto, se houver uma correspondência simples, do tipo um para um, entre os genes e proteínas, então os cerca de 20.000 genes de um animal devem originar aproximadamente 20.000 proteínas diferentes. Este número parece insuficiente para dar conta de todas as necessidades estruturais e funções que necessitam de proteínas. A resposta para este enigma encontra-se em duas características da estrutura e da função do gene. Os genes são capazes de gerar múltiplas proteínas diferentes, e não apenas uma, e as proteínas traduzidas podem ser modificadas por um processo chamado modificação pós-translação. Muitas proteínas, antes de atingirem a estrutura normal ou atividade funcional, passam pela modificação pós-translação, que inclui modificação química das cadeias laterais de aminoácidos (p. ex., através de hidroxilação, metilação), adição de carboidrato (glicosilação) ou clivagem proteolítica de polipeptídios (p. ex., conversão de pró-insulina em insulina). A cadeia polipeptídica, que é o principal produto da translação, é dobrada e ligada a uma estrutura tridimensional específica determinada pela própria sequência de aminoácidos. Duas ou mais cadeias polipeptídicas, produtos do mesmo gene ou de genes diferentes, podem se combinar para formar um único complexo proteico maduro. Desta forma, estima-se que 20.000 genes possam codificar até um milhão de proteínas diferentes. Esta coleção de proteínas é chamada *proteoma* e representa todas as proteínas expressas por uma célula (proteoma celular), tecido ou animal

(proteoma completo). As proteínas individuais de um proteoma não funcionam sozinhas. Elas formam redes elaboradas, envolvendo muitas proteínas diferentes, e respondem de modo coordenado a muitos sinais genéticos, ambientais e de desenvolvimento diferentes. As combinações das redes de gene resultam em uma diversidade de funções celulares ainda maior.

Mecanismos de distúrbios genéticos

A expressão de 20.000 genes codificados nos genomas de animais envolve um conjunto complexo de inter-relações entre os fatores que controlam a dosagem adequada de genes (controlados pelos mecanismos de replicação e segregação cromossômica), estrutura dos genes e, finalmente, transcrição, *splicing* do RNA, estabilidade do RNAm, tradução, processamento de proteínas e degradação de proteínas. Para o funcionamento normal de alguns genes, flutuações na altura de um produto funcional do gene, resultantes tanto de variações herdadas na estrutura de determinado gene quanto de alterações induzidas por fatores não genéticos, como dieta ou ambiente, possuem pouca importância nos distúrbios genéticos. No entanto, para os outros genes as alterações na expressão podem apresentar consequências clínicas diretas, refletindo na importância dos produtos de genes em vias biológicas específicas. A natureza da variação herdada na estrutura e função dos cromossomos e genes e a influência desta variação sobre a expressão de traços biológicos específicos subjazem os mecanismos dos distúrbios genéticos.

Os distúrbios genéticos podem envolver células germinativas (como as células que dão origem aos gametas) ou somáticas (como as células que formam a estrutura de um animal), e podem ser amplamente classificados em três categorias:

1. Distúrbios causados por um único gene, em decorrência de mutações no DNA deste gene, tais como mutações em um ponto, mutações com alteração de sequência (*Frameshift*) de repetição de trinucleotídeos
2. Distúrbios cromossômicos causados por alterações na quantidade e/ou estrutura dos cromossomos (como cariótipo)
3. Distúrbios multigênicos complexos

Distúrbios Causados por um Único Gene

A maioria das células germinativas é de células meióticas, e os distúrbios que as envolvem podem ser herdados. As células somáticas são células mitóticas, e os distúrbios que envolvem este tipo de célula não são herdados, mas são importantes para a gênese do câncer e algumas malformações congênitas. Os distúrbios causados

por um único gene podem afetar tanto as células germinativas quanto as somáticas e, geralmente, são resultantes de mutações no DNA decorrentes de (1) causas ambientais, como exposição excessiva à luz ultravioleta, radiação excessiva ou produtos químicos (mutagênicos) ou (2) erros na divisão celular quando as células somáticas ou germinativas copiam o DNA ao se preparar para a mitose e a meiose, respectivamente. A real ocorrência de mutações é relativamente baixa porque as células possuem proteínas que reparam o DNA, corrigindo erros no DNA provocados por agentes mutagênicos (Fig. 1-79). Essas proteínas de reparo determinam quais bases de nucleotídeos foram pareadas incorretamente e, então, as substituem por bases corretas. As mutações dos genes dessas proteínas de reparo geralmente apresentam resultados sérios, principalmente na transformação neoplásica de células somáticas. Os distúrbios causados por um único gene devem ser diferenciados do polimorfismo de nucleotídeo único (SNP). Os SNPs representam as diferenças em um único nucleotídeo de DNA entre os animais da mesma espécie (como raças diferentes), e são o tipo mais comum de variação genética entre os animais. Geralmente são encontrados em regiões entre os genes cujas funções são conhecidas e, assim, não possuem efeito sobre a saúde ou o desenvolvimento. Entretanto, se ocorrerem em um gene ou em uma região reguladora perto de um gene podem exercer um papel mais direto na doença. Os SNPs atuam mais comumente como marcadores biológicos para localizar genes que estão associados à doença ou a traços hereditários, tais como musculatura, ganho de peso e produção de leite.

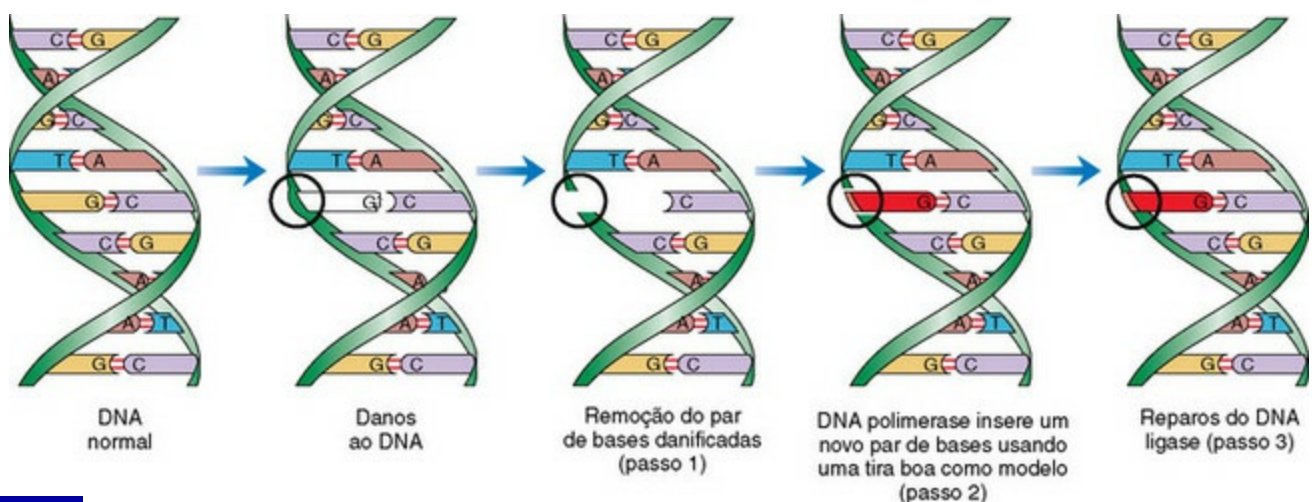



Fig. 1-79 Reparo de DNA danificado.

Etapas do reparo de DNA. Na etapa 1, a seção danificada é removida. Nas etapas 2 e 3, a sequência de DNA original é restaurada.

(De Copstead L, Banasik J: Pathophysiology, ed 4, St Louis, 2010, Mosby.)

Como estes distúrbios têm origem na mutação de um único gene, resultam na alteração permanente do DNA nuclear da célula (Figs. 1-80 e 1-81). Essas mutações

podem afetar a síntese de proteínas, interrompendo uma ou mais fases dos processos de transcrição e tradução normais, causando:

1. Formação de uma proteína anormal
2. Redução na síntese de proteína
3. Formação de proteínas anormais sem prejudicar as etapas da síntese de proteínas
4. Modificação na taxa da síntese, mecanismos pós-traducionais e transporte de proteínas para fora da célula

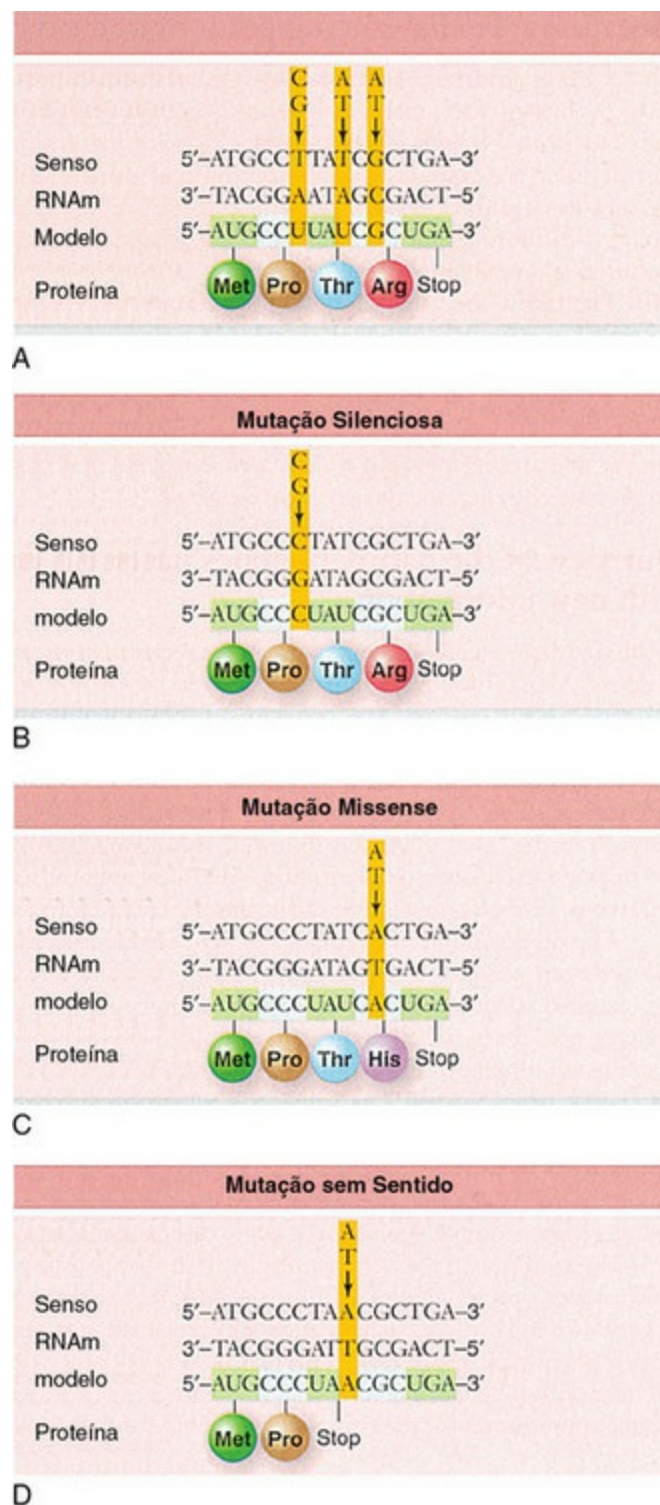



Fig. 1-80 Tipos de substituições de par de bases nas mutações genéticas.

A, Processo normal de transcrição e tradução. **B,** Se a substituição de um par de bases não resultar em alterações no aminoácido, a mutação recebe o nome de *mutação silenciosa*. **C,** Mutações missense produzem alteração em um único aminoácido. **D,** Mutações sem sentido produzem um códon de parada no RNAm, que termina a tradução do polipeptídio.

(De McCance K, Huether S: Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults and children, ed 6, St Louis, 2010, Mosby).

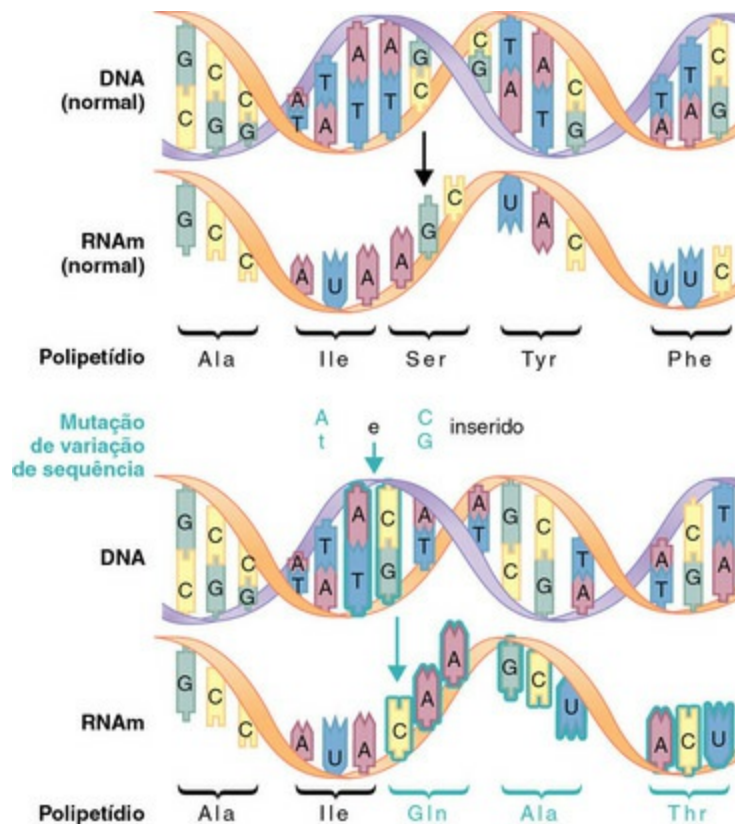



Fig. 1-81 Tipos de substituições de par de bases nas mutações genéticas, mutações de variação de sequência.

As mutações por variação na sequência resultam da adição ou exclusão de um número de bases que não seja múltiplo de três. Isso altera todos os códons A jusante do local de inserção ou exclusão. Desta forma, uma mutação na variação da sequência pode alterar, e muito, a sequência de aminoácidos.

(De Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ: Medical genetics, ed 4, St. Louis, 2010, Mosby.)

Praticamente qualquer tipo de proteína pode ser afetado pelos distúrbios causados por um único gene, e os mecanismos envolvidos podem ser classificados em quatro categorias:

1. Defeitos enzimáticos e suas consequências
2. Defeitos nos receptores da membrana e sistemas de transporte
3. Alterações na estrutura, função e quantidade de proteínas não enzimáticas
4. Mutações resultantes de reações incomuns às drogas

Nos defeitos enzimáticos, as mutações podem resultar na síntese de uma enzima defeituosa com atividade reduzida ou em uma quantidade reduzida de enzima normal. Um defeito enzimático pode provocar três consequências principais:

1. Acúmulo de substrato que, dependendo do local de bloqueio, pode vir acompanhado por acúmulo de um ou mais substratos intermediários. Nestas

condições, a lesão tecidual pode ser ocasionada se o precursor, os substratos intermediários, ou produtos das vias alternativas forem tóxicos em altas concentrações. Por exemplo, o acúmulo excessivo de substratos complexos dentro dos lisossomos, em decorrência de defeito nas enzimas de degradação, é responsável por um conjunto de doenças geralmente chamadas de doenças de armazenamento (Cap. 14).

2. Bloqueio metabólico resultante na diminuição da quantidade de produto final, que pode ser necessário para o funcionamento normal.
3. Incapacidade de inativar os substratos que danificam tecidos.

As mutações resultantes do acúmulo de substratos ou bloqueio de vias metabólicas normais são mais bem ilustradas por um grupo de doenças chamadas doenças de armazenamento, nas quais o processamento defeituoso de um substrato metabólico leva ao acúmulo de substrato no citoplasma celular ou nos lisossomos da célula. Essas doenças serão discutidas nos capítulos sobre sistemas de órgãos deste livro. As doenças de armazenamento são comumente agrupadas como doenças de depósito lisossômico e doenças de depósito de glicogênio. As doenças de depósito lisossômico são caracterizadas pela deficiência de hidrolases ácidas lisossomais, nas quais a quebra de substratos é incompleta, levando ao acúmulo de metabólitos insolúveis e parcialmente degradados nos lisossomos (Fig. 1-82). As hidrolases ácidas lisossomais decompõem uma variedade de macromoléculas complexas derivadas do *turnover* metabólico de organelas intracelulares ou adquiridas fora das células através da fagocitose. Cheias de macromoléculas digeridas incompletamente, essas organelas tornam-se grandes e numerosas o suficiente para interferir nas funções normais das células. As doenças de depósito lisossômico são exemplificadas pela leucodistrofia de célula globoide, na qual a deficiência na função de uma enzima lisossômica, chamada *β-galactosidase galactocerebrosídea lisossomal por galactosilceramidase*, resulta no acúmulo de um substrato, galactocerebroside, nos lisossomos dos macrófagos recrutados como monócitos do sistema vascular (Fig. 14-64).

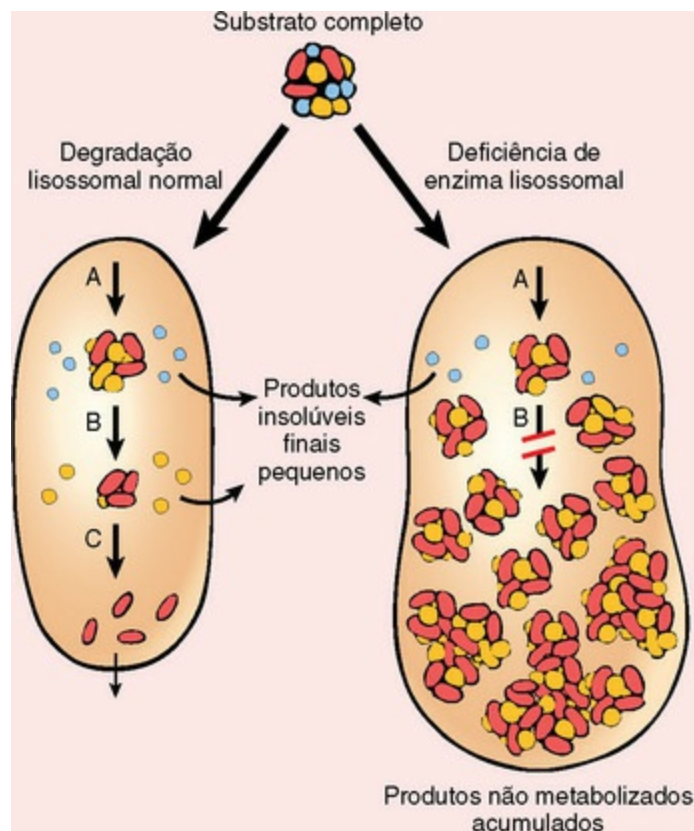



Fig. 1-82 Patogênese das doenças de depósito lisossômico.

No exemplo apresentado, um substrato complexo normalmente é degradado por uma série de enzimas lisossomais (**A** a **C**) em produtos finais solúveis. Se houver deficiência ou mau funcionamento de uma das enzimas (p. ex., **B**), o catabolismo fica incompleto e os intermediários insolúveis se acumulam nos lisossomos.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

As doenças de depósito de glicogênio (glicogenoses) são causadas pela deficiência de uma das enzimas envolvidas na síntese ou degradação sequencial de glicogênio (Figs. 1-83 e 14-63). Essas doenças são exemplificadas pela glicogenose tipo III (doença de Cori), na qual a deficiência na função da amilo-1,6-glicosidase (enzima desramificadora) resulta no acúmulo de glicogênio estruturalmente anormal dentro dos hepatócitos.

VIII
*Fosforilase quinase hepática
P_i
Ativa
GLICOGÊNIO
Degradação lisossomal
**Fosforilase (V, VI)
Enzima ramificadora (IV)
+
Glicogênio sintetase
Uridina difosfoglicose
*Maltase ácido lisossomal (II)
Dextrina limite
(4 resíduos de glicose na configuração ramificada)
Glicose-1-fosfato
P_iP_i
UTP
*Enzima desramificadora (III)
Fosfoglicomutase
GLICOSE
Glicoquinase
Glicose-6-fosfato
Glicose + P_i
*Glicose-6-fosfatase (I)
Fosfoglicosomerase
Frutose-6-fosfato
*Fosfofrutoquinase (VII)
Frutose-1, 6-difosfato
Piruvato
Lactato

Fig. 1-83 Vias do metabolismo de glicogênio.

Os asteriscos marcam as deficiências de enzima associadas às doenças de depósito de glicogênio. Os algarismos romanos indicam o tipo de doença de depósito de glicogênio associada à determinada deficiência enzimática. Os tipos V e VI resultam de deficiências de fosforilases do músculo e fígado, respectivamente.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

A incapacidade de ativar os substratos que danificam tecidos é ilustrada por uma deficiência de α_1-antitripsina. Os animais que possuem deficiência herdada de α_1-antitripsina sérica não conseguem inativar a elastase de neutrófilos nos pulmões. A atividade descontrolada desta protease leva à destruição da elastina nas paredes dos

alvéolos pulmonares, eventualmente provocando enfisema pulmonar. As consequências dos defeitos nos receptores da membrana e nos sistemas de transporte, as alterações na estrutura, função e quantidade de proteínas não enzimáticas como o colágeno, espectrina e distrofina na osteogênese imperfeita, e as mutações resultantes das reações incomuns às drogas ainda não foram documentadas corretamente nos animais.

Distúrbios Causados por um Único Gene em Células Germinativas

As mutações que afetam as células germinativas são transmitidas para a prole e podem dar origem a doenças hereditárias, que geralmente seguem o padrão mendeliano clássico de hereditariedade. As mutações herdadas envolvendo um único gene seguem tipicamente um de três padrões: autossômica dominante, autossômica recessiva e ligada ao cromossomo X.

Doenças Autossômicas Dominantes

Nas doenças autossômicas dominantes é necessário apenas um alelo de um gene mutado em determinado local para que o animal seja afetado pelo distúrbio. Este gene pode vir do pai ou da mãe; portanto, há 50% de chance de que cada filhote receba o gene mutado. Exemplos de doenças autossômicas dominantes em animais incluem doença renal policística do sistema urinário (Fig. 11-32, *F*) e osteogênese imperfeita (Cap. 16) e condrodisplasia (Fig. 16-42) do sistema esquelético. Nas doenças autossômicas dominantes, a maioria das mutações causa a redução da produção de uma proteína ou dá origem a uma proteína inativa. O efeito clínico dessas mutações de perda de função depende da atividade biológica da proteína afetada. Se a mutação envolver uma enzima de animal heteozigoto, apenas um alelo do gene é afetado. Portanto, eles geralmente se apresentam normais do ponto de vista clínico, pois uma perda de até 50% da atividade de uma enzima pode ser compensada pelo alelo do gene normal desta enzima. Em contrapartida, as proteínas estruturais não enzimáticas, como colágenos e elementos do citoesqueleto da membrana dos glóbulos vermelhos (p. ex., espectrina), são afetadas de forma significante nas doenças autossômicas dominantes. Como exemplo, uma redução de 50% na quantidade de tais proteínas resulta em estrutura e construção anormais de colágenos e elementos do citoesqueleto dos glóbulos vermelhos, resultando na deficiência hereditária de espectrina nos cães golden retriever.

Menos comuns do que as mutações que causam perda de funções são as mutações que ganham funções. Neste tipo de mutação, o produto de proteína adquire novas atividades biológicas que nem sempre estão associadas à proteína normal.

Doenças Autossômicas Recessivas

Nas doenças autossômicas recessivas, é necessário que ambos os alelos de um gene sejam mutados para que o animal seja afetado pelo distúrbio. Um alelo mutado é fornecido pelo pai e outro, pela mãe. Assim, há uma chance de 25% de que cada filhote de pais heterozigotos herde ambos os genes mutados. Ambos os pais são clinicamente normais e considerados animais portadores. Os animais com mutações autossômicas recessivas geralmente apresentam doença clínica, e o início se dá nas primeiras fases da vida. Muitos dos genes mutados codificam enzimas. Exemplos de doenças autossômicas recessivas em animais incluem as doenças de depósito lisossômico (Figs. 1-82, 14-63 e 14-64), doenças de depósito de glicogênio (Fig. 14-63) e mucopolissacaridoses, além de aminoacidopatias que afetam órgãos como cérebro, medula espinhal, músculo esquelético, fígado e rim.

Doenças Ligadas ao Cromossomo X

Todas as doenças ligadas ao gênero são ligadas ao cromossomo X, e quase todas são recessivas e causadas por mutações no gene deste cromossomo. Exemplos de doenças autossômicas recessivas ligadas ao cromossomo X em animais incluem distrofia muscular de Duchenne e agamaglobulinemia do sistema imunológico.

Distúrbios Causados por um Único Gene em Células Somáticas

As mutações originárias das células somáticas não causam doenças hereditárias, mas são importantes na gênese do câncer (Fig. 1-84 e Cap. 6) e em algumas malformações congênitas. As mutações causadas por um único gene e específicas de tumor são expressas em alguns tipos de tumor. Durante o acompanhamento clínico dos casos de câncer, essas mutações podem servir como meio de detectar o crescimento do tumor e monitorar a resposta à terapia.

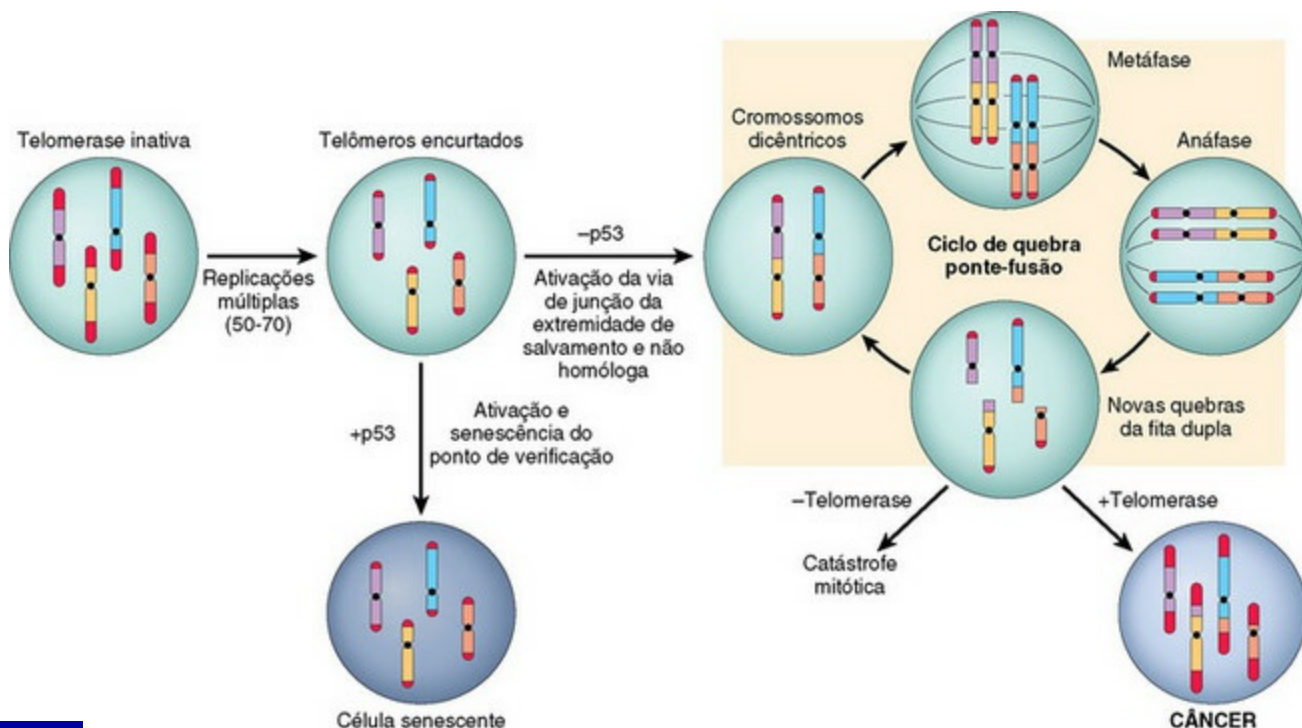



Fig. 1-84 Sequência de eventos na tumorigênese.

Replicação de células somáticas, que não expressam telomerase, levam ao encurtamento dos telômeros. Na presença de pontos de verificação competentes, as células sofrem interrupção e entram em senescência não replicativa. Na ausência desses pontos, as vias de reparo de DNA são ativadas inadequadamente, levando à formação de cromossomos dicêntricos. Na mitose, os cromossomos dicêntricos são separados, gerando quebras aleatórias na fita dupla, que, em contrapartida, ativam as vias de reparo de DNA, causando uma associação aleatória de extremidades de fita dupla e formação de cromossomos dicêntricos (novamente). As células passam por inúmeras rodadas deste ciclo de quebra ponte-fusão, que gera enorme instabilidade cromossômica e inúmeras mutações. Se as células não conseguem reexpressar a telomerase, eventualmente sofrem uma catástrofe mitótica e morrem. A reexpressão de telomerase permite que as células escapem do ciclo de quebra ponte-fusão, promovendo, assim, a sobrevivência e a tumorigênese.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Distúrbios Causados por um Único Gene em Mitocôndrias

Alguns distúrbios causados por um único gene possuem um padrão de hereditariedade não mendeliano e incluem distúrbios originários das mutações no DNAmt e aquelas em que a transmissão é influenciada pelas mutações da repetição de trinucleotídeos, impressão genômica ou mosaicismo gonadal. Nestes casos, as mutações em mitocôndrias ocorrem no DNAmt e não no genoma nuclear, causando encefalopatias mitocondriais no sistema nervoso.

As doenças resultantes da hereditariedade mitocondrial são raras, e muitas delas afetam o sistema neuromuscular. Há apenas 37 genes mitocondriais, sendo que uma característica única do DNAmt é a hereditariedade materna. As mães (e apenas elas)

transmitem o DNAmt para a prole, quer seja macho ou fêmea. Os pais não contribuem com o DNAmt para a prole. Esta peculiaridade existe porque os óvulos contêm inúmeras mitocôndrias no citoplasma, ao passo que os espermatozoides contêm muito poucas, ou nenhuma. Desta forma, o complemento de DNAmt do óvulo fertilizado é totalmente derivado do óvulo.

Cada tipo de tecido necessita de determinada quantidade de ATP para seu funcionamento normal. Embora seja possível tolerar determinado nível de variações no ATP, normalmente há um nível limite abaixo do qual as células começam a se degenerar e morrem. Os sistemas de órgãos com grandes necessidades de ATP e limites altos tendem a ser os mais afetados pelas doenças mitocondriais. Como o DNAmt codifica as enzimas envolvidas na fosforilação oxidativa, as mutações que afetam esses genes exercem os efeitos deletérios principalmente sobre os órgãos mais dependentes desta fosforilação, como o SNC, músculo esquelético (miofibras tipo 2), músculo cardíaco, fígado e rins. Por exemplo, o SNC produz cerca de 20% do ATP do corpo e, assim, geralmente é afetado pelas mutações do DNAmt. A taxa de mutação do DNAmt é aproximadamente 10 vezes mais alta do que a do DNA nuclear. Esta diferença é causada pela falta de mecanismos de reparo de DNA no DNAmt e também pelos danos dos radicais livres de oxigênio liberados durante o processo de fosforilação oxidativa.

Distúrbios Cromossômicos

Erros na Divisão Celular

Anormalidades no número de cromossomos e/ou na estrutura podem surgir em cromossomos autossômicos (células somáticas) ou sexuais (células germinativas) decorrentes de erros na divisão celular. A divisão celular transfere as doenças genéticas das células germinativas e/ou somáticas. Em condições normais, existem dois tipos de divisão celular: mitose e meiose (consulte a Fig. Web 1-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A mitose é a divisão celular somática através da qual o corpo cresce e diferencia-se e os tecidos se regeneram. A divisão mitótica resulta em duas células-filhas, cada uma com cromossomos e genes idênticos ao da célula-mãe. Podem ocorrer dezenas ou até centenas de mitoses sucessivas em uma célula somática durante seu ciclo de vida. Em contrapartida, a meiose ocorre apenas em células germinativas e resulta na formação do óvulo ou espermatozoide, sendo que, em condições normais, cada tipo de célula possui metade do cariótipo normal (um de cada tipo de autossomo e um cromossomo X ou Y).

A maioria dos distúrbios cromossômicos é causada por erros na divisão celular. O animal inicia a vida com o óvulo fertilizado (p. ex., o zigoto) após a fusão do óvulo

com o espermatogônia, que se origina através da divisão celular durante a meiose. Este único zigoto dá origem a todas as células do corpo (estima-se algo em torno de 100 trilhões [1×10^{14} células]) derivadas de dezenas, ou centenas, de mitoses essenciais para o crescimento e a diferenciação. A importância biológica da meiose e da mitose consiste em assegurar a constância do número de cromossomos e, assim, garantir a integridade do genoma de uma célula para sua prole e de uma geração para outra. A importância médica desses processos envolve os erros na divisão celular, que levam à formação de uma célula individual ou de uma linhagem de células com quantidade anormal de cromossomos e, consequentemente, à quantidade inadequada de material genômico. Alguns erros são chamados de não disjunção e representam uma falha dos pares de cromossomos em se separar durante a divisão celular, resultando em ambos os cromossomos indo para uma mesma célula. A não disjunção meiótica, principalmente na oogênese, é um mecanismo comum de mutação, responsável pelos fetos anormais do ponto de vista cromossômico. Nos fetos que sobrevivem até o nascimento, as anomalias cromossômicas provocam defeitos no desenvolvimento, deficiência de crescimento e função mental reduzida. As não disjunções mitóticas também podem ser herdadas. A não disjunção logo após a fertilização, tanto no desenvolvimento do embrião quanto nos tecidos extraembrionários, como a placenta, leva ao mosaicismo cromossômico, que pode ser a base das doenças genéticas. Além disso, a segregação cromossômica anormal em tecidos de rápida divisão pode ser um passo para o desenvolvimento de tumores.

Alterações Numéricas

As células com quantidade normal de cromossomos possuem cariótipos euploides (ou seja, número normal de cromossomos por espécie). Se ocorrer um erro na meiose ou mitose durante a divisão celular e a célula adquirir uma quantidade maior ou menor de cromossomos, ela não possuirá um cariótipo normal, e será chamada de *aneuploide*. A causa da aneuploidia é a não disjunção durante a meiose para formar os óvulos ou as espermatogônias. Este resultado acarreta tanto cromossomos extras (como na trissomia, tetrassomia etc.) ou um cromossomo a menos (monossomia) (Fig. 1-85). A fertilização deste óvulo por uma espermatogônia normal resulta em dois tipos de zigotos, trissômicos (ou tetrassômicos) ou monossômicos. A prole trissômica ou tetrassômica é extremamente rara em animais domésticos, mas a trissomia autossômica já foi relatada em malformações de gado friesian italiano que tinham membros malformados, opistótono congênito, braquignatismo, cegueira e ausência de genitália externa. A prole monossômica é mais comum nos animais domésticos, nos quais a monossomia do cromossomo X (síndrome de Turner) afeta principalmente éguas. As éguas afetadas possuem vulvas, útero e ovários menores

que o normal, e a maioria não consegue realizar ciclos e apresentar comportamento estral.

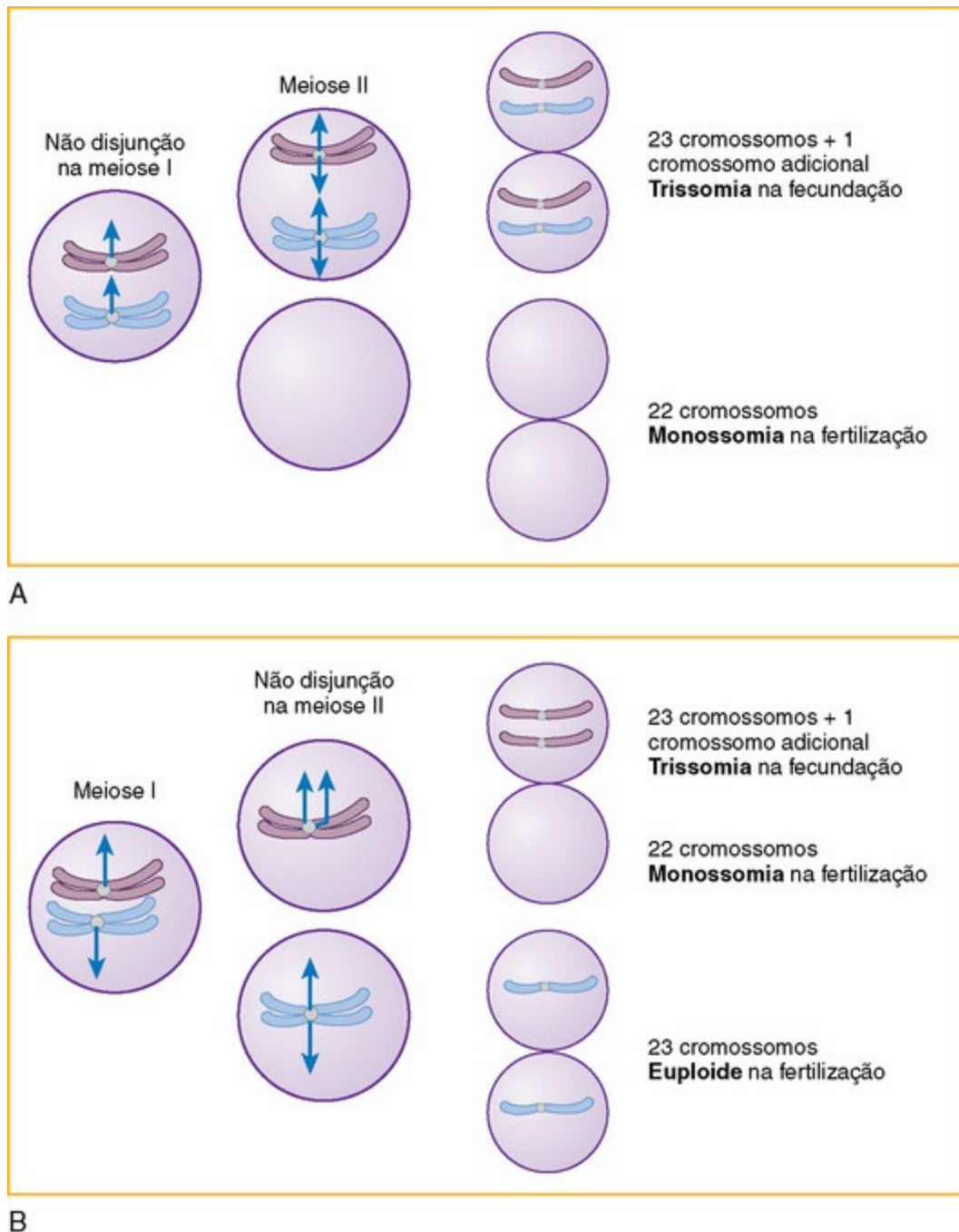



Fig. 1-85 Não disjunção.

A, A não disjunção ocorre na meiose I quando os pares de cromossomos homólogos segregam-se na mesma célula-filha. **B,** A não disjunção ocorre na meiose II quando as cromátides irmãs segregam-se na mesma célula-filha. Quando ocorre não disjunção na meiose I todos os gametas são anormais, ao passo que quando ocorre na meiose II há uma chance de 50% de um gameta normal ser fertilizado.

(De Adkison L, Brown MS: Elsevier's integrated genetics, St. Louis, 2007, Mosby.)

Às vezes, os erros mitóticos das fases iniciais de desenvolvimento dão origem a duas ou mais populações de células com cariótipos cromossômicos diferentes no

mesmo animal, condição chamada de *mosaicismo.* O mosaicismo pode ser resultante de erros mitóticos durante a divisão do óvulo fertilizado ou de células somáticas. Os mosaicismos que afetam os cromossomos sexuais são bem comuns. Na divisão do óvulo fertilizado, um erro pode fazer com que uma das células-filhas receba três cromossomos sexuais, ao passo que a outra receba apenas um, originando, por exemplo, um mosaico n-1, X/n + 1, XXX. Todas as células derivadas desta célula terão o mesmo cariótipo anormal. Um exemplo de mosaicismo do cromossomo X (sexual) ocorre nos gatos Tortoiseshell e Tricolores. Em todas as células de mamíferos fêmeas, a função de um cromossomo X é inativada através de um processo aleatório chamado *inativação do cromossomo X.* Nas células destes gatos, cerca de 50% das células possuem cromossomos X paternos que foram inativados e os outros 50% das células possuem cromossomos X maternos que também foram inativados. As gatas fêmeas normais possuem populações iguais de dois tipos celulares geneticamente diferentes e, consequentemente, um tipo de mosaico que é expresso nos padrões da coloração do pelo (alaranjada, preta e branca).

O mosaicismo autossômico parece ser muito menos comum do que o que envolve os cromossomos sexuais. Um erro no início da divisão mitótica que afeta os autossomos geralmente produz um feto com mosaico inviável.

Alterações Estruturais

As alterações na estrutura do cromossomo são causadas por deleção, inversão, formação isocromossômica ou translocação de parte de um cromossomo sexual ou autossomo, e ocorrem durante a divisão celular (Fig. 1-86). Durante a embriogênese, as alterações estruturais dos cromossomos sexuais são mais comuns do que as do autossomo e podem resultar em células com cromossomos sexuais XX e outras com cromossomos sexuais XY. Durante a embriogênese, essas células coexistem e os sistemas reprodutivos dos machos e das fêmeas se desenvolvem em vários níveis, dependendo da expressão dos cromossomos sexuais. Como resultado, essas doenças são caracterizadas pela ambiguidade sexual do feto e incluem hermafroditismo e pseudo-hermafroditismo (Caps. 18 e 19). As alterações estruturais também envolvem os autossomos dos animais, mas a importância e a ocorrência ainda não foram caracterizadas de forma adequada.

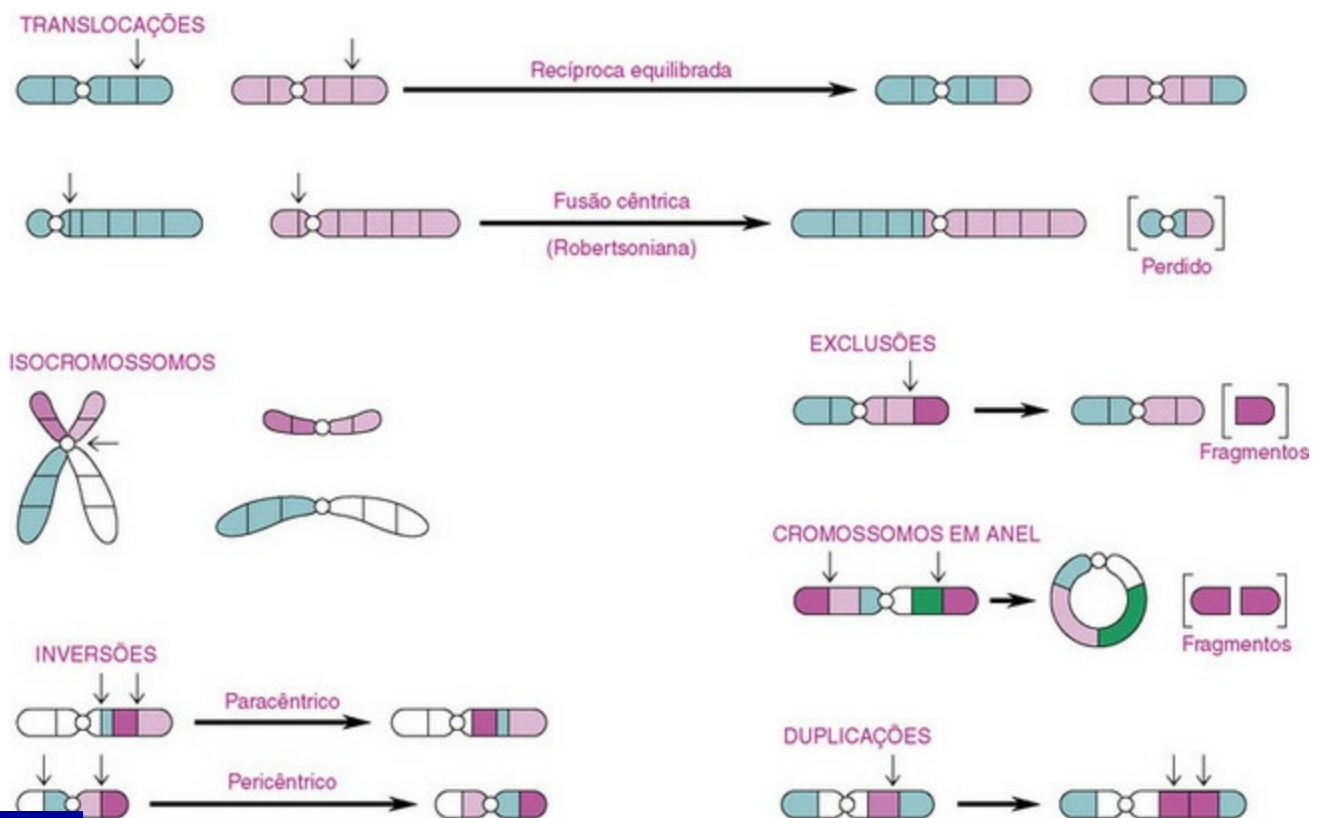



Fig. 1-86 Tipos de rearranjos cromossômicos.

Os rearranjos cromossômicos são alterações estruturais que ocorrem nos cromossomos, como exclusões, duplicações, inversões e translocações. São causados pela quebra das hélices duplas de DNA a partir dos erros na replicação de DNA e a partir dos danos causados por agentes mutagênicos.

(De Copstead L, Banasik J: Fisiopatologia, ed 4, St Louis, 2010, Mosby.)

Distúrbios Multigênicos Complexos

Os distúrbios multigênicos complexos são causados por interações entre as formas variantes dos genes (polimorfismo) e os fatores ambientais. Cada gene variante oferece um pequeno aumento no risco de doenças, mas nenhum gene sozinho é capaz de produzir uma doença. A doença ocorre apenas quando vários polimorfismos estão presentes em um animal, daí o termo *multigênico* ou *poligênico*. Assim, diferentemente dos distúrbios causados por um único gene mutante (discutidos anteriormente) que em geral provocam doenças e dão origem às doenças hereditárias mendelianas, cada polimorfismo individual possui um pequeno efeito e raramente causa doenças por si só. Como as interações ambientais são importantes na patogênese dessas doenças e os traços complexos não seguem um padrão mendeliano de hereditariedade, é difícil determinar os genes e polimorfismos que contribuem com essas doenças. A atribuição de uma doença a este modo de hereditariedade deve ser cautelosa. O diagnóstico de doenças consideradas distúrbios multigênicos complexos, como diabetes tipo I (um distúrbio multigênico complexo conhecido dos seres humanos), depende de muitos fatores e da exclusão dos modos de transmissão cromossômico e mendeliano (único gene). A ocorrência de distúrbios multigênicos complexos em animais não foi

demonstrada, exceto pelos modelos animais de laboratórios, mas é altamente provável que exista em espécies de animais domésticos.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

* Partes desta seção são originárias de Kumar V, Abbas A, Fausto N *et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease,* 8ª edição, Filadélfia, 2009, Saunders.

* Partes desta seção são originárias de Kumar V, Abbas A, Fausto N, *et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease,* 8ª edição, Filadélfia, 2009, Saunders.

* Partes desta seção são originárias de Kumar V, Abbas A, Fausto N, *et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease,* 8ª edição, Filadélfia, 2009, Saunders.

* Trechos adaptados e modificados de Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Thompson & Thompson's genetics in medicine*, 7ª edição, Filadélfia, 2007, Saunders; Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ: *Medical genetics*, 4ª edição, St Louis, 2010, Mosby; Turnpenny P, Ellard S: *Emery's elements of medical genetics*, 13ª edição, Edinburgh, 2008, Churchill Livingstone; Adkison L, Brown MS: *Elsevier's integrated genetics*, St. Louis, 2007, Mosby; Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: *Robbins & Cotran pathologic basis of disease*, 8ª edição, St Louis, 2010, Elsevier Saunders.

Capítulo 2

Doenças Vasculares e Trombose

Derek A. Mosier

Os organismos unicelulares de vida livre obtêm nutrientes e eliminam os produtos do metabolismo diretamente no ambiente externo. Organismos multicelulares exigem um sistema circulatório para fornecer nutrientes e remover produtos residuais das células. O movimento do fluido e das células através do sistema circulatório mantém a homeostase, integrando as funções das células e os tecidos em organismos multicelulares complexos. Neste capítulo, são descritas as anormalidades básicas que afetam a circulação e o equilíbrio de fluido em um animal.

Sistema circulatório

O sistema circulatório consiste em sangue, uma bomba circulatória (o coração), uma rede de distribuição (arterial) e coleta (venosa) de sangue, e um sistema para a troca de nutrientes e produtos da excreção entre o sangue e o tecido extravascular (a microcirculação) (Fig. 2-1). A rede de vasos linfáticos que é paralela às veias também contribui para a circulação através da drenagem do fluido dos espaços extravasculares para dentro do sistema vascular sanguíneo.

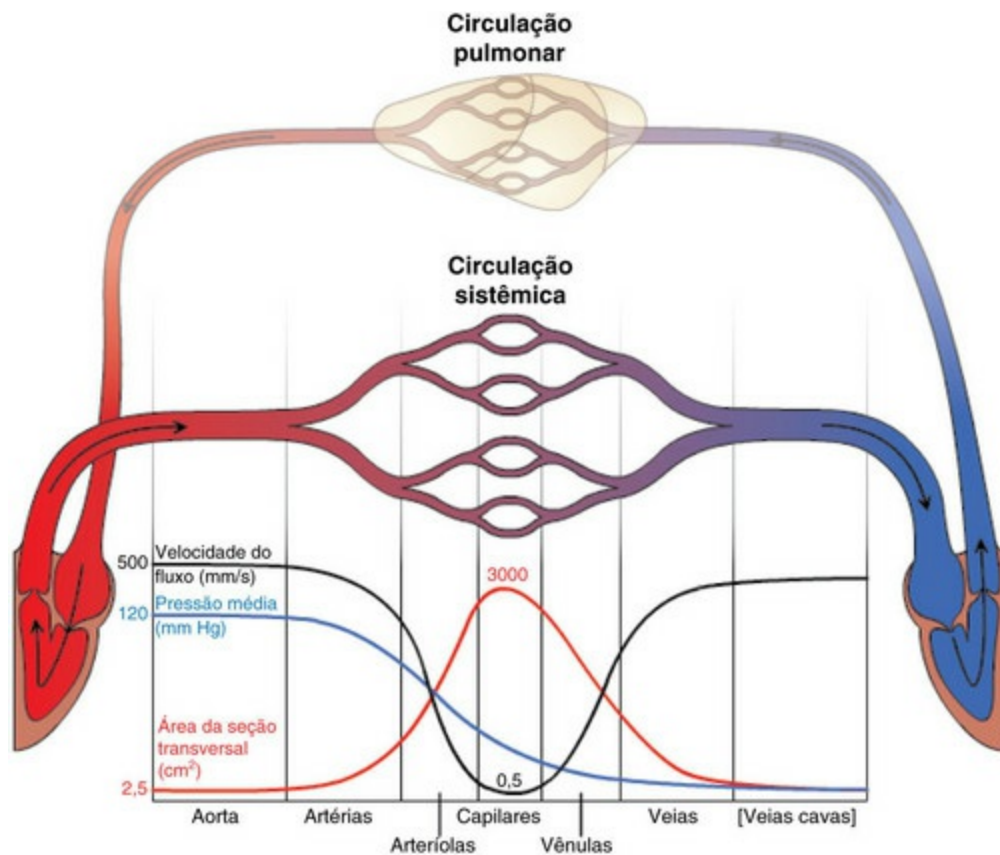



Fig. 2-1 O sistema vascular.

O sangue viaja do lado esquerdo do coração para o lado direito via circulação sistêmica e do lado direito do coração para o lado esquerdo via circulação pulmonar. A vazão e a pressão do fluxo sanguíneo na circulação arterial sistêmica diminuem em conjunto com o aumento arterial total na área de seção transversal. Na circulação sistêmica venosa, a vazão do fluxo sanguíneo, mas não a pressão, aumenta em conjunto com a diminuição da área venosa da seção transversal. As ligações entre o fluxo, a pressão e a área de seção transversal são similares, mas invertidas na circulação pulmonar (p. ex., veias entregam sangue e artérias coletam sangue).

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

O coração fornece a força para a distribuição do sangue. Volumes iguais de sangue são normalmente distribuídos para a circulação pulmonar pelo lado direito do coração e a circulação sistêmica pelo lado esquerdo do coração. O volume de sangue bombeado por cada metade do coração por minuto (rendimento cardíaco) é determinado pelos batimentos por minuto (ritmo cardíaco) e o volume de sangue bombeado por batimento pelo ventrículo (volume de ejeção). Tipicamente, cada metade do coração bombeia o equivalente ao volume total de sangue do animal por minuto.

As artérias têm o diâmetro do lúmen relativamente maior para facilitar o rápido fluxo sanguíneo com resistência mínima. As paredes das artérias são espessas e consistem predominantemente em fibras musculares lisas para a tensão de estiramento e fibras elásticas para a elasticidade (consulte a Figura Web 2-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Essas fibras permitem às artérias

agir como reservatórios de pressão, expandindo para sustentar o sangue ejetado pelo coração durante a contração e recuar passivamente para manter contínuo o fluxo sanguíneo e a pressão para as arteríolas entre as contrações cardíacas.

As arteríolas são os vasos de maior resistência dentro do sistema circulatório; a pressão intravascular pode cair para aproximadamente a metade após o sangue passar pelas arteríolas. As arteríolas têm o lúmen relativamente estreito, seu diâmetro é controlado pelas células musculares lisas, que são os maiores componentes de suas paredes. A inervação simpática extrínseca e os estímulos intrínsecos locais regulam o grau de contração do músculo liso arteriolar, levando as arteríolas a dilatar ou contrair para distribuir seletivamente o sangue para áreas de maior necessidade.

Os capilares são os locais de troca de nutrientes e produtos do metabolismo entre o sangue e os tecidos. Os capilares são os vasos mais numerosos no sistema circulatório, com área total aproximada de cerca de 1.300 vezes aquela da aorta. Entretanto, eles normalmente contêm somente cerca de 5% de todo o volume de sangue. A velocidade do fluxo sanguíneo através dos capilares é muito baixa, e as células sanguíneas vermelhas geralmente se movem através de um capilar em uma fila simples para então facilitar a difusão de nutrientes e dos resíduos originados do metabolismo. Os capilares têm lúmen estreito (aproximadamente 8 μm) e paredes delgadas (aproximadamente 1 μm), consistindo em uma camada de célula epitelial simples (endotélio). Nas junções entre o endotélio e o capilar existem os poros interendoteliais, que tornam o capilar semipermeável para facilitar a difusão de nutrientes e produtos do metabolismo entre o sangue e os tecidos. Existem três tipos de capilares: contínuo, fenestrado e descontínuo. As funções básicas e a localização dos tecidos destes tipos de capilares estão ilustradas na Figura 2-2. Eles serão discutidos em mais detalhes nos capítulos que abrangem doenças de sistemas de órgãos.

Troca de gás

Pinocitose

Junção oclusiva

Transcitose

Capilar contínuo

Células endoteliais possuem citoplasma completo (contínuo). Este tipo é encontrado em músculos, cérebro, timo, ossos, pulmão e outros tecidos.

Cavéolas e vesículas transportam substâncias através do citoplasma em uma via bidirecional (transcitose). As vesículas intracitoplasmáticas são revestidas por proteína caveolina.

A lâmina basal é contínua. No pulmão, o citoplasma endotelial celular fino permite a difusão dos gases a partir dos alvéolos ao sangue (CO_2) e do sangue aos alvéolos (O_2).

Fenestração sem diafragma

Filtração

Filtração

Fenestração com diafragma

Capilar fenestrado

A célula endotelial possui diversas fenestrações (10 a 100 nm de diâmetro), com ou sem diafragma fino. A lâmina basal é contínua.

Este tipo está presente em tecidos com transporte substancial de fluidos (vilosidades intestinais, plexo coroide e processos ciliares do olho).

Uma célula endotelial fenestrada está presente nos capilares glomerulares do rim, suportada por uma lâmina basal significativamente mais espessa.

Células vermelhas do sangue (apenas no baço)

Lâmina basal descontínua

Lacuna

Passagem de moléculas grandes

Capilar descontínuo

As lacunas em capilares descontínuos são maiores que nos capilares fenestrados. A lâmina basal é descontínua. As lacunas nos sinusoides venosos do fígado são maiores que os capilares descontínuos. A lâmina basal é fragmentada e com frequência ausente.

No baço, as células endoteliais são alongadas e projetadas na luz. A lâmina basal é completa e circundada por fibras reticulares. As células sanguíneas podem passar diretamente através das paredes dos sinusoides esplênicos.

Fig. 2-2 Tipos de endotélio que recobrem os capilares.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, St Louis, 2002, Mosby.)

A viagem do sangue de volta ao coração começa nas vênulas pós- capilares. As vênulas têm uma composição similar à dos capilares, mas podem ter finas camadas musculares à medida que ficam mais distantes do leito capilar. As veias são compostas principalmente de colágeno com pequena quantidade de elastina e músculo liso (consulte a Figura Web 2-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As vênulas e veias proveem vias de baixa resistência para o retorno do sangue para o coração. Por causa de sua distensibilidade, elas podem armazenar grande quantidade de sangue: perto de 65% do volume total de sangue está normalmente presente dentro das veias sistêmicas. A

pressão e a velocidade do fluxo são baixas dentro das vênulas e veias. Por esse motivo, outros fatores são necessários para ajudar o movimento do sangue venoso de volta ao coração, tais como válvulas venosas para prevenir o retorno do sangue, contração do músculo esquelético, vasoconstrição venosa e aumento no gradiente de pressão em decorrência da queda da pressão no coração durante o enchimento (efeito de sucção cardíaca) e redução da pressão nas veias torácicas em decorrência da pressão negativa na cavidade torácica (bomba respiratória).

O sistema linfático é originado de capilares linfáticos de fundo cego, que permeia o tecido nos arredores da microcirculação (arteríolas, meta-arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares [Fig. 2-3]). Os capilares linfáticos possuem células endoteliais de sobreposição e grandes lacunas interendoteliais, de forma que a pressão externa permite o movimento do fluido e das moléculas no vaso. Entretanto, a pressão linfática intravascular força essas terminações que se sobrepõem para prevenir o fluxo de linfa de volta para fora do vaso. As aberturas nos capilares linfáticos são muito maiores do que aquelas entre o endotélio dos capilares sanguíneos, e assim eles podem acomodar o movimento de grandes partículas e substâncias. Os capilares linfáticos convergem progressivamente para vasos linfáticos maiores que escoam para os linfonodos e, então, finalmente se esvaziam no sistema venoso. De modo similar aos vasos venosos, os linfáticos são vasos de baixa pressão, distensíveis, que requerem válvulas linfáticas e a contração dos músculos circundantes para facilitar o retorno do fluido para o sangue.

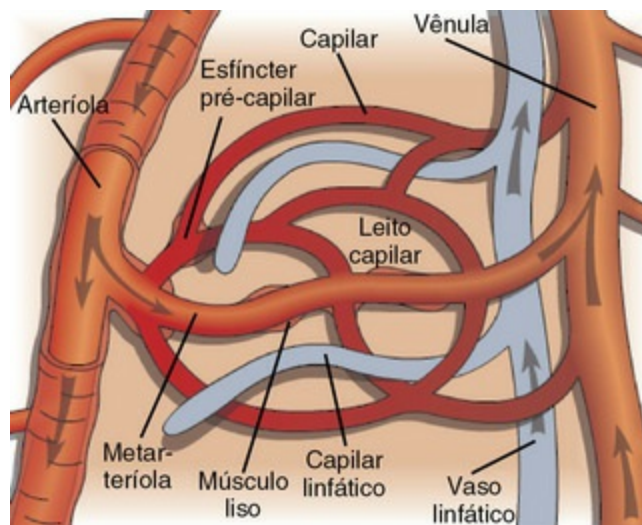



Fig. 2-3 A microcirculação.

A microcirculação consiste em arteríolas (artérias pequenas, próximas ao leito capilar), metarteríolas (capilares arteriais), capilares (vasos semipermeáveis, delgados e que conectam arteríolas e vênulas) e vênulas pós-capilares (pequenos vasos que se juntam para formar as veias após coletar o sangue da rede capilar). Os músculos lisos das arteríolas e metarteríolas regulam o fluxo de sangue para dentro do leito capilar. Existe drástica queda na pressão e na vazão do fluxo sanguíneo do lado arterial para o lado venoso da microcirculação, facilitando as interações entre o sangue capilar e o fluido

intersticial. Os vasos linfáticos com a extremidade em fundo cego que se originaram próximos ao leito capilar interagem intimamente com a microcirculação.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Todos os componentes do sistema circulatório são revestidos por uma camada simples de endotélio. O endotélio forma uma interface dinâmica entre o sangue e o tecido, sendo assim um participante crítico na distribuição de fluido, inflamação, imunidade, angiogênese e hemostasia (Fig. 2-4). O endotélio normal tem propriedades antitrombóticas e pró-fibrinolíticas, auxiliando a manter o sangue em um estado fluido, mas após uma lesão o endotélio se torna pró- trombótico e antifibrinolítico. A ativação do endotélio por estresse oxidativo, hipóxia, inflamação, agentes infecciosos, dano tecidual ou eventos similares resulta na produção e na liberação de numerosas substâncias com grande participação na fisiologia e na patologia (Fig. 2-5 e Quadro 2-1). A ativação endotelial é tipicamente localizada para restringir uma resposta do hospedeiro a uma área específica, enquanto não afetar a função normal do endotélio e do fluxo de sangue em outras partes do corpo.

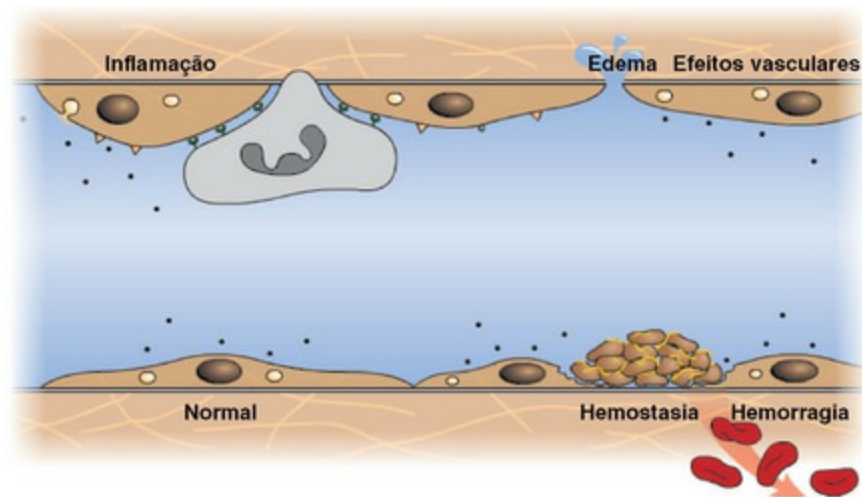



Fig. 2-4 Estrutura e função do endotélio.

O endotélio é uma barreira física entre os espaços intravascular e extravascular e também um importante mediador da distribuição de fluido, hemostasia, inflamação e cicatrização.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

As células endoteliais produzem prostaciclina

1 A prostaciclina é formada por células endoteliais a partir do ácido araquidônico por um processo catalisado através da prostaciclina sintetase. A prostaciclina previne a adesão de plaquetas ao endotélio, **evitando a formação de trombos sanguíneos**. A prostaciclina também é um vasodilatador.

As células endoteliais controlam o crescimento celular vascular

A angiogênese ocorre durante a cicatrização normal de ferimentos e a vascularização de tumores. As células endoteliais secretam fatores que estimulam a angiogênese.

Alguns desses fatores induzem a proliferação e a migração de células endoteliais; outros ativam a diferenciação das células endoteliais ou induzem um tipo secundário de célula a produzir os fatores angiogênicos.

As células endoteliais modulam a atividade dos músculos lisos

2 As células endoteliais secretam fatores de relaxamento das células dos músculos lisos (tais como **óxido nítrico**) e fatores de contração das células dos músculos lisos (tais como a **endotelina 1**).

Lâmina basal

3 Fator tecidual

Fator VIIa

1 Prostaciclina

2 Papel vasoativo

Endotelina 1 (vasoconstritor)

Óxido nítrico (vasodilatador)

Célula do músculo liso

Lúmen vascular

Interleucina-1

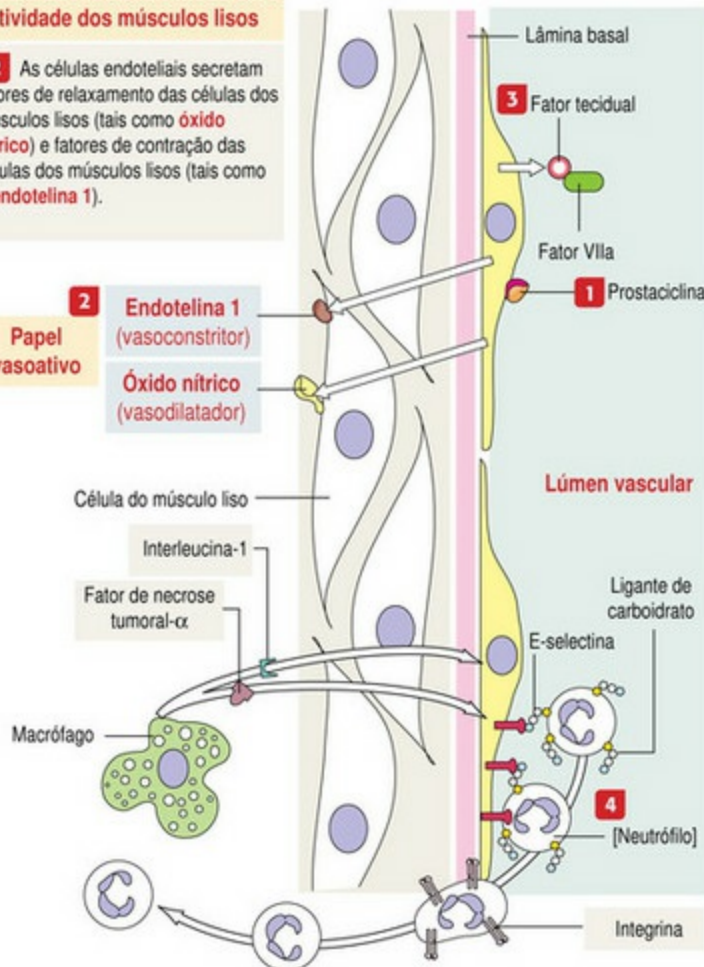
Fator de necrose tumoral-α

Ligante de carboidrato

E-selectina

Macrófago

4 [Neutrófilo]

Integrina

As células endoteliais disparam a coagulação sanguínea

3 As células endoteliais liberam o **fator tecidual** que se liga ao fator VIIa para converter o fator X em fator Xa, iniciando a via comum de coágulo sanguíneo (consulte Coagulação Sanguínea no Capítulo 6, Sangue e Hematopoiese).

A **trombina** (ligada ao seu receptor na superfície das plaquetas) atua sobre o fibrinogênio para a formação de monômeros de fibrina. Os **monômeros de fibrina** se autoagregam para formar um fino trombo de fibrina ligado transversalmente pelo fator XIII.

Tanto as plaquetas como a fibrina formam um tampão hemostático quando existe um ferimento na parede de um vaso sanguíneo.

As células endoteliais regulam o tráfego de células inflamatórias

4 As células endoteliais facilitam a migração transendotelial das células envolvidas em uma reação inflamatória (p. ex., **neutrófilos**) ao tecido conjuntivo extravascular circunvizinho.

Os macrófagos ativados secretam o fator de necrose tumoral-α e a interleucina-1, que induz a expressão de **E-selectina** pelas células endoteliais.

Fig. 2-5 Mediadores bioativos das células endoteliais.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, St Louis, 2002, Mosby.)

Quadro 2-1 Propriedades Endoteliais na Saúde e na Doença: Produtos Endoteliais

Distribuição de fluido e fluxo sanguíneo

Membrana semipermeável para a distribuição de fluidos

- Junções interendoteliais

  Vasodilatação

- Óxido nítrico

- Prostaciclina (PGI_2)

Vasoconstrição

- Endotelina

Hemostasia

Substâncias anti-hemostáticas

- PGI_2
- Receptor da proteína C na célula endotelial
- Inibidor da via do fator tecidual (TFPI)
- Ativador do plasminogênio tecidual (tPA)
- Sulfato de heparan
- Adenosina difosfatase (ADPase) e adenosina trifosfatase (ATPase)
- Proteína S

Substâncias pró-hemostáticas

- Fator de von Willebrand
- Fator tecidual (TF) (fator III)
- Inibidor-1 do ativador de plasminogênio (PAI-1)

Mediadores inflamatórios

Citocinas

- Interleucina (IL) -1, IL-6, IL-8

Expressão aumentada de TF
Expressão de moléculas de adesão de leucócito:

- Família de moléculas de adesão celular
  - Molécula 1 de adesão celular da adressina de mucosa (MAdCAM-1)
  - Molécula 1 de adesão intercelular (ICAM-1)
  - Molécula 1 de adesão de célula vascular (VCAM-1)
  - Molécula 1 de adesão plaqueta/célula endotelial (PECAM-1)
- Família das selectinas
  - P-selectina
  - E-selectina

Fatores do crescimento

Fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF)
Fator estimulante de colônia (CSF)

Fator de crescimento de fibroblasto (FGF)

Fator de crescimento transformador-β (TGF-β)

Heparina

Fibrinólise

Síntese e secreção de componentes fibrinolíticos sob certas circunstâncias

Regulação da formação de plasmina

tPA

Receptor do ativador de plasminogênio uroquinase

PAI-1

Anexina II

Microcirculação, interstício e células

A troca de fluidos, nutrientes e produtos do metabolismo entre o sangue e as células ocorre no interstício, o espaço entre as células e a microcirculação. O interstício é composto de componentes estruturais, adesivos e absortivos, coletivamente denominados como a *matriz extracelular* (ECM). O colágeno de tipo I é o componente estrutural principal da ECM e forma a estrutura onde as células residem. Ele está intimamente relacionado ao colágeno do tipo IV das membranas basais das células. Glicoproteínas adesivas fornecem sítios de ligação para componentes estruturais e também servem como receptores para células, tais como fagócitos e linfócitos, que se movem através do interstício. Complexos dissacarídicos absortivos(os glicosaminoglicanos) e complexos de polímeros de proteína-dissacarídeo (os proteoglicanos) são hidrofílicos e podem ligar grande quantidade de água e outras moléculas solúveis. Na maioria dos casos, não mais do que 1,0 mm de espaço intersticial separa uma célula de um capilar.

Distribuição de fluido e homeostasia

A água consiste em aproximadamente 60% do peso corporal, do qual cerca de dois terços são intracelulares e um terço é extracelular (80% do qual residem no interstício e 20% no plasma). A distribuição de fluidos, nutrientes e produtos do metabolismo entre o sangue, o interstício e as células é controlada por barreiras físicas, assim como pressão e gradientes de concentração entre cada compartimento. A membrana do plasma celular é uma barreira seletiva que separa os compartimentos intersticial e intracelular. Substâncias lipossolúveis apolares (não carregadas), tais como o O_2, CO_2

e ácidos graxos, se movem relativamente livres através da membrana plasmática com base nos gradientes de concentração. Partículas e moléculas insolúveis em lipídios, polares (carregadas), tais como eletrólitos, cálcio, glicose e aminoácidos, entram na célula por transporte mediado por carreadores. A água se move facilmente através da membrana plasmática através de gradiente de concentração. Apesar de entrar aproximadamente 100 vezes o volume de água na célula cruzando a membrana plasmática em 1 segundo, o conteúdo de fluido da célula permanece relativamente estável em decorrência da atividade das bombas membranosas dependentes de energia (p. ex., bomba de Na^+/K^+-adenosina trifosfatase [ATPase]), e o equilíbrio entre as pressões osmóticas exercidas pelos solutos intersticial e intracelular.

A parede capilar é uma barreira semipermeável que influencia o movimento de fluidos, nutrientes e produtos do metabolismo entre o sangue e o interstício. Substâncias lipossolúveis podem passar através do endotélio capilar por dissolução na bicamada lipídica da membrana, e proteínas grandes podem se mover através da célula por transporte dentro de vesículas. Mais importante, água e moléculas polares se movem por poros interendoteliais. Normalmente, esses poros são largos o suficiente para permitir a passagem de água, pequenos nutrientes (íons, glicose, aminoácidos) e produtos do metabolismo, e pequenos o suficiente para prevenir o movimento de células e grandes proteínas (albumina e outras proteínas plasmáticas, tais como complemento, cininas e proteínas da coagulação). Estímulos locais, como inflamação, podem causar contração das células endoteliais formando poros interendoteliais e permitindo a passagem de grandes moléculas. Em condições normais, a composição de plasma e fluido intersticial é muito similar, com exceção das grandes proteínas plasmáticas.

O movimento das substâncias através dos poros interendoteliais e membranas celulares é geralmente passivo em resposta aos gradientes de concentração e de pressão. O sangue arterial rico em nutrientes contém O_2, glicose e aminoácidos que se movem a favor do gradiente de concentração para dentro do interstício, onde eles estão disponíveis para o uso pelas células. CO_2 e os produtos do metabolismo gerados pelas células se acumulam no interstício e se movem a favor do gradiente para dentro do sangue venoso. Esses gradientes se tornam maiores em áreas onde as células são metabolicamente ativas.

A distribuição de água entre o plasma e o interstício é determinada principalmente pelos diferenciais de pressão osmótica e hidrostática entre os compartimentos, e é descrita pela fórmula a seguir (Fig. 2-6):

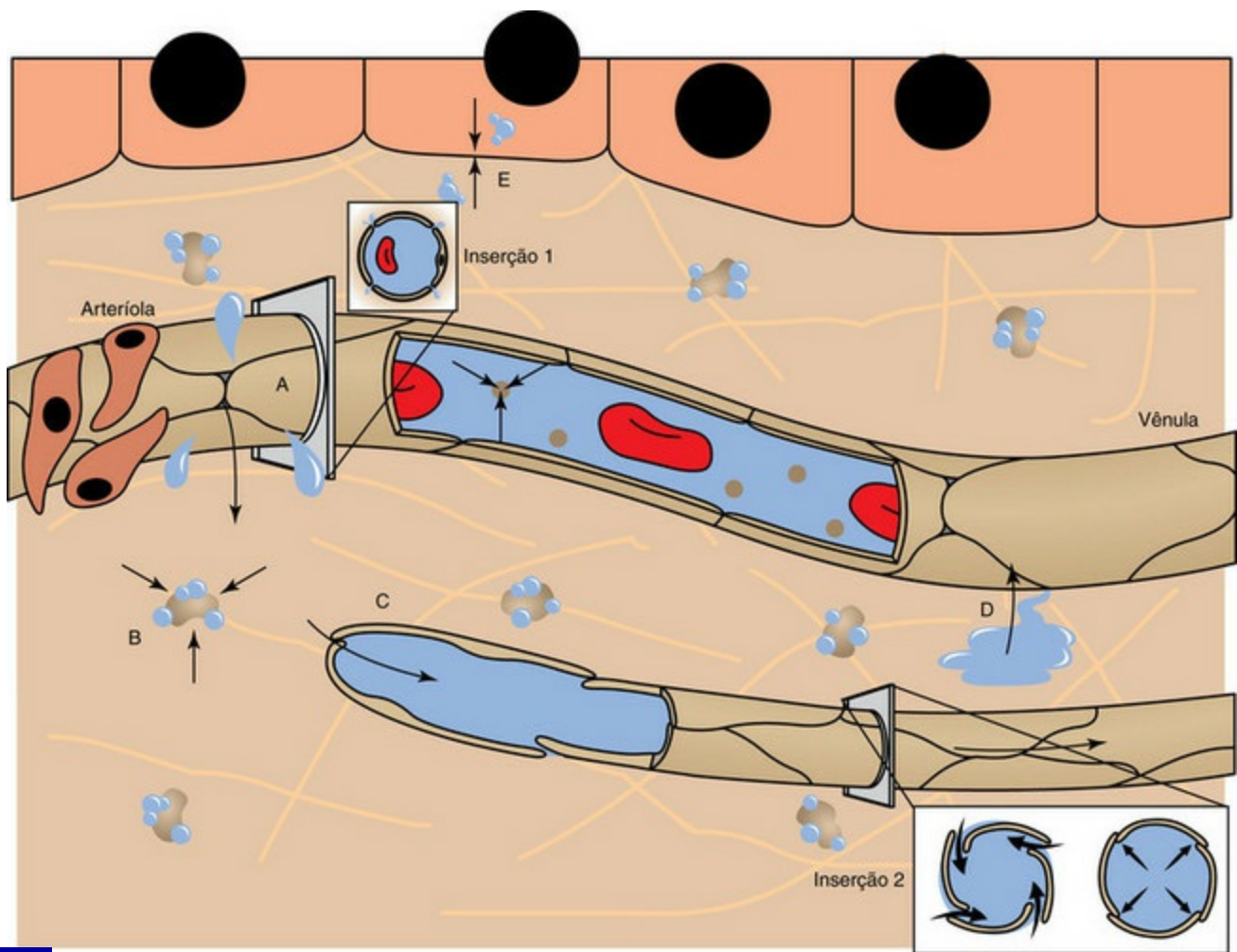



Fig. 2-6 Fatores que afetam o equilíbrio de fluido na microcirculação.

A distribuição de fluido é determinada pelas características físicas da microcirculação e das forças linfáticas, osmóticas e hidrostáticas no sangue e no fluido intersticial. Os espaços intercelulares entre o endotélio permitem a movimentação do fluido e de pequenas moléculas entre o sangue e o fluido intersticial *(inserções 1 e 2)*. **A,** A pressão hidrostática arterial alta força o fluido nos interstícios. **B,** As proteínas plasmáticas (p. ex., albumina) e as moléculas no ECM exercem um efeito osmótico para atração e retenção de água. **C,** A pressão hidrostática intersticial força o fluido intersticial a fluir nas vênulas de pressão menor. **D,** O leve excesso de fluido intersticial não retornado às vênulas entra no sistema linfático para ser drenado da área. **E,** A troca de fluido intracelular e intersticial é balanceada através das forças osmóticas e dos gradientes de concentração dos eletrólitos e outras moléculas através da membrana plasmática celular. *Inserção 1,* Seção transversal de um vaso sanguíneo capilar mostrando cruzamentos interendoteliais. O endotélio forma ligações de ponta a ponta para os movimentos de fluidos e pequenas moléculas. *Inserção 2,* Seção transversal de um capilar linfático exibindo as junções interendoteliais. O endotélio se sobrepõe para permitir o movimento de partículas grandes e fecha quando a pressão intravascular força a sobreposição conjunta do endotélio.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Rede de filtração através do endotélio

$$=K\,[(P_{cap}-P_{int})-\sigma(\pi_{cap}-\pi_{int})]$$

K = constante de permeabilidade endotelial capilar

P = Pressão hidrostática

σ = Coeficiente de reflexão

π = Pressão osmótica coloidal

cap = capilar

int = interstício

Embora o sódio e o cloreto sejam responsáveis por aproximadamente 84% da osmolalidade total do plasma, o movimento livre desses eletrólitos através dos poros interendoteliais contrabalança com sua concentração no plasma e no interstício, contribuindo assim para que as diferenças na pressão osmótica entre esses compartimentos sejam mínimas. Em contraste, proteínas plasmáticas suspensas e impermeáveis compreendem menos de 1% da osmolalidade total do plasma. Entretanto, como essas proteínas (particularmente a albumina) não se movem prontamente através dos poros interendoteliais, elas exercem uma pressão osmótica coloidal que é responsável pela maior parte da diferença na pressão osmótica entre o plasma e o interstício.

Na microcirculação, as pressões osmóticas intravascular e intersticial e as forças hidrostáticas intersticiais permanecem relativamente constantes e favorecem a retenção intravascular de fluido. Entretanto, altas pressões hidrostáticas dentro da terminação arteriolar do leito capilar resultam em filtração do fluido para o interstício. Pressões hidrostáticas baixas nas terminações venulares do leito capilar resultam em pressão para absorção e reentrada do fluido para dentro da microvasculatura. Alternativamente, a filtração e a absorção podem não ocorrer em razão de uma queda na pressão hidrostática através dos leitos capilares individuais. Em vez disso, a filtração pode ocorrer ao longo de todo o comprimento do leito capilar, que abre os esfíncteres pré-capilares e uma alta razão de sangue flui, enquanto a absorção pode ocorrer ao longo de todo o comprimento do leito vascular com os esfíncteres pré-capilares fechados e baixa vazão de fluxo sanguíneo. O insignificante excesso de fluido que é retido no interstício e qualquer proteína plasmática que tenha escapado da vasculatura entram nos capilares linfáticos para serem drenados da área.

O fluxo constante de fluido entre a microcirculação e o interstício permite a troca de nutrientes e produtos do metabolismo entre esses dois compartimentos de fluidos para suportar as funções celulares. Além disso, o interstício provê um tampão fluido para aumentar ou diminuir o volume plasmático e assegurar uma função circulatória efetiva. A entrada excessiva de fluido expandirá o volume plasmático e aumentará a

pressão hidrostática, resultando em maior filtração para o interstício para manter um volume plasmático relativamente constante. Uma entrada reduzida de fluido diminuirá o volume plasmático, alterando o movimento de água do interstício para o plasma para aumentar o volume de fluido circulante.

Distribuição anormal de fluido

A alteração em qualquer dos fatores que regulam a distribuição normal de fluido entre o plasma, o interstício e as células pode levar a desequilíbrios patológicos entre esses compartimentos.

Desequilíbrio entre os compartimentos intracelular e intersticial

A distribuição de fluido entre o interstício e as células geralmente é dinâmica, porém estável. Essa estabilidade é necessária para manter relativamente constante o ambiente intracelular para as funções celulares.

Condições generalizadas (p. ex., alterações no volume plasmático) e estímulos locais (p. ex., inflamação) podem resultar em mudanças suaves e usualmente transitórias na distribuição de fluido entre o interstício e as células. O excesso de volume plasmático (hipervolemia) resulta em movimento adicional de água para dentro do interstício e finalmente para dentro da célula, juntamente com os gradientes de pressão osmótica e hidrostática, para resultar no inchaço celular. Em contraste, volume plasmático reduzido (hipovolemia) pode resultar em fluxo de água em direção oposta, resultando em retração celular e diminuição do volume intersticial. O aumento no volume intersticial também causará um pequeno fluxo de fluido para as células da região afetada.

A interrupção de qualquer dos mecanismos que mantêm uma distribuição adequada de fluido entre a célula e o interstício pode ter sérias consequências para a célula. A falha em manter um equilíbrio osmótico apropriado como resultado de dano na membrana celular ou falha nas bombas da membrana plasmática dependentes de energia resulta em dilatação celular, que se não for rapidamente corrigida pode resultar em morte da célula causada por lise osmótica.

Desequilíbrio entre os compartimentos intravascular e intersticial (edema)

Alterações na distribuição de fluido entre o plasma e o interstício são mais comumente manifestadas como edema, que consiste em um acúmulo do excesso de fluido intersticial. O edema ocorre através de quatro mecanismos principais: (1) aumento na permeabilidade microvascular; (2) aumento na pressão hidrostática intravascular; (3) diminuição na pressão osmótica intravascular; e (4) diminuição na drenagem linfática (Quadro 2-2).

Quadro 2-2 Causas do Edema

Permeabilidade vascular aumentada

Extravasamento vascular associado à inflamação

Agentes infecciosos

- Vírus (p. ex., influenza e outros vírus respiratórios, adenovírus canino 1, arterivirus equino e porcino, morbilivírus)
- Bactérias (p. ex., *Clostridium* sp., *Escherichia coli* produtora de toxina tipo Shiga, *Erysipelothrix rhusiopathiae*)
- Riquétsia (p. ex., *Cowdria ruminantium, Ehrlichia risticii, Ehrlichia equi, Rickettsia rickettsii)*

Mediada pelo sistema imunológico.

- Hipersensibilidade tipo III (p. ex., peritonite infecciosa felina, púrpura hemorrágica)

Neovascularização
Anafilaxia (p. ex., hipersensibilidade tipo I a vacinas, venenos e outros alérgenos)
Toxinas (p. ex., endotoxina, paraquat, gases nocivos, zootoxinas)
Anormalidades da coagulação (p. ex., embolismo pulmonar, coagulação intravascular disseminada)
Anormalidades metabólicas (p. ex., microangiopatia devida a diabetes melito, encefalomalacia devida à deficiência de tiamina)

Pressão hidrostática intravascular aumentada

Hipertensão portal (p. ex., insuficiência do lado direito do coração, fibrose hepática)

Hipertensão pulmonar (p. ex., insuficiência do lado esquerdo do coração, doença da alta altitude)
Obstrução venosa localizada (p. ex., dilatação gástrica e vólvulos, vólvulos e torsão intestinal, torsão uterina ou prolapso, trombose venosa)
Sobrecarga de fluidos (p. ex., iatrogênicos, retenção de sódio por doença renal)
Hiperemia (p. ex., inflamação, fisiológica)

Pressão osmótica intravascular diminuída

Produção diminuída de albumina (p. ex., má nutrição/inanição, doenças debilitantes, doença hepática severa)

Perda excessiva de albumina (p. ex., doença gastrointestinal [enteropatia com perda de proteína] ou parasitismo [haemoncose ou tricostrongilose em ovinos], doença renal [nefropatia com perda de proteína], queimaduras severas)

Intoxicação por água (exemplo: hemodiluição causada por retenção de sódio, toxicidade por sal)

Drenagem linfática diminuída

Obstrução ou compressão linfática (p. ex., massas inflamatórias ou neoplásicas, fibrose)

Aplasia ou hipoplasia linfática congênita

Linfangiectasia intestinal

Linfangite (p. ex., paratuberculose, esporotricose, linfangite epizoótica dos equínos)

Mecanismos de formação de edema

Permeabilidade Microvascular Aumentada

O aumento na permeabilidade microvascular é mais comumente associado a uma reação microvascular inicial a estímulos inflamatórios ou imunológicos. Esses estímulos induzem a liberação localizada de mediadores que causam vasodilatação e o aumento na permeabilidade microvascular.

Os aumentos imediatos na permeabilidade são induzidos por mediadores, tais como histamina, bradicinina, leucotrienos e substância P, que causam contração das células endoteliais e aumento dos espaços interendoteliais. A liberação subsequente de citocinas, tais como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) e interferon-γ, induz a reorganização do citoesqueleto das células endoteliais, que resulta em retração das células endoteliais e aumento contínuo dos espaços interendoteliais. O movimento de fluido intravascular através desses espaços para o interstício resulta em edema localizado, que pode diluir um agente inflamatório. A reação termina com edema localizado e regride quando o estímulo é moderado. Entretanto, muitos casos progridem para o vazamento de proteínas plasmáticas e emigração de leucócitos como eventos iniciais na formação de exsudato inflamatório agudo.

Pressão Hidrostática Intravascular Aumentada

O aumento na pressão hidrostática intravascular é mais frequente em função de um aumento do volume de sangue na microvasculatura. Isto pode ser em razão do resultado de um aumento ativo no fluxo sanguíneo para a microvasculatura

(hiperemia), tal como ocorre com inflamação aguda. Mais comumente ela resulta de acúmulo passivo de sangue (congestão), frequentemente causado por insuficiência cardíaca ou compressão venosa localizada ou obstrução. Os aumentos no volume e na pressão microvascular causam aumento na filtração e redução ou até reversão na absorção de fluido de volta para os vasos. Quando a pressão hidrostática aumentada afeta uma porção localizada da microvasculatura, o edema é localizado. No caso de insuficiência cardíaca, congestão e pressão hidrostática aumentadas podem ocorrer no sistema venoso portal (insuficiência cardíaca direita) causando ascite; no sistema venoso pulmonar (insuficiência cardíaca esquerda), causando edema pulmonar; ou em ambos os sistemas venosos (insuficiência cardíaca generalizada), causando edema generalizado. O edema generalizado pode resultar em redução do volume de plasma circulante e hipoperfusão renal, que ativa uma variedade de respostas compensatórias que regulam o volume. O volume plasmático é aumentado através da retenção de sódio induzida pela ativação das vias da renina-angiotensina-aldosterona e retenção de água mediada pelo hormônio antidiurético (ADH), liberado em seguida à ativação dos receptores intravasculares de volume e de pressão. A sobrecarga no volume intravascular resultante complica a dinâmica da distribuição de fluido que acompanha a insuficiência cardíaca.

Pressão Osmótica Intravascular Reduzida

A redução na pressão osmótica intravascular resulta mais comumente da redução da concentração de proteínas plasmáticas, particularmente a albumina. A hipoalbuminemia reduz a pressão osmótica coloidal intravascular, resultando em aumento da filtração de fluido e diminuição da absorção, culminando com edema. A hipoalbuminemia pode ser resultado de redução na produção de albumina pelo fígado ou excesso de perda do plasma. A redução na produção hepática ocorre mais comumente em função de uma escassez de proteína adequada para a via sintética como resultado de desnutrição ou má absorção intestinal de proteínas. Menos frequente, doença hepática severa com diminuição na massa de hepatócitos ou deficiência na função dos hepatócitos pode resultar em produção inadequada de albumina. A perda da albumina do plasma pode ocorrer em doenças gastrointestinais caracterizadas por perda severa de sangue, tal como aquelas causadas por parasitismo. Enfermidade renal, com perda da função glomerular e/ou tubular, pode resultar em perda de albumina na urina e diluição da albumina restante ocasionada pela retenção de sódio e volume de fluido intravascular expandido (p. ex., síndrome nefrótica). A exsudação plasmática que acompanha queimaduras severas é uma causa menos frequente de perda de albumina. Em razão da natureza sistêmica da hipoalbuminemia, o edema causado pela diminuição na pressão osmótica

intravascular tende a ser generalizado.

Drenagem Linfática Diminuída

A diminuição na drenagem linfática reduz a habilidade do sistema linfático em remover o pequeno excesso de fluido que normalmente se acumula no interstício durante a troca de fluidos entre o plasma e o interstício. Isso pode ocorrer em função da compressão dos vasos linfáticos por inchaço inflamatório ou neoplásico, constrição de vaso linfático causado por fibrose ou bloqueio de um vaso linfático por trombo. O edema ocorre uma vez que a capacidade dos linfáticos danificados é excedida e fica localizado em uma área atingida pelo vaso linfático afetado.

Características morfológicas do edema

O edema é morfologicamente caracterizado por um fluido transparente a levemente amarelo que geralmente contém pequena quantidade de proteína (transudato), que aumenta e expande o interstício afetado (Fig. 2-7). Quando o edema ocorre em tecidos adjacentes às cavidades do corpo ou espaços abertos, tais como a luz alveolar, o aumento na pressão intersticial frequentemente força o fluido para dentro dessas cavidades e espaços. O resultado pode ser fluido no interior da luz alveolar (edema pulmonar, Fig. 2-8), na cavidade torácica (hidrotórax), no saco pericárdico (hidropericárdio) ou na cavidade abdominal (ascite ou hidroperitônio, Fig. 2-9). Histologicamente, o edema é amorfo, com fluido eosinofílico pálido (coloração de hematoxilina e eosina [H&E]) em função do conteúdo proteico (Fig. 2-10). O significado clínico do edema é variável, dependendo principalmente de sua localização. O edema subcutâneo resulta em massa flutuante na pele e no subcutâneo, que frequentemente tem temperatura mais baixa do que tecidos adjacentes não afetados, mas que sozinho tem mínimo impacto clínico (Fig. 2-11). Do mesmo modo, a ascite geralmente não tem impacto na função de órgãos abdominais. Em contraste, o edema de um tecido dentro de espaço confinado, tal como o cérebro na abóbada craniana, pode resultar em pressão que resulta em sérias disfunções no órgão. Similarmente, o preenchimento de um espaço confinado com fluido, tal como no hidrotórax ou no hidropericárdio, pode ter um impacto substancial na função dos pulmões e do coração, respectivamente. Nessas situações, o edema pode causar implicações imediatas e que ameaçam a vida.

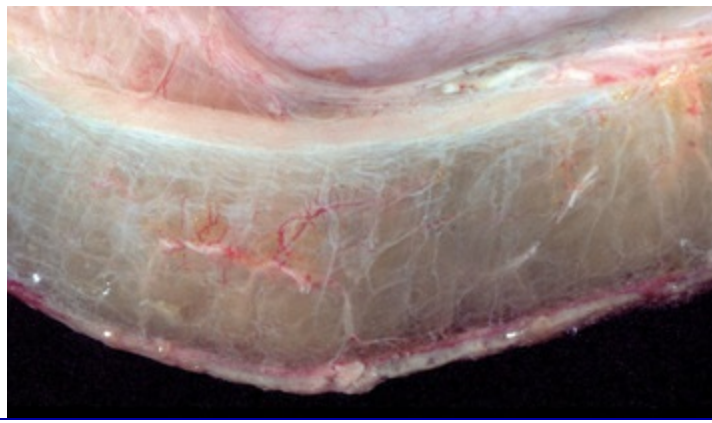



Fig. 2-7 Edema, intestino, submucosa, cavalo.

Note o fluido claro e levemente amarelo (que geralmente contém pequena quantidade de proteína [transudato]), que engrossa e expande a submucosa afetada.

(Cortesia de Department of Veterinary Biosciences, The Ohio State University; and Noah's Archive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia.)

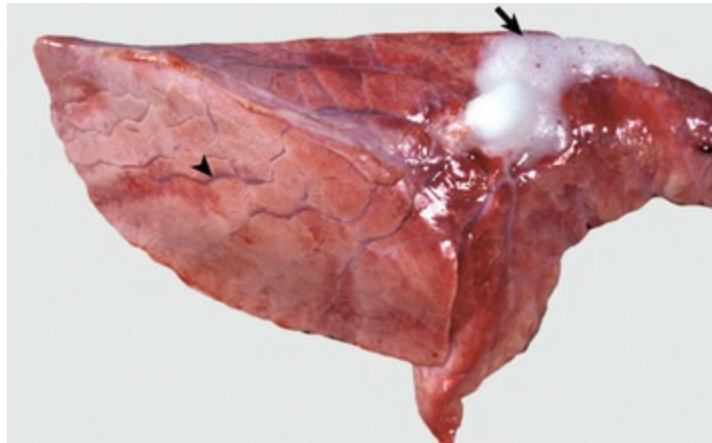



Fig. 2-8 Edema pulmonar, pulmão, porco.

O pulmão não colapsa e tem textura firme e pesada, atribuída ao fluido do edema nos alvéolos e no interstício. Observar o proeminente septo interlobular causado pelo edema *(ponta de seta)* e o edema espumoso exsudando do brônquio *(seta)*.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Fig. 2-9 Ascite (hidroperitônio), cavidade peritoneal, cão.

Um fluido ligeiramente amarelo está presente na cavidade peritoneal. Quando o edema ocorre no tecido adjacente às cavidades corporais, a pressão intersticial aumentada força o fluido do edema, que usualmente é claro a ligeiramente amarelo (transudato), para essas cavidades.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

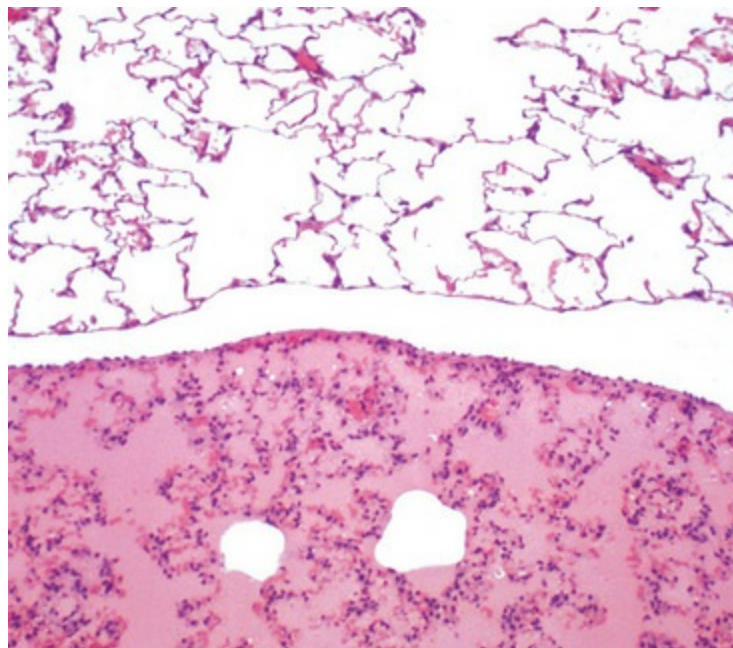



Fig. 2-10 Edema pulmonar, pulmão, rato.

Na amostra inferior existe um fluido eosinofílico (corado de rosa) distendendo o alvéolo. Histologicamente, o edema é um fluido levemente eosinofílico e amorfo, e o grau de eosinofilia é proporcional ao seu conteúdo proteico. O fluido dessa amostra tem alto conteúdo proteico. A amostra superior é um pulmão de rato normal. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College, and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

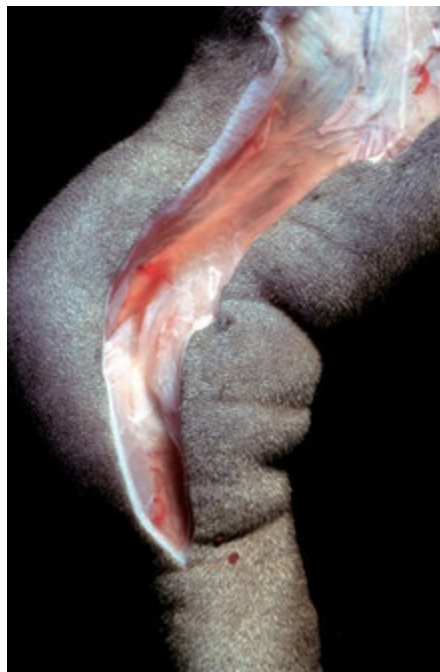



Fig. 2-11 Edema subcutâneo, linfoedema congênito, pele, cão.

Essa forma de edema resulta em pele e tecidos subcutâneos pastosos a flutuantes. A pele edemaciada é frequentemente mais fria do que a pele adjacente não afetada. No linfoedema congênito os vasos linfáticos são hipoplásicos ou aplásicos.

(Cortesia de Dr. Liepold, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Hemostasia

A hemostasia é a suspensão do sangramento. É uma resposta fisiológica a um dano vascular e fornece um mecanismo para selar um vaso danificado para prevenir a perda de sangue (*hemo* = sangue, *estase* = parada, lento). A hemostasia é um processo finamente regulado que envolve predominantemente interações entre endotélio, plaquetas e fatores da coagulação. Isso normalmente ocorre somente em locais de dano vascular, sem afetar a fluidez e o fluxo de sangue na vasculatura não danificada normal.

A interrupção no delicado equilíbrio da hemostasia pode resultar em estados patológicos de perda de sangue (hemorragia) ou formação inapropriada de trombo (trombose).

O endotélio normal fornece uma superfície que promove o fluxo de sangue suave e não turbulento. Ele produz e responde aos mediadores que aumentam a vasodilatação e inibem a ativação plaquetária e a coagulação. Em contraste, após a lesão ou a ativação o endotélio produz ou responde aos mediadores que induzem a vasoconstrição, aumentando a adesão e a agregação plaquetária e estimulando a coagulação (Quadro 2-3).

Quadro 2-3 Mediadores Endoteliais da Hemostasia

Anticoagulante

Prostaciclina (PGI_2)

Mantém o relaxamento vascular e inibe a adesão e a ativação plaquetária.

Óxido Nítrico (NO)

Mantém o relaxamento vascular e inibe a agregação plaquetária. Age sinergicamente com a via da proteína C e a antitrombina III (ATIII) para suprimir a produção de trombina.

Trombomodulina

Proteína de membrana que se liga à trombina para iniciar a ativação da proteína C.

Proteína S

Cofator na via da proteína C; inibe independentemente a ativação dos fatores VIII e X.

Moléculas Tipo Heparina

Proteoglicanos de sulfato de heparan ligam e concentram ATIII na superfície endotelial.

Ativador do Plasminogênio Tecidual (tPA)

Ativa a fibrinólise pela estimulação da conversão do plasminogênio a plasmina.

Adenosina Difosfato (ADP)

Degradação de (ADP) para inibir seus efeitos pró-coagulantes.

Anexina V

Liga-se a fosfolipídios carregados negativamente e ao cálcio para remover os fatores coagulantes dependentes de fosfolipídios na superfície endotelial e inibir a formação de trombina e fator Xa.

Inibidor-1 da Via do Fator Tecidual (TFPI-1)

Uma proteína da superfície celular que inibe diretamente o fator complexo TF: VIIa e fator Xa.

Pró-coagulante

Fator Tecidual

Produzido após a ativação endotelial por substâncias como citocinas, endotoxina, trombina, complexos imunes e mitógenos.

Fator de von Willebrand

Liberado após a exposição do endotélio a substâncias como trombina, histamina e fibrina.

Inibidor-1 do Ativador do Plasminogênio (PAI-1)

Reduz a fibrinólise pela inibição do tPA e do ativador do plasminogênio tipo uroquinase (uPA).

Reparo vascular

Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF)

Estimula a mitogênese de músculo liso e fibroblastos.

Fator de Crescimento de Fibroblastos (FGF)

Estimula a proliferação de fibroblastos.

Fator de Crescimento Transformador-β (TGF-β)

Modula o reparo vascular pela inibição da proliferação de vários tipos celulares, incluindo o endotélio.

As plaquetas são fragmentos de células anucleadas derivadas dos megacariócitos. Sua maior participação na hemostasia é formar o botão inicial que cobre e sela uma área pequena de dano vascular. Após o dano vascular, as plaquetas aderem ao colágeno subendotelial e outros componentes da ECM (p. ex., fibronectina, glicoproteínas adesivas e proteoglicanos). As plaquetas aderidas expressam receptores que promovem agregação de plaquetas adicionais e se tornam ativadas para liberar os produtos dos seus grânulos citoplasmáticos e produzir outros mediadores da coagulação (p. ex., tromboxano; Quadro 2-4). A superfície fosfolipídica das membranas das plaquetas agregadas também serve para fornecer uma superfície usada pelos fatores de coagulação ativados concentrados para promover a coagulação.

Quadro 2-4 Mediadores de Plaquetas na Hemostasia

Pró-coagulante

Tromboxano A_2 (TXA_2)

Induz a vasoconstrição e aumenta a agregação plaquetária.

Fosfolipídios (p. ex., fosfatidil serina)

Fornece locais para as reações de coagulação.

Adenosina Difosfato (ADP)

Medeia a agregação e a ativação plaquetária.

Cálcio

Cofator em várias reações de coagulação e promove a agregação plaquetária.

Fator 4 de Plaqueta

Promove a agregação plaquetária e inibe a ação da heparina.

Trombospondina

Promove a agregação plaquetária e inibe a ação da heparina.

Fibrinogênio

Precursor da fibrina, concentrado pela ligação ao receptor GpIIb-IIIa da plaqueta.

Fatores V, XI e XIII

Fatores envolvidos nas reações de coagulação.

Fator de von Willebrand

Promove a adesão plaquetária ao colágeno subendotelial via receptor GpIb plaquetário.

α_2-Antiplasmina e α_2-Macroglobulina

Inibição da plasmina.

Inibidor-1 do Ativador do Plasminogênio (PAI-1)

Inibe o ativador de plasminogênio tecidual (tPA) e ativa a proteína C para promover a estabilização do coágulo.

Serotonina

Promove a vasoconstrição.

Anticoagulante

Adenosina Trifosfato (ATP)

Inibe a agregação plaquetária.

Protease Anexina II

Inibe o fator XIa.

Inibidor da Via do Fator Tecidual (TFPI)

Inibe o TF: fator VIIa da via extrínseca.

Proteína S

Cofator da via da proteína C para inibição dos fatores Va e VIIIa.

Reparo vascular

Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas (PDGF)

Estimula a mitogênese de músculo liso e de fibroblastos para o reparo dos vasos.

β-Tromboglobulina

Promove a quimiotaxia de fibroblasto para o reparo dos vasos.

Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF)

Estimula a proliferação da célula endotelial.

Fator de Crescimento Transformador-β (TGF-β)

Modula o reparo vascular pela inibição da proliferação de vários tipos celulares, incluindo o endotélio.

Fator de Crescimento Epidermal (EGF)

Promove a proliferação de fibroblasto.

Os fatores da coagulação são proteínas plasmáticas produzidas principalmente pelo fígado. Sua finalidade na hemostasia é formar a fibrina. Os fatores de coagulação são divididos em (1) um grupo de contato estruturalmente relacionado e funcionalmente independente (pré-calicreína, cininogênio de alto peso molecular [HMWK] e fatores XII e XI); (2) um grupo dependente de vitamina K (fatores II, VII, IX e X); e (3) um grupo fibrinogênio muito instável (fatores I, V, VIII e XIII). Os fatores da coagulação circulantes são ativados em cascata pela hidrólise de peptídeos contendo arginina ou lisina para convertê-los em serino proteases enzimaticamente ativas (exceto para o fator XIII, que tem sítios ativos ricos em cisteína). O grupo de fatores de contato é ativado pelo contato com o colágeno ou com componentes subendoteliais para iniciar a coagulação pela via intrínseca. A via extrínseca da coagulação é ativada pela liberação do fator tecidual (TF, fator III) pelas células danificadas. Os fatores da coagulação dependentes da vitamina K têm um importante

papel na coagulação localizada pelos resíduos de ácido glutâmico γ-carboxilados da porção N-terminal dos fatores precursores, de tal forma que eles podem se ligar ao cálcio para formar pontes de cálcio com fosfolipídios plaquetários.

Processos hemostáticos

A sequência de eventos que contribui para a hemostasia apresenta (1) vasoconstrição transitória e agregação plaquetária para formar o tampão plaquetário no local do dano (hemostasia primária); (2) coagulação para formar uma rede de fibrina (hemostasia secundária); (3) fibrinólise para remover o tampão plaqueta/fibrina (retração do trombo); e (4) reparo tecidual no local danificado (Fig. 2-12).

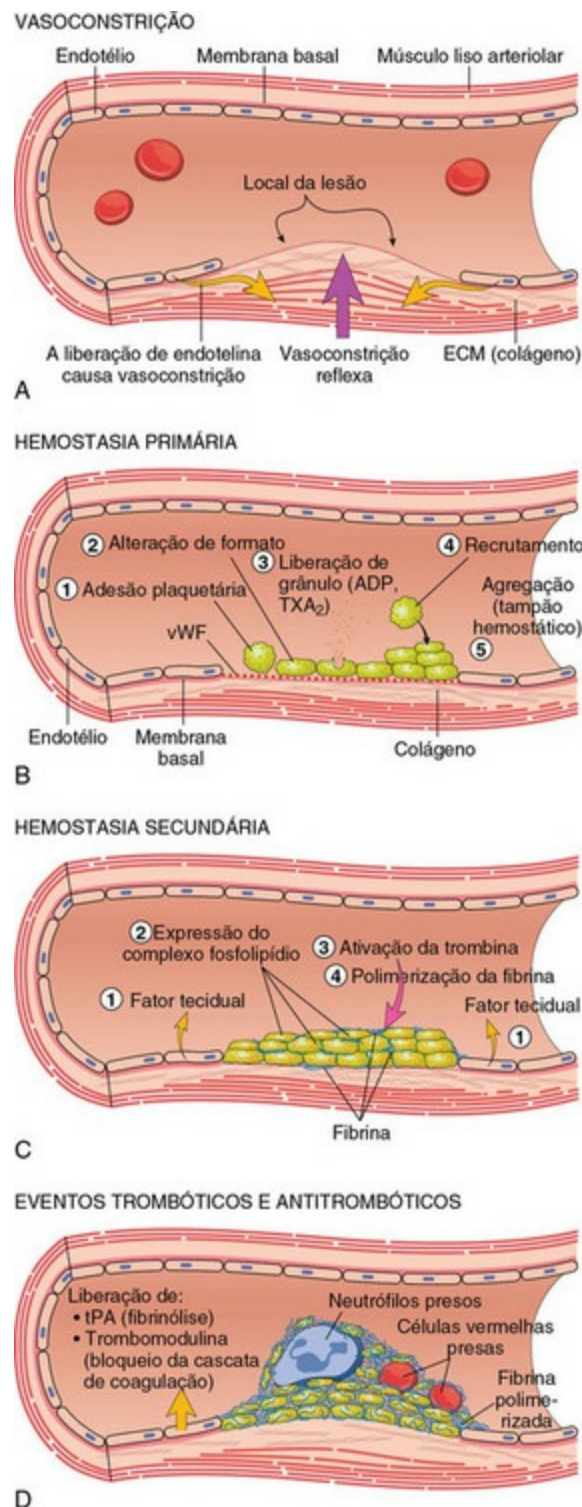



Fig. 2-12 Representação diagramática do processo hemostático normal.

A, Após a lesão vascular, fatores neuro-humorais locais induzem uma vasoconstrição transitória. **B,** Após a injúria endotelial e o rompimento que expõe a matriz extracelular subendotelial (ECM), as plaquetas aderem à ECM via fator de von Willebrand (vWF) e então são ativadas, passando por uma alteração na sua forma e liberação granular; a liberação de adenosina difosfato (ADP) e o tromboxano A_2 (TXA 2) levam a mais agregação plaquetária para formar o tampão hemostático primário. **C,** A ativação local da cascata da coagulação (envolvendo fatores teciduais e os fosfolipídios plaquetários) resulta em polimerização da fibrina, "cimentação" das plaquetas no tampão secundário definitivo. **D,** Mecanismos contrarregulatórios, tais como a liberação do ativador de plasminogênio tecidual (tPA) (fibrinolítico) e a trombomodulina (interferindo com a cascata da coagulação), limitam o processo hemostático ao local da lesão.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Hemostasia Primária

A hemostasia primária inclui a resposta vascular e plaquetária inicial à lesão. Estímulos neurogênicos e mediadores liberados localmente pelo endotélio e plaquetas causam vasoconstrição imediatamente após o dano (Fig. 2-12, *A*). A natureza e a efetividade da vasoconstrição são parcialmente determinadas pelo tamanho do vaso afetado, pela quantidade de músculo liso que ele contém e pela integridade endotelial. O estreitamento da luz do vaso permite que superfícies endoteliais opostas entrem em contato, eventualmente aderindo uma à outra, reduzindo assim o volume de sangue que flui através da área danificada. As plaquetas podem aderir diretamente à matriz subendotelial exposta do colágeno, fibronectina e outras glicoproteínas e proteoglicanos (Fig. 2-12, *B*). Entretanto, uma adesão mais eficiente ocorre quando o fator de von Willebrand, liberado pelo endotélio local ativado, cobre o colágeno subendotelial para formar uma ponte específica entre o colágeno e o receptor glicoproteico plaquetário GPIb. Nesse estágio, e sem outra estimulação, as plaquetas aderidas e agregadas podem se desagregar. Diferentemente, as plaquetas dentro do agregado secretam o conteúdo de seus corpos densos e α-grânulos e produzem substâncias como tromboxano para acelerar a hemostasia. O difosfato de adenosina (ADP) liberado dos grânulos densos desencadeia a ligação do fibrinogênio ao receptor GPIIb-IIIa de plaquetas, resultando na formação de pontes de fibrinogênio que ligam as plaquetas em um agregado frouxo. A contração das plaquetas consolida esse agregado frouxo em um tampão denso, que cobre a área danificada. Quando a lesão vascular é mínima, o tampão de plaquetas sozinho pode resolver o dano. Se não, o colágeno exposto e o agregado de fosfolipídio de plaquetas promovem a hemostasia secundária no local.

Hemostasia Secundária

Na maioria dos casos de dano vascular, a formação da fibrina é importante para a prevenção da perda de sangue. A fibrina é o produto final de uma série de reações enzimáticas envolvendo fatores da coagulação, cofatores não enzimáticos, cálcio e fosfolipídios de membrana derivados principalmente de plaquetas (Fig. 2-12, *C*). Três vias de coagulação têm sido classicamente usadas para descrever o processo de coagulação e formação da fibrina *in vitro*. Estas vias fornecem um ponto inicial útil para se entender a coagulação (Figs. 2-13 e 2-14). Entretanto, modelos integrados de coagulação mais adequados enfatizam as inter-relações dessas vias, as múltiplas alças de controle positivo e negativo no sistema e a amplificação do processo nas superfícies celulares afetadas.

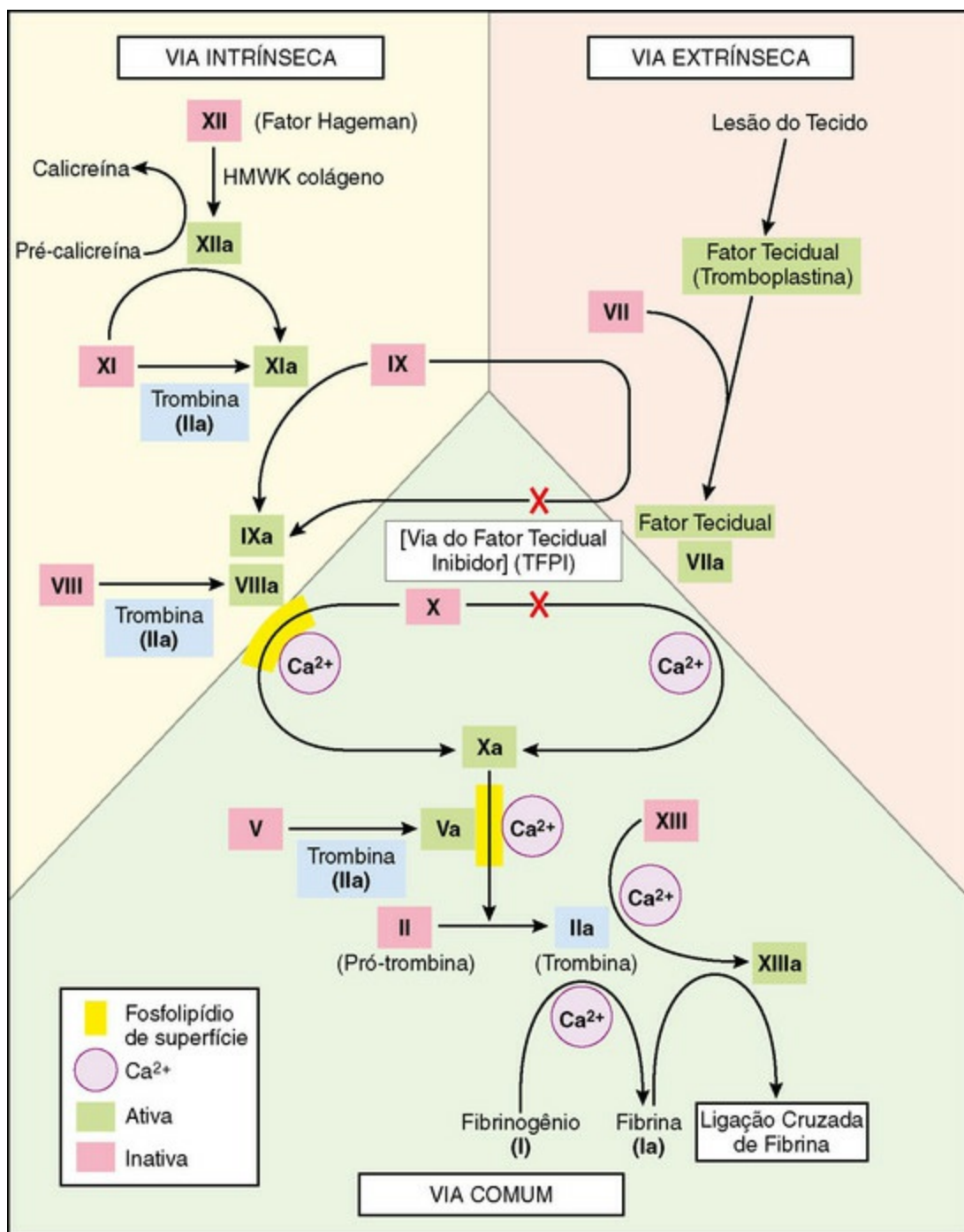



Fig. 2-13 A cascata da coagulação.

Observe a ligação comum entre as vias intrínsecas e extrínsecas no nível da ativação do fator IX. Os fatores nos quadrados vermelhos representam as moléculas inativas; os fatores ativadores são indicados com uma letra minúscula “a” e um quadrado verde. *HMWK,* cininogênio de alto peso molecular. Não estão mostradas as vias anticoagulantes inibitórias.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

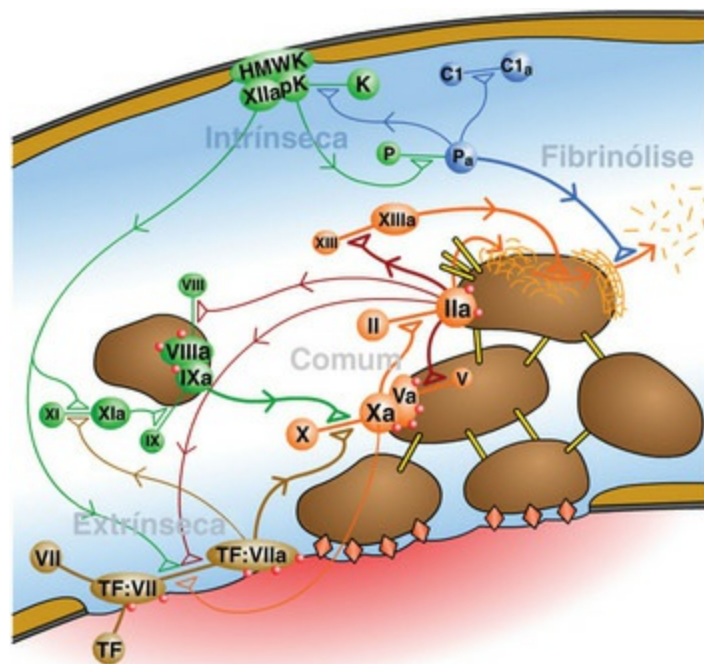



Fig. 2-14 Coagulação, fibrinólise e outras vias são altamente integradas para balancear a resposta do hospedeiro a uma lesão.

A coagulação intrínseca é iniciada pela ligação do cininogênio de alto peso molecular *(HMWK),* fator XII e pré-calicreína *(pK)* às superfícies endoteliais alteradas. Os produtos ativados dessa reação (fator XIIa e calicreína *[K])* resultam, direta ou indiretamente, na formação do fator XIa (via intrínseca da coagulação), fator VIIa (via extrínseca da coagulação), plasmina *(Pa)* (fibrinólise) e fragmentos do complemento C3a, C3b, C5a (cascata do complemento). A coagulação extrínseca é iniciada pela liberação do fator tecidual *(TF)* de áreas de endotélio danificado, com subsequente ligação do TF ao fator VII. O complexo TF:VII pode ser ativado por uma grande variedade de agentes. A ativação do fator X inicia a cascata comum para finalmente resultar em quebra do fibrinogênio em fibrina. Além de sua participação na via comum, o fator IIa (trombina) também influencia as vias de coagulação intrínseca (fatores XI e VIII) e extrínseca *(TF:VII).* Interações adicionais entre esses fatores, que não são mostradas na figura, são descritas no texto. Efeitos específicos da calicreína incluem a quebra e a ativação dos fatores XII, IX e VII, plasminogênio, HMWK e fragmento C5 do complemento.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Via Intrínseca

A coagulação intrínseca é um processo complexo e altamente inter-relacionado, que é iniciado pelo grupo de contato dos fatores da coagulação (Figs. 2-13 e 2-14). A pré-calicreína e o fator XI normalmente circulam ligados ao HMWK, que age como um fator catalítico para sua ativação. Após a lesão vascular, a pré-calicreína-HMWK circulante e o fator XII formam um complexo com as superfícies carregadas negativamente do endotélio ou do subendotélio, resultando na ativação do fator XII (fator XIIa). O fator XIIa inicia uma complexa série de reações que afetam a coagulação, assim como a formação de cininas, a ativação do complemento e a fibrinólise. O fator XIIa ativa o fator XI (XIa) e interage com a pré-calicreína para formar a calicreína, e interage com HMWK para formar as cininas. A quebra do fator

XIIa pela calicreína, plasmina e outras enzimas proteolíticas forma fragmentos (fator XIIf), que têm atividade similar, mas muito mais fraca do que o fator XIIa.

Tanto a calicreína como o fator XIa na presença de Ca^{2+} podem ativar o fator IX (fator IXa). O fator IXa então se liga aos fosfolipídios das plaquetas em um complexo com Ca^{2+} e o fator VIII. Após a trombina modificar o fator VIII em fator VIIIa, esse complexo de fator VIIIa-fator IXa/Ca^{2+}-fosfolipídio (tenase) ativa o fator X para iniciar a via comum da coagulação.

Via Extrínseca

A liberação do fator III (TF) das células subjacentes ao endotélio danificado, ou do endotélio ativado, inicia a via extrínseca (Figs. 2-13 e 2-14). O TF é um fosfolipídio de alto peso molecular que contém uma glicoproteína encontrada na membrana plasmática de muitas células, incluindo endotélio ativado, mas não em repouso. A produção de TF pela célula endotelial é estimulada por substâncias como endotoxina, TNF, IL-1, fator de crescimento transformador-β (TGF-β), e trombina. Quando o fator VII circulante entra em contato com o TF, eles formam um complexo dependente de Ca^{2+} TF:VII na superfície que está expressando o TF. Embora esse complexo possa ter alguma atividade enzimática, a ativação do fator VII por substâncias como os fatores XIIa, XIIf, IXa, Xa, IIa e calicreína resulta em um complexo TF:VIIa muito mais ativo. Esse complexo, juntamente com o Ca^{2+}, ativa o fator X para iniciar a via comum.

Via Comum

As vias intrínseca e extrínseca se juntam com a ativação do fator X (Figs. 2-12 e 2-14). O fator Xa é ligado aos fosfolipídios de membrana endotelial ou plaquetária, onde ele pode converter diretamente o fator II em fator IIa (trombina). Entretanto, quando o fator Xa é combinado com o fator Va e Ca^{2+} (complexo pró-trombinase) essa reação ocorre mais rapidamente. A trombina é um mediador multifuncional em que a função principal é clivar os fibrinopeptídeos A e B do fator I (fibrinogênio) para formar os monômeros de fibrina (Fig. 2-15). A remoção desses fibrinopeptídeos reduz as forças repulsivas intermoleculares de tal forma que os monômeros de fibrina formam pontes espontaneamente fracas de H^{+} e se autopolimerizam em polímeros solúveis de fibrina. O fator XIIIa, formado pela ação dos fatores Xa e IIa no fator XIII, na presença de Ca^{2+}, catalisa a formação de ligações covalentes que fazem ligações cruzadas entre moléculas adjacentes de fibrina para formar o polímero insolúvel. As ligações cruzadas da rede de fibrina, juntamente com a simultânea contração das plaquetas e a presença de cálcio em abundância, trombina e trifosfato de adenosina (ATP), causam a retração do trombo fibrinoplaquetário. A retração

reduz o tamanho do trombo para permitir que o fluxo sanguíneo continue e puxe as extremidades danificadas dos vasos para ficarem juntas e permitir uma cicatrização eficiente.

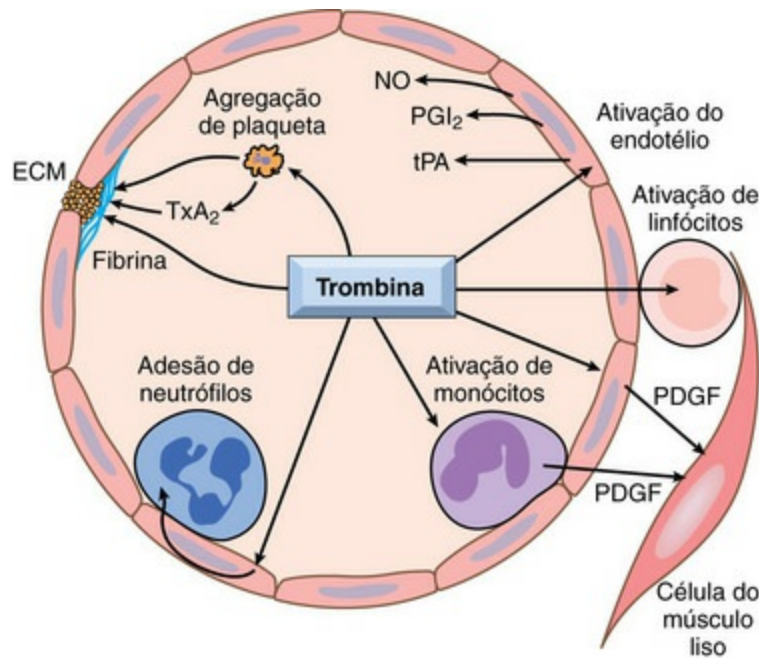



Fig. 2-15 Participações centrais da trombina na hemostasia e na ativação celular.

Além da função crítica na geração da rede de fibrina (via quebra do fibrinogênio a fibrina e ativação do fator XIII), a trombina também induz diretamente a agregação e a secreção plaquetária (p. ex., TXA_2). A trombina também ativa o endotélio para produzir moléculas de adesão de leucócitos e uma variedade de mediadores fibrinolíticos (tPA), vasoativos (NO, PGI_2), ou mediadores de citocina (PDFG). Da mesma maneira, as células inflamatórias mononucleares podem ser ativadas pela ação direta da trombina. *ECM,* matriz extracelular; *NO,* óxido nítrico; *PDGF,* fator de crescimento derivado de plaqueta; *PGI_2,* prostaciclina; *TxA_2,* tromboxano A_2; *tPA,* ativador do plasminogênio tecidual.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Modelo Integrado da Coagulação

A coagulação *in vivo* é mais semelhante a uma rede integrada do que a uma série de cascatas independentes. O principal estímulo para a coagulação *in vivo* é a exposição do plasma ao TF e à coagulação extrínseca subsequente. Dois importantes eventos ocorrem após a formação do complexo TF/fator VIIa nas superfícies danificadas que expressam TF. O fator X é ativado como descrito para a via comum e o fator IX é ativado para permitir o desvio da fase de contato da coagulação intrínseca clássica. O fator Xa permanece localizado na superfície da célula danificada para iniciar a formação de pequenas quantidades de trombina. Embora a quantidade de trombina gerada seja insuficiente para converter quantidades significativas de fibrinogênio em fibrina, ela ativa as plaquetas e os fatores V, VIII, XI e XIII nas superfícies que

expressam TF. O fator IXa pode se ligar à superfície das plaquetas ativadas na área para iniciar a formação dos complexos tenase, que ativarão mais fator X da via comum. O fator XIa, ativado por trombina ou intrinsecamente ativado, pode também participar ativando adicionais fatores XI na superfície das plaquetas. A ativação iniciada pela trombina nesses diferentes fatores fornece amplificação das reações críticas necessárias para gerar grande quantidade de trombina para a conversão subsequente de fibrinogênio em fibrina. Existe também outra ligação, provavelmente menos importante, entre as vias. Por exemplo, os fatores intrínsecos XIIa, XIIf, IXa e calicreína podem ativar o fator extrínseco VII para fornecer amplificação adicional dessa via.

A inter-relação das vias da coagulação também se estende para as reações anticoagulantes. Quando níveis excessivos de trombina são gerados, a trombina destrói, em vez de ativar, os fatores V e VIII. Quando a trombina se liga à trombomodulina nas superfícies endoteliais, ela ativa a proteína C, um potente anticoagulante (consulte a seção de Inibidores da Coagulação). Os fatores da via intrínseca XIIa, XIIf, XIa e calicreína não somente participam da formação de fibrina, mas também iniciam a fibrinólise através da quebra do plasminogênio em plasmina (consulte Dissolução do Trombo, a seguir).

Dissolução do trombo

O objetivo do trombo fibrina-plaqueta é formar um tampão temporário que se dissolve após a cura do vaso (trombólise). A taxa de dissolução tem que ser balanceada para que não ocorra muito rapidamente e o sangramento retorne, mas também não pode ser prolongada de modo que ocorra a oclusão do vaso (Fig. 2-16). A dissolução da fibrina (fibrinólise) é iniciada imediatamente após a lesão do vaso pela quebra da proteína plasmática plasminogênio em plasmina (Fig. 2-17). O plasminogênio é ativado por uma grande variedade de proteases, incluindo grupo de fatores da coagulação ativados por contato, ativadores de plasminogênio presentes no endotélio e em outros tecidos (fator ativador do plasminogênio, [tPA]) e ativadores presentes nas secreções e fluidos. O plasminogênio adsorve a fibrina dentro do trombo, de modo que após a ativação a plasmina é localizada no sítio do trombo. A presença de fibrina aumenta a eficiência da geração de plasmina dependente de tPA em aproximadamente duas vezes. Adicionalmente, pela ligação à fibrina a plasmina é protegida de seu maior inibidor (α_2-antiplasmina). A ligação da plasmina restringe o tamanho do trombo pela degradação da fibrina intercalada (insolúvel) dentro do trombo e com o fibrinogênio, e, desse modo, a formação adicional de fibrina é inibida. A dissolução da fibrina insolúvel pela plasmina, mas

não da solúvel, resulta na formação dos produtos da degradação da fibrina (FDPs). Os FDPs são fragmentos de fibrina e de fibrinogênio de tamanhos variados que podem prejudicar a hemostasia. Coletivamente, os FDPs inibem a trombina, interferem com a polimerização de fibrina e podem revestir as membranas das plaquetas para inibir a agregação plaquetária.

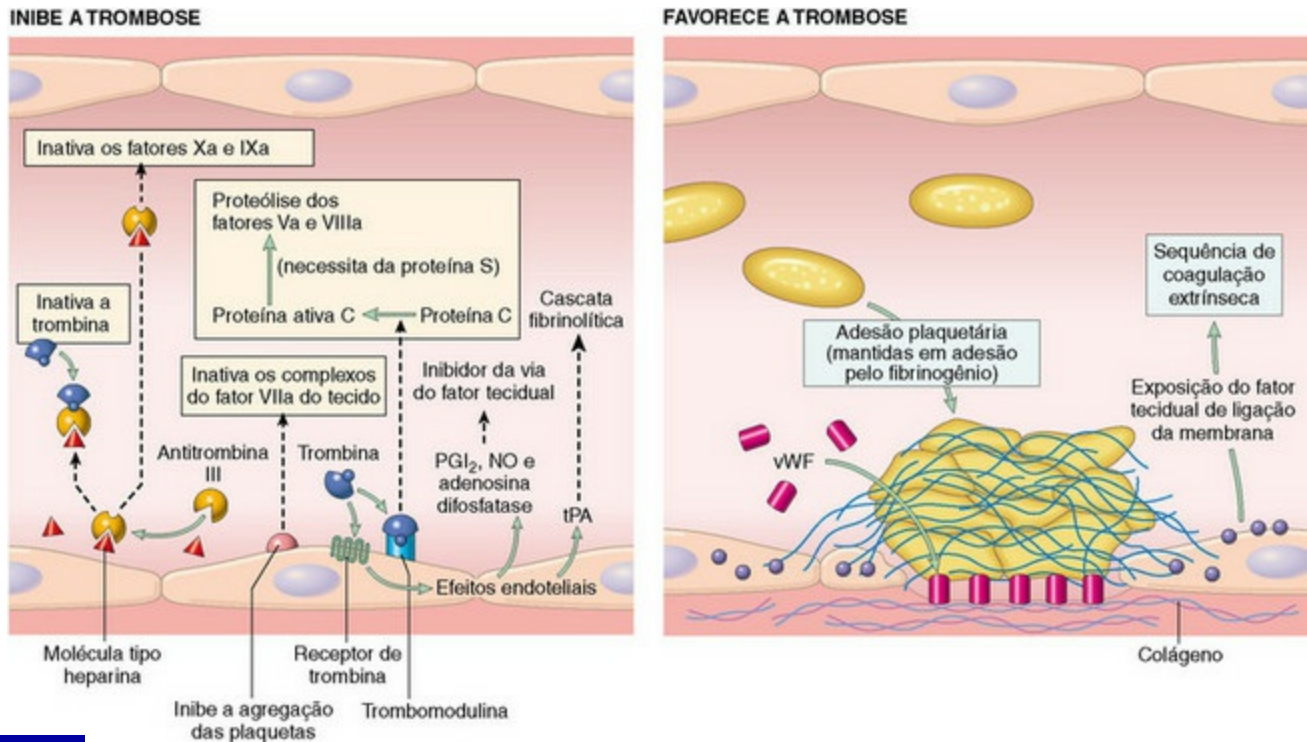
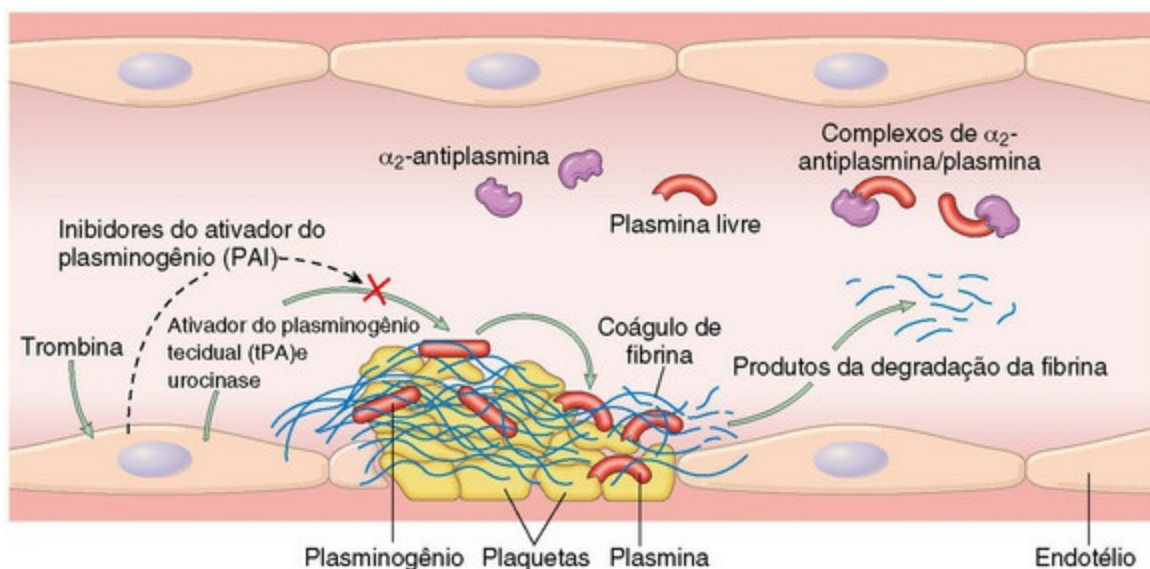



Fig. 2-16 Ilustração esquemática de algumas atividades pró-coagulantes e anticoagulantes das células endoteliais.

Não são mostradas as propriedades pró-fibrinolítica e antifibrinolítica. *vWF,* fator de von Willebrand; *PGI_2*, prostaciclina; *NO,* óxido nítrico; *tPA,* ativador do plasminogênio tecidual. O receptor de trombina é referido como receptor ativado por protease (PAR).

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Fig. 2-17 O sistema fibrinolítico, mostrando os ativadores e inibidores do plasminogênio.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Regulação da hemostasia

Os potentes efeitos biológicos dos produtos hemostáticos devem ser finamente regulados para atingir uma hemostasia apropriada, sem criar efeitos deletérios associados a pouca ou muita atividade. Os fatores da coagulação são continuamente ativados em um nível basal baixo para manter o sistema preparado para uma resposta rápida a um estímulo lesivo. Proteínas que inibem ou degradam produtos hemostáticos ativados estão presentes no plasma ou são produzidas localmente no sítio da hemostasia (Fig. 2-17). Estes produtos ajudam a manter a hemostasia confinada ao local do dano vascular e inibir reações hemostáticas na vasculatura normal. A regulação também é alcançada pela simples diluição dos agentes ativados com sua remoção da área pelo sangue, e os fatores são removidos da circulação pelo fígado e baço.

Inibidores de Coagulação

Os principais sistemas anticoagulantes-antitrombóticos nas células endoteliais são o sistema proteína C-proteína S-trombomodulina e o sulfato de heparan endotelial em que a antitrombina III (ATIII) e o inibidor da via do fator tecidual (TFPI) são ligados. A ATIII é o inibidor da coagulação mais potente e clinicamente significativo, sendo responsável por aproximadamente 80% da atividade inibitória da trombina do plasma. A ATIII é um serino protease circulante produzida pelo endotélio e pelos hepatócitos que degradarão todos os fatores da coagulação ativados, com exceção do fator VIIa. Contudo, sua ação mais importante é a neutralização da trombina e do fator Xa. A ATIII pode se ligar ao sulfato de heparan presente na superfície do endotélio e das plaquetas normais para localizá-lo no local onde é mais necessário para inativar a trombina e o fator Xa. Com essa ligação, a heparina acelera a taxa de inativação da serino protease induzida por ATIII em 2.000 a 10.000 vezes. A ATIII também inibe a fibrinólise (por inibição da plasmina e da calicreína), a formação de cinina e a ativação do complemento. Embora a maior participação da heparina seja se ligar e aumentar a atividade da ATIII, ela também inibe a coagulação por aumentar a liberação do TFPI das células endoteliais e interferir com a ligação dos receptores das plaquetas ao fator de von Willebrand.

A via da proteína C também tem uma participação crítica na prevenção da trombose. As proteínas C e S são glicoproteínas dependentes de vitamina K que,

quando complexadas, unidas nas superfícies fosfolipídicas, inibem potentemente a coagulação através da destruição dos fatores Va e VIIIa. Um passo importante nesse processo é a ativação da proteína C pela trombina, uma reação que normalmente ocorre em níveis baixos, mas que aumenta aproximadamente 20.000 vezes logo após a ligação da trombina ao receptor endotelial trombomodulina. Essa reação é então aumentada pela presença do receptor de proteína C na superfície das células endoteliais. A Proteína S, além de servir como um cofator não enzimático com a proteína C, pode inibir independentemente os fatores VIIIa, Xa e Va. A ligação da trombina para trombomodulina também resulta em perda de funções pró-coagulantes da trombina. O complexo de proteína C-S também pode aumentar a fibrinólise através da neutralização dos inibidores do ativador de plasminogênio.

O TFPI é um inibidor significativo de coagulação extrínseca, que funciona de forma sinérgica com a proteína C e o ATIII para suprimir a formação de trombina. O TFPI é uma proteína do plasma derivada principalmente do endotélio e células musculares lisas, que forma um complexo com o fator Xa na ligação endotelial da molécula TF: VIIa para inibir a subsequente ativação do fator X. O TFPI pode interagir com o VIIa, mas sem o Xa será em baixa taxa. Por esse motivo, o TFPI não inibe substancialmente a coagulação extrínseca até que os níveis do fator Xa aumentem após o TFPI causar um *feedback* negativo para a geração futura do Xa pelo complexo TF:VIIa.

Inibidores Fibrinolíticos

Os principais inibidores dos agentes fibrinolíticos incluem o inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) e as antiplasminas, que incluem α_2-antiplasmina, α_2-macroglobulina, α_1-antitripsina, a antitrombina III e o inativador de C-1. O PAI-1 inibe o tPA e a uroquinase, inibindo assim a fibrinólise e promovendo a estabilização da fibrina. O PAI-1 também inativa a proteína C ativada, a plasmina e a trombina. As antiplasminas funcionam de maneira cooperativa para prevenir a atividade excessiva da plasmina, de tal forma que o trombo pode se dissolver em uma velocidade baixa e apropriada. A α_2-antiplasmina é a primeira a ligar e neutralizar a plasmina. Quando sua capacidade de ligação está saturada, a plasmina em excesso é retirada pela α_2-macroglobulina. A α_2-macroglobulina também se liga a determinados fatores ativos, como a trombina, e se acopla fisicamente, mas não degrada seus sítios ativos. Quando a α_2-macroglobulina está saturada, a plasmina se liga à α_1-antitripsina. A α_1-antitripsina é um inibidor fraco de fibrinólise, mas um potente inibidor do fator XIa. Além de seus papéis fibrinolíticos, α_1-antitripsina e α_2-macroglobulina são os principais inibidores plasmáticos da proteína C ativada.

Hemostasia e outras respostas do hospedeiro

As vias hemostáticas são altamente integradas, e muitos fatores dessas vias têm múltiplos papéis. A trombina tem a principal participação pró-coagulante em quebrar o fator I para originar os monômeros de fibrina. A trombina também ativa os fatores V, VIII, XI e XIII, e é um potente ativador das plaquetas. Em contraste, altas concentrações de trombina destroem, em vez de ativar, os fatores V e VIII. Quando a trombina se liga à trombomodulina nas superfícies endoteliais ela ativa a proteína C, um potente anticoagulante.

Uma importante ligação entre as vias intrínseca e extrínseca é o complexo TF/fator VIIa. Esse complexo é o principal componente da coagulação extrínseca, mas ele também pode ativar o fator IX para permitir um desvio da fase de contato da coagulação intrínseca. Sucessivamente, os fatores intrínsecos XIIa, XIIf e IXa e a calicreína podem ativar o fator VII, que aumenta grandemente a eficiência da coagulação extrínseca.

Essas características conferem ao complexo TF/fator VIIa um papel central na hemostasia eficiente. A coagulação extrínseca e o complexo TF/fator VIIa são provavelmente os mecanismos mais importantes para a hemostasia *in vivo* porque a tendência ao sangramento não está usualmente associada a deficiências do fator XII, da pré-calicreína, do HMWK e algumas deficiências do fator XI em humanos e animais. Apesar da rota intrínseca não parecer ser essencial para a hemostasia *in vivo*, parece desempenhar um papel essencial na formação do trombo patológico em resposta ao dano vascular maior.

A hemostasia está intimamente associada à inflamação e a outras respostas do hospedeiro. Um ambiente pró-trombótico é também pró- inflamatório. Os estímulos inflamatórios, tais como a IL-1 e o TNF, ativam o endotélio para produzir o TF e aumentar a expressão das moléculas de adesão dos leucócitos. A trombina e a histamina liberadas pela degranulação dos mastócitos também estimulam a expressão da adesina P-selectina. Nos estágios iniciais da inflamação, os leucócitos podem se ligar frouxamente e rolar ao longo do endotélio ou das plaquetas aderidas pela interação com a P-selectina endotelial ou de plaquetas. Durante essa interação, a integrina $\alpha_M\beta_2$ dos neutrófilos pode se ligar ao fibrinogênio ligado ao GPIIb/IIIa da superfície das plaquetas ativadas para promover a conversão do fibrinogênio à fibrina. Um aumento no ambiente pró- trombótico durante a inflamação também ocorre devido à diminuição da função da trombomodulina em resposta aos produtos inflamatórios como endotoxina, IL-1, TNF e TGF-β. Adicionalmente, neutrófilos e plaquetas aderidos ou migrando podem liberar proteases lisossomais (p. ex., elastase, colagenase e hidrolases ácidas), que quebram muitos produtos na superfície

endotelial ou das plaquetas. A conversão da pré-calicreína em calicreína durante a fase de contato da coagulação intrínseca é outra fonte de integração entre as vias hemostática, fibrinolítica e inflamatória. A calicreína é quimiotática, pode clivar diretamente C5 em C5a e C5b, pode clivar HMWK para formar bradicinina e converter o plasminogênio em plasmina. A plasmina também influencia outras respostas do hospedeiro através da clivagem do C3 para gerar C3a e C3b. Fatores mitogênicos produzidos por endotélio e plaquetas ativadas (p. ex., fator de crescimento derivado de plaquetas [PDGF], TGF-β e fator de crescimento endotelial vascular [VEGF]) contribuem para a cicatrização do tecido lesado. Muitas reações hemostáticas iniciam vias que têm resultados múltiplos e muitas vezes opostos. Os fatores da via intrínseca XIIa, XIIf, XIa e a calicreína não somente iniciam a formação de fibrina, mas também iniciam a fibrinólise pela clivagem do plasminogênio em plasmina. O fator XIIa não só participa diretamente da coagulação intrínseca e fibrinólise, mas inicia indiretamente a formação de cinina e a ativação do complemento pela conversão da pré- calicreína em calicreína. Adicionalmente, calicreína e plasmina podem ativar diretamente o fator XII para resultar na autoamplificação de todas as vias do fator XIIa. Nem todos os estímulos que ativam o fator XIII levam à formação de fibrina. Determinados estímulos (p. ex., proteínas mal enoveladas, como amiloides) ativam as vias do fator inflamatório XII (calicreína-cinina) sem ativação colaboradora de coagulação (através da subsequente ativação do fator XI). Outros produtos hemostáticos que influenciam outros sistemas do hospedeiro incluem fator Xa, trombina e fibrinopeptídeos, todos com funções inflamatórias e de coagulação. Essas interações indicam um fino equilíbrio no sistema hemostático e as inter-relações entre hemostasia, inflamação e outros mecanismos de resposta do hospedeiro.

Desordens da hemostasia: hemorragia e trombose

O objetivo da hemostasia é prevenir a perda de sangue decorrente de dano vascular, ao mesmo tempo que mantém o sangue em um estado fluido, de tal forma que ele possa fluir livremente através da vasculatura normal. A falha na hemostasia pode resultar em perda extravascular de sangue (hemorragia) ou na formação inapropriada de trombo intravascular (trombose).

Hemorragia

A hemorragia ocorre por causa de função ou integridade anormal de um ou mais dos principais fatores que influenciam a hemostasia — o endotélio e os vasos sanguíneos,

plaquetas ou fatores da coagulação.

Anormalidades nos vasos sanguíneos podem resultar de vários problemas adquiridos ou herdados. O trauma pode romper fisicamente um vaso e causar hemorragia por rexis (*rhexis* = quebra por rompimento, ruptura). A hemorragia por rompimento também pode ocorrer após erosão vascular em razão das reações inflamatórias ou neoplasmas invasivos. Certos fungos comumente invadem e danificam os vasos sanguíneos para causar extensa hemorragia local (p. ex., erosão da artéria carótida interna secundária à micose da bolsa gutural em cavalos). Mais comumente, pequenos defeitos em vasos sanguíneos intactos permitem que um pequeno número de eritrócitos escape por diapedese (*dia* = através, *pedian* = salto). A endotoxemia é uma causa comum de dano endotelial que resulta em pequenos pontos de hemorragia (Fig. 2-18). Agentes infecciosos, como o adenovírus-1 canino, ou químicos, como toxinas urêmicas, também podem danificar o endotélio. Similarmente, os imunocomplexos podem se tornar um entrave entre as células endoteliais e ativar o complemento e o influxo de neutrófilos, resultando em dano ao endotélio e à parede do vaso (reação de hipersensibilidade do tipo III). Desordens no desenvolvimento do colágeno, como a síndrome de Ehlers-Danlos, são muitas vezes acompanhadas de hemorragia. Os vasos sanguíneos afetados contêm colágeno anormal em suas membranas basais e tecido conjuntivo vizinho, resultando em fragilidade vascular e predisposição para escape de sangue ou dano. Ocorrem hemorragias similares em função de defeitos do colágeno em porcos-da-índia ou primatas com deficiência de vitamina C.

Fig. 2-18 Hemorragia, endotoxemia, coração, vaca.

Observar as hemorragias epicardial e subepicardial na gordura do sulco coronário (um local comum), da lesão ao endotélio pela endotoxina (componente da parede celular de bactérias gram-negativas). As hemorragias menores, do tamanho da cabeça de um alfinete (1 a 2 mm), são petéquias. As hemorragias maiores, tipo bolha (3 a 5 mm), são equimoses.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Número reduzido de plaquetas (trombocitopenia) ou função anormal das plaquetas (trombocitopatia) pode causar hemorragia. A trombocitopenia pode resultar de uma diminuição na produção, de aumento na destruição ou aumento no uso das plaquetas. A diminuição na produção geralmente ocorre em função do dano ou destruição dos megacariócitos, como resultado de lesão por radiação, toxicidade por estrogênio, fármacos citotóxicos e doenças infecciosas virais ou de outra origem (p. ex., parvovirose felina e canina). O aumento na destruição das plaquetas é frequentemente imunomediado. A destruição autoimune devida à produção de anticorpos contra componentes da membrana das plaquetas, como GPIIb e GPIIIa, pode ocorrer em decorrência da desregulação imune (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico). Alterações na membrana das plaquetas causadas por fármacos ou agentes infecciosos podem estimular destruição imunomediada ou remoção das plaquetas da circulação. Destruição isoimune de plaquetas em porcos recém-nascidos ocorreu em seguida à ingestão de colostro contendo anticorpos antiplaquetas. Doenças virais (p. ex., anemia infecciosa equina e síndrome da imunodeficiência felina) e os agentes carreados por artrópodes são frequentemente associados à destruição de plaquetas e sua remoção pelo baço. A causa mais comum de uso aumentado de plaquetas é um dano endotelial difuso ou ativação plaquetária generalizada, que inicia a coagulação intravascular disseminada (CID). Com a CID existe coagulação intravascular e ativação plaquetária difusa, que resultam rapidamente em consumo das plaquetas e dos fatores de coagulação (consulte a seção Trombose). Esses eventos resultam em progressiva trombocitopenia e hemorragia à medida que a síndrome avança. Uma outra doença de consumo de plaquetas que não é acompanhada por coagulação é a púrpura trombocitopênica trombótica. Nessa condição, agregados de plaquetas se formam na microvasculatura, possivelmente como resultado de um aumento na liberação de substâncias pró-aglutinantes pelo endotélio normal ou danificado.

A diminuição na função plaquetária é usualmente associada à inabilidade em aderir ou agregar em sítios de lesão vascular. Problemas herdados, em humanos, na função plaquetária incluem deficiência na GPIb da superfície plaquetária (síndrome de Bernard-Soulier), deficiência ou defeito na GPIIb e GPIIIa da superfície plaquetária (trombastenia de Glanzmann) e defeito na liberação do conteúdo dos grânulos das plaquetas (“doença de armazenamento”). A trombastenia de Glanzmann é uma doença rara que foi reportada em cães Otterhound e Great pyrenees. Nesses cães ocorre sangramento prolongado e formação de hematoma após mínimas lesões e epistaxe espontânea por causa de mutação afetando um domínio de ligação ao Ca^{2+} da porção extracelular do GPIIb. A síntese anormal ou a liberação do conteúdo dos grânulos das plaquetas foi reportada em gado Simmental, cães (Spitz, Basset hound, American foxhounds), gatos e ratos capuz-castanho. Plaquetas defeituosas no

armazenamento de ADP ocorrem na síndrome de Chédiak-Higashi (marta aleutiana, gado, gatos persas, baleias assassinas). A inibição e disfunção plaquetária adquirida é mais frequentemente associada à administração de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, tal como a aspirina. A aspirina inibe a via da ciclo-oxigenase no metabolismo do ácido araquidônico, reduzindo então a produção de tromboxano e resultando na redução da agregação plaquetária. A função plaquetária também é inibida pela uremia por causa da falência renal. A disfunção plaquetária secundária também pode ocorrer por causa da deficiência de fatores necessários para a função plaquetária normal. Na doença de von Willebrand ou nas doenças autoimunes ou mieloproliferativas, nas quais autoanticorpos contra o fator de von Willebrand são produzidos, a quantidade de fator de von Willebrand funcional é diminuída. Isso resulta em diminuição da adesão plaquetária seguida por dano vascular com hemorragia subclínica ou severa.

Diminuições nas concentrações ou nas funções dos fatores de coagulação também podem resultar em hemorragia. Deficiências herdadas nos fatores de coagulação têm sido identificadas em diversas raças de cães e, menos frequentemente, em outras espécies (Quadro 2-5). Essas condições são caracterizadas por hemorragia, que pode variar de subclínica a severa. Em muitos casos, a deficiência nos fatores da coagulação é reconhecida por causa do sangramento prolongado após cirurgia ou perfuração da veia, mas tem mínima significância para o animal. Outras deficiências herdadas são caracterizadas por severos episódios de hemorragia que se iniciam logo após o nascimento.

Quadro 2-5 Exemplos de Doenças Herdadas de Deficiência da Coagulação

Fator I

Raro, cabras e cães (cães Bernese das montanhas, Borzói, Lhasa apso, Vizsla, Collie). Tendências de sangramento moderado em cães, mais severo em cabras.

Fator II

Raro, cães (boxer, Otterhound, Cocker spaniel inglês). Sangramento suave em adultos; epistaxe e sangramento no cordão umbilical em filhotes.

Fator VII

Raro, cães (Beagle, também Malamute do Alasca, Boxer, Bulldog, Schnauzer miniatura, raças mistas). Brando, mais facilmente machucados.

Fator X

Raro, cães (cocker spaniels, raças mistas, terrier Jack Russel). Fatal em cães seriamente afetados, hemorragias leves a moderadas nos casos menos severos.

Fator XII

Gatos e raramente em cães (Poodle miniatura, Poodle padrão, Pointer de pelo curto alemão, Sharpei). Sem sangramento.

Fator XI

Gado (holandês e japonês preto) e cães (Grande pirineus, Springer spaniel inglês, Terrier kerry blue). A hemorragia espontânea é insignificante, mas pode ser severa após cirurgia. Problema de coagulação hereditária mais comum em gado.

Fator IX (hemofilia B)

Cães e gatos. Sangramento variável dependendo do dano molecular; geralmente é branda em gatos e cães pequenos, mais severa em cães grandes.

Fator VIII (hemofilia A)

Cães, cavalos, gado, carneiros e gatos. O sangramento pode ser severo em cães grandes e cavalos; animais afetados medianamente não apresentam sangramento espontâneo.

Doença de von willebrand

Cães, gatos, cavalos e porcos. Hemorragia branda a severa dependendo da forma de dano molecular; epistaxe, hemorragia de mucosa, sangramento pós-cirúrgico. Doença de sangramento canina herdada mais comum.

Fatores dependentes de vitamina K (II, VII, IX, X)

Raros; gatos Rex Devon. Hemorragia severa, algumas vezes fatal.

Pré-calicreína

Alguns cães e cavalos belgas e pôneis. Sangramento de mucosa e pós-cirúrgico.

Defeitos adquiridos na coagulação podem ser causados por diminuição na produção ou uso aumentado dos fatores da coagulação. Doença grave no fígado resulta em diminuição na síntese da maioria dos fatores da coagulação. A produção dos fatores de coagulação II, VII, IX, X e das proteínas C e S é reduzida em função da deficiência de vitamina K. A diminuição na produção, absorção ou função da vitamina K reduzirá a conversão dos resíduos de ácido glutâmico em γ-

carboxiglutâmico nesses fatores. Substâncias comuns que inibem competitivamente essa conversão incluem o dicumarol no trevo doce mofado *(Melilotus alba),* rodenticidas contendo varfarina e sulfaquinoxalina (Fig. 2-19). Uma deficiência herdada da ligação da γ-glutamil carboxilase com vitamina K tem sido reportada em gatos British Devon Rex. A causa mais comum da diminuição dos fatores da coagulação é o consumo aumentado associado à CID.

Fig. 2-19 Hemorragia, toxicose por rodenticida anticoagulante (contendo varfarina), pele e subcutâneo, aspecto medial da perna traseira direita, cão.

Existe uma grande área de extensa hemorragia no subcutâneo. Essa lesão foi atribuída à diminuição na produção dos fatores da coagulação II, VII, IX e X e proteínas C e S, resultando de uma deficiência da vitamina K induzida pela varfarina.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

O aparecimento de hemorragia depende da causa, da localização e da severidade. A hemorragia em um tecido é frequentemente caracterizada com base em seu tamanho. Uma petéquia é um ponto hemorrágico do tamanho de uma cabeça de alfinete (1 a 2 mm) que ocorre principalmente por causa da diapedese associada a dano vascular mínimo (Fig. 2-18). Uma equimose é uma hemorragia maior (mais de 2 a 3 cm em diâmetro) que ocorre com dano vascular mais extenso (Fig. 2-20), ao passo que as sufusões se espalham através das áreas contínuas de tecido maiores do que os outros dois tipos (Fig. 2-21). A hemorragia que ocorre em um espaço focal, confinado, forma um hematoma. Hematomas são mais usuais em orelhas de cães de orelha longa ou porcos e no baço após trauma vascular (Fig. 2-22). O hematoma aumenta de tamanho até que a pressão exercida pelo sangue extravascular se iguale à de dentro do vaso ferido ou que o vaso sele internamente por hemostasia. A hemorragia em cavidades corporais resulta em acúmulo de sangue coagulado e não

coagulado dentro da cavidade, sendo classificada nos termos de *hemoperitônio* (sangue na cavidade peritoneal), *hemotórax* (sangue na cavidade toráxica), e *hemopericárido* (sangue no saco pericárdico) (Fig. 2-23).

Fig. 2-20 Hemorragias equimóticas (equimoses), subcutâneo, coelho.
As equimoses resultam de lesão moderada às células endoteliais no leito capilar.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

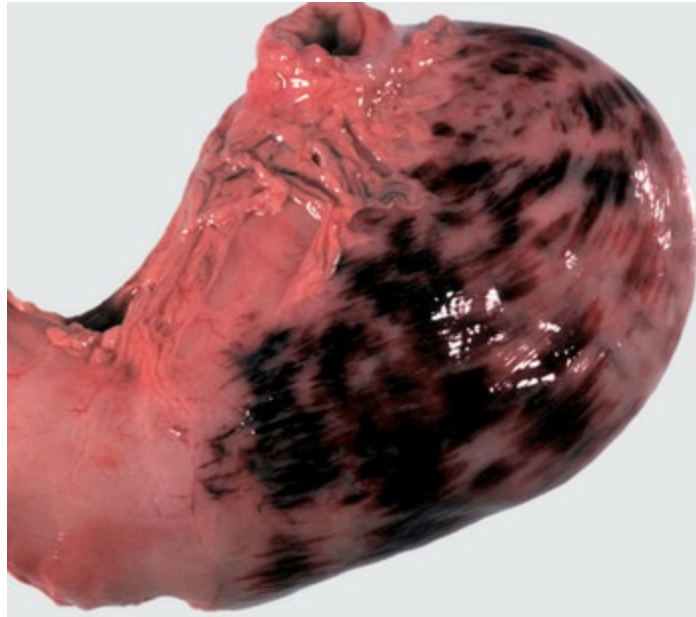



Fig. 2-21 Hemorragia sufusiva, serosa, estômago, cão.
A hemorragia sufusiva resulta de lesão severa às células endoteliais no leito capilar.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

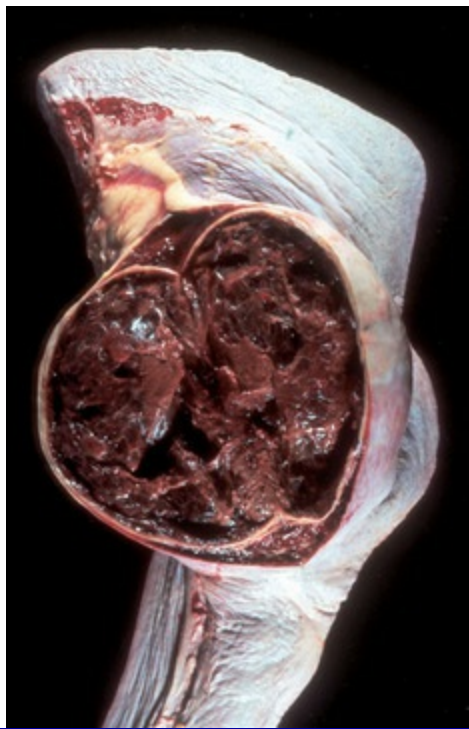



Fig. 2-22 Hematoma organizado, baço, cavalo.

O trauma ao baço causou dano à polpa vermelha esplênica e seus vasos, resultando em sangramento para o parênquima esplênico, formando um hematoma. Observar que esse hematoma não é agudo mas tem vários dias, porque o sangue coagulado está sendo degradado. O hematoma está contido pela cápsula esplênica.

(Cortesia de Dr. H.B. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

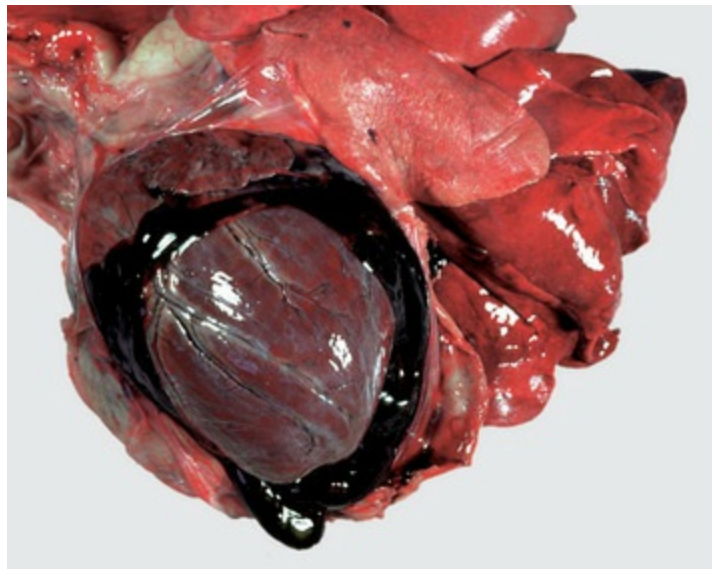



Fig. 2-23 Hemopericárdio, saco pericárdico, cão.

A hemorragia no saco pericárdico causou sua distensão. O hemopericárdio extenso pode interferir com a dilatação e a contração dos ventrículos, causando tamponamento cardíaco. O sangue coagulado e o não coagulado estão presentes no saco pericárdico.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

A significância da hemorragia depende principalmente da quantidade, taxa e

localização da perda de sangue. Na maioria dos casos, a perda de sangue ocorre localmente e é rapidamente interrompida pelos processos hemostáticos que selam o vaso danificado. Em casos mais severos, a perda de sangue continua até que a pressão no tecido local alcance a pressão intravascular e termine a hemorragia (tal como ocorre com a formação de hematoma). Quando esses mecanismos falham em parar a perda de sangue, uma hemorragia significativa pode ocorrer externa ou internamente para as cavidades do corpo. A perda rápida de quantidades substanciais de sangue, como ocorre em razão da lesão traumática de grande vaso, pode levar à hipovolemia, diminuição na perfusão tecidual e choque hipovolêmico (consulte discussão mais à frente neste capítulo). Em contraste, taxas lentas de perda de sangue podem ser total ou parcialmente compensadas por aumento na hematopoiese. Muitos casos de ulceração gástrica e hemorragia são caracterizados por taxas persistentes, mas lentas, de perda de sangue. Algumas hemorragias podem criar pressão que interfere com a função do tecido. Isso é mais significativo em órgãos vitais ou em tecidos com pouco espaço para expansão em resposta à pressão, como o cérebro e o coração.

Trombose

A trombose é caracterizada pela formação de um trombo inapropriado de fibrina e/ou plaquetas juntamente com outros elementos sanguíneos na parede de um vaso sanguíneo ou linfático ou no coração (trombose mural), ou livre na luz (tromboêmbolo). Os maiores determinantes da trombose são historicamente referidos como tríade de Virchow, incluindo o endotélio e os vasos sanguíneos (lesão vascular), fatores da coagulação e atividade plaquetária (coagulabilidade) e a dinâmica do fluxo sanguíneo (estase ou turbulência) (Fig. 2-24, Quadro 2-6).

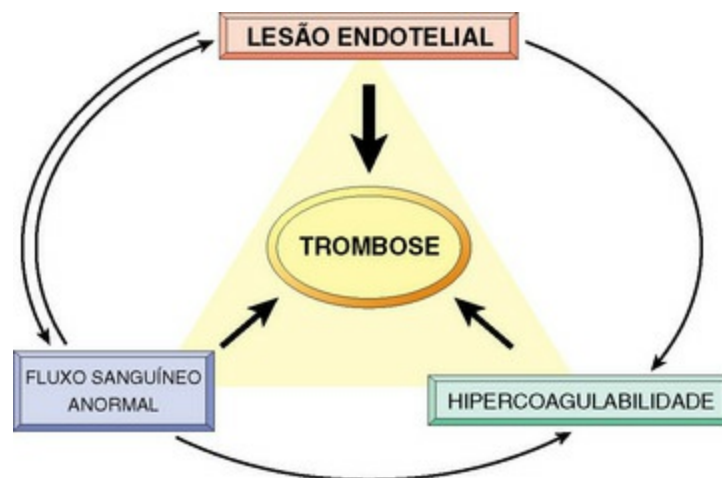



Fig. 2-24 Tríade de Virchow na trombose.

A integridade endotelial é o fator individual mais importante. Observar que a lesão às células

endoteliais pode afetar o fluxo sanguíneo local e/ou a coagulabilidade; o fluxo sanguíneo anormal (estase ou turbulência) pode sucessivamente causar injúria endotelial. Os elementos da tríade podem agir independentemente ou podem combinar para causar a formação de trombo.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Quadro 2-6 Causas da Trombose

Lesão endotelial

Vírus (p. ex., adenovírus canino 1, morbillivírus equino, herpesvírus e arterivírus, orbivírus ovino, vírus da peste bovina e suína)

Bactéria (p. ex., *Salmonella typhimurium, Mannheimia haemolytica, Erysipelothrix rhusiopathiae, Haemophilus somnus)*
Fungos (p. ex., *Aspergillus, Mucor, Absidia, Rhizopus)*
Parasitas nematódeos (p. ex., *Strongylus vulgaris* larvas, Dirofilária, *Spirocerca, Aelurostrongylus, angiostrongylosis*)
Vasculites imuno mediadas (p. ex., púrpura hemorrágica, peritonite infecciosa felina)
Toxinas (p. ex., endotoxina, *Claviceps)*
Deficiência de vitamina E/selênio (microangiopatia)
Extensão local de infecção (p. ex., abcessos hepáticos, metrites).
Coagulação intravascular disseminada (DIC)
Injeções intravenosas incorretas
Vasculopatia glomerular renal e cutânea do galgo.

Alterações no fluxo sanguíneo

Estase local ou fluxo reduzido (p. ex., dilatação gástrica e vólvulos, torção intestinal e vólvulos, varicocele, compressão externa do vaso)

Doenças cardíacas (p. ex., cardiomiopatia, hipertrofia cardíaca),
Aneurisma (p. ex., deficiência de cobre em porcos, *Strongylus vulgaris, Spirocerca lupi)*
Hipovolemia (p. ex., choque, diarreia e queimaduras)

Hipercoagulabilidade

Inflamação

Atividade plaquetária aumentada (p. ex., diabetes melito, síndrome nefrótica, neoplasia maligna, dirofilariose, uremia)
Ativação aumentada de fator da coagulação (p. ex., síndrome nefrótica, CID, neoplasia)
Deficiência de antitrombina III (p. ex., CID, doença hepática, amiloidose glomerular)
Anormalidades metabólicas (p. ex., hiperadrenocorticismo, hipotiroidismo)
Glomerulopatias

As alterações no endotélio são o fator mais importante na trombose, podendo resultar em produção aumentada de substâncias pró- coagulantes e produção reduzida

de substâncias anticoagulantes. A lesão endotelial e a exposição a fatores tissulares (TF) e componentes subendoteliais, como o colágeno e a fibronectina, são potentes estímulos para a agregação plaquetária e a coagulação. As causas da lesão são amplamente variadas em sua severidade e causa, e incluem trauma, vasculite causada por infecção ou reações imunológicas, doenças metabólicas, neoplasia e toxinas. Adicionalmente, a perda de propriedades anticoagulantes do endotélio normal, combinada com a liberação local de substâncias pró-coagulantes, pode resultar em formação de fibrina. As plaquetas também podem aderir ao endotélio intacto pela interação com proteoglicanas alteradas no glicocálix endotelial. A síntese reduzida de prostaciclina também aumenta a adesão de plaquetas ao endotélio.

O fluxo anormal de sangue aumenta o risco de trombose. O fluxo sanguíneo reduzido pode ocorrer sistemicamente com a falência cardíaca ou em uma região de congestão local causada por obstrução vascular ou dilatação vascular. O fluxo sanguíneo reduzido é mais importante em veias, onde a razão de fluxo lento favorece o acúmulo de fatores ativados da coagulação e o contato das plaquetas com o endotélio. A trombose venosa é comum em cavalos com oclusão das veias intestinais secundária à torção intestinal. A inatividade também pode levar à estase venosa e à trombose nos membros, um problema comum em humanos, mas não em animais. Câmaras cardíacas dilatadas (p. ex., cardiomiopatia dilatada) ou vasos dilatados (p. ex., aneurismas) também são áreas onde o fluxo sanguíneo reduzido predispõe à trombose.

O fluxo sanguíneo turbulento também aumenta o potencial para trombose. A turbulência rompe o fluxo sanguíneo laminar de tal forma que a fina camada de plasma que normalmente separa o endotélio dos elementos celulares, particularmente plaquetas, é rompida e as plaquetas interagem mais facilmente com o endotélio. Similarmente, a turbulência resulta em mistura do sangue, que fornece grande oportunidade para interações entre os fatores da coagulação. A turbulência também pode danificar fisicamente o endotélio, criando um forte estímulo para a adesão plaquetária e a coagulação. A turbulência, junto com um risco aumentado de trombose, é usualmente maior em áreas onde os vasos se ramificam, onde existe estreitamento da luz do vaso ou em locais de válvulas venosas ou linfáticas.

A coagulabilidade aumentada do sangue (hipercoagulabilidade) é outro fator que predispõe os pacientes à trombose. A hipercoagulabilidade usualmente reflete aumento ou diminuição na concentração de proteínas hemostáticas ativadas (p. ex., fatores da coagulação e inibidores da coagulação ou fibrinolíticos) causada pela ativação aumentada ou degradação diminuída dessas proteínas. Menos frequentemente, a alteração na função da proteína hemostática pode influenciar a coagulabilidade. A atividade da coagulação e das proteínas fibrinolíticas pode

aumentar em certas condições, como inflamação, estresse, cirurgia, neoplasia, gravidez e doença renal (p. ex., síndrome nefrótica). A inflamação é a causa mais comum de hipercoagulabilidade, resultando em uma variedade de alterações, tais como TF aumentado, reatividade de plaquetas aumentada, fibrinogênio aumentado, níveis aumentados de fosfatidilserina, PAI-1 aumentada e diminuição da trombomodulina. O aumento temporário no fibrinogênio também pode ocorrer com estresse e necrose do tecido. O fator I e o fator VIII são elevados por trauma, enfermidade aguda, cirurgia e pelo aumento no metabolismo que acompanha o hipertireoidismo. A deficiência da ATIII, o principal inibidor da trombina, ocorre com relativa frequência em cães com a síndrome nefrótica. Nessa síndrome, a ATIII é deprimida por causa de perda através do glomérulo danificado. Em cães afetados, existe incidência aumentada de trombose venosa e embolia pulmonar. Ativação plaquetária aumentada (p. ex., doença do verme cardíaco, síndrome nefrótica e neoplasia) também pode contribuir para a hipercoagulabilidade do sangue.

O surgimento de um trombo depende de sua causa inicial, localização e composição (proporção relativa de plaquetas, fibrina e eritrócitos). O trombo composto predominantemente de plaquetas e fibrina tende a ser pálido enquanto aqueles que contêm muitos eritrócitos são vermelhos. Os trombos cardíacos e arteriais são usualmente iniciados por dano endotelial. Esse dano fornece um local para a adesão firme das plaquetas e a subsequente incorporação de fibrina. O fluxo sanguíneo rápido nessas artérias e arteríolas inibe a incorporação passiva dos eritrócitos para dentro do trombo (Fig. 2-25). Os trombos cardíacos e arteriais são obtusos, firmemente aderidos à parede vascular e vermelho- acinzentados (trombos pálidos) (Fig. 2-26). O trombo pode ou não ocluir a luz do vaso, e trombos grandes tendem a ter caudas que se estendem no sentido do fluxo a partir do ponto de fixação ao endotélio. Trombos cardíacos e arteriais grandes frequentemente têm aparência laminada criada pelo rápido fluxo de sangue e caracterizado por camadas alternadas de plaquetas, intercaladas com fibrina misturada com eritrócitos e leucócitos (linhas de Zahn) (Fig. 2-27).

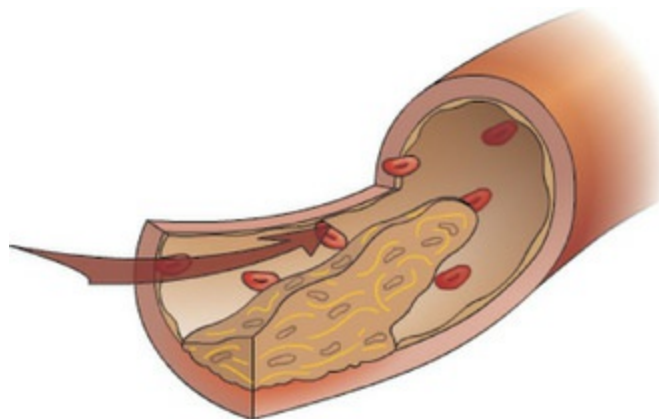



Fig. 2-25 Trombo (mural), artéria.

A formação do trombo é usualmente iniciada por dano endotelial, formando um local de fixação para o trombo. O crescimento do trombo é no sentido do fluxo, resultando em uma cauda que não é ligada à parede do vaso. Porções da cauda podem quebrar e formar o tromboembolismo.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

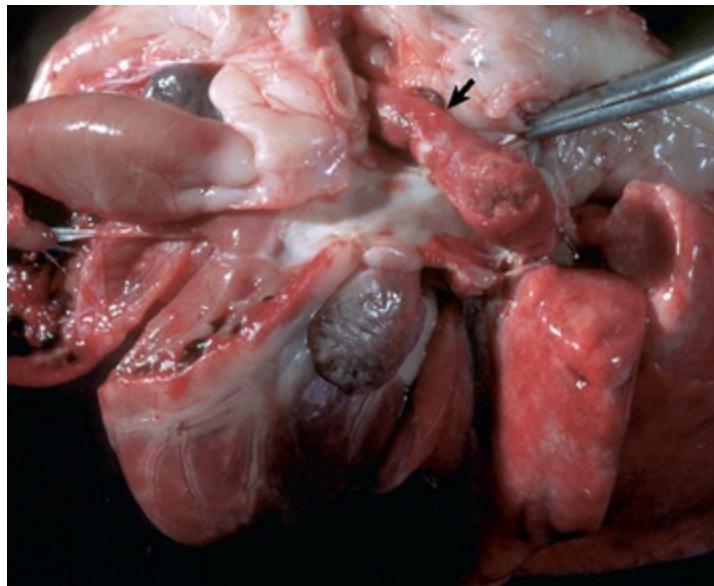



Fig. 2-26 Trombo arterial, artéria pulmonar, cão.

Os trombos arteriais são compostos primariamente por plaquetas e fibrina por causa do rápido fluxo do sangue, que tende a excluir os eritrócitos dos trombos; então eles são usualmente bege pálido a cinza *(seta)*.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

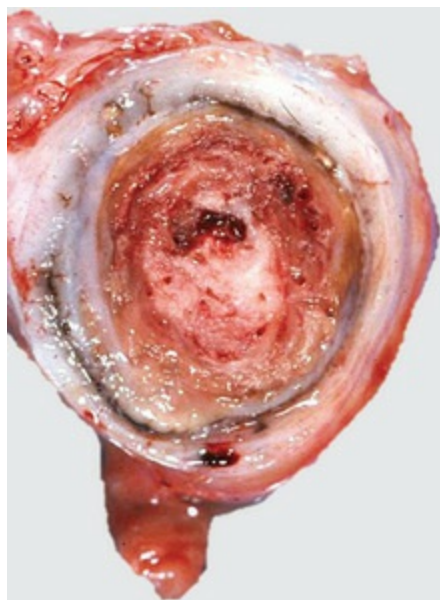



Fig. 2-27 Trombos arteriais, linhas de Zahn, artéria mesentérica cranial, cavalo.

O trombo de artéria grande e o cardíaco têm uma aparência laminada, caracterizada por camadas alternadas de plaquetas *(branco - cinza)* e fibrina *(branca)* entremeadas com eritrócitos e leucócitos (linhas de Zahn). Essas linhas são o resultado do fluxo sanguíneo rápido no coração e nas

artérias/arteríolas que facilitam o depósito da fibrina e plaquetas e a exclusão dos eritrócitos dos trombos. Esse cavalo tinha arterite verminosa (*Strongylus vulgaris* (quarto estágio larval) na artéria afetada.

(Cortesia de Dr. P.N. Nation, University of Alberta; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia).

A trombose venosa frequentemente ocorre em áreas de estase. Por causa do fluxo sanguíneo lento e da taxa reduzida de *clearance* dos fatores da coagulação nessas áreas, os eritrócitos são comumente incorporados em uma malha frouxa de fibrina e plaquetas (Fig. 2-28). Os trombos venosos são tipicamente gelatinosos, flexíveis, brilhantes e vermelho-escuros (trombos vermelhos) (Fig. 2-29). Eles são quase sempre oclusivos e moldados à luz do vaso, e frequentemente se estendem por uma considerável distância contra a corrente sanguínea a partir de seu ponto de origem. Comumente têm pontos de ligação na parede do vaso, mas frequentemente são frouxos e difíceis de discernir. Os trombos venosos são morfologicamente similares aos coágulos *post mortem* (Fig. 1-24). Comparados aos trombos venosos, os coágulos *post mortem* são mais flexíveis e não têm um ponto de ligação vascular. Em grandes vasos ou no coração, os eritrócitos podem se depositar na parte inferior do coágulo, formando uma camada superior amarelada (coágulo de "gordura de galinha") indicativa de formação *post mortem*. A presença ou ausência de lesões associadas é frequentemente o principal fator na distinção entre um trombo venoso *ante mortem* e um coágulo *post mortem*.

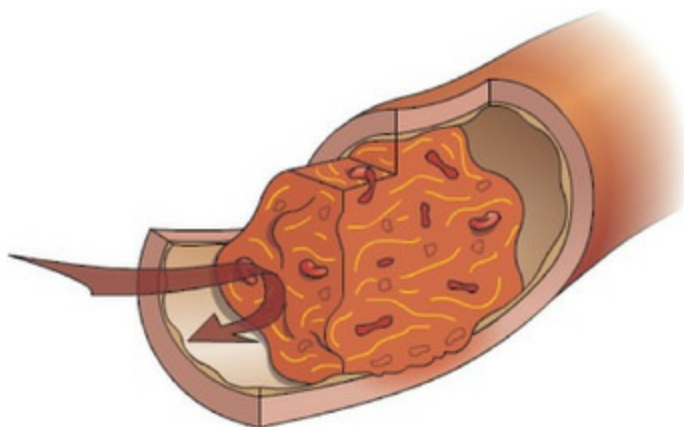



Fig. 2-28 Trombos venosos.

A formação dos trombos frequentemente ocorre em áreas de fluxo sanguíneo lento ou de estase. Os trombos venosos são vermelho-escuros e gelatinosos, resultantes do grande número de eritrócitos que estão frouxamente incorporados ao trombo por causa do fluxo sanguíneo lento. A maioria dos trombos venosos é oclusiva.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

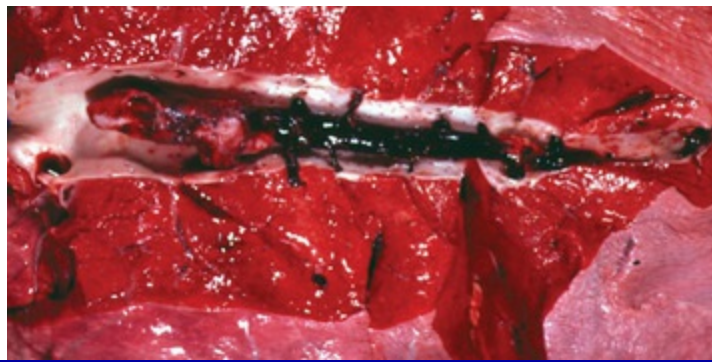



Fig. 2-29 Trombo venoso, veia pulmonar, pulmão, cavalo.

O trombo venoso se molda ao formato do lúmen da veia e cresce a favor do fluxo a partir do local de iniciação.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University, and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

O significado de um trombo é determinado pela sua localização e capacidade em interromper a perfusão em um tecido dependente. A interrupção da perfusão de um tecido é influenciada principalmente pelo tamanho do trombo, sua taxa de formação e o método de resolução ou reparo. Em geral, os trombos que se desenvolvem rapidamente são mais prejudiciais do que aqueles que se desenvolvem lentamente. Um trombo de desenvolvimento lento criará um progressivo estreitamento da luz do vaso, mas a taxa de desenvolvimento lento fornece oportunidade para o fluxo sanguíneo colateral aumentar na área afetada. Os trombos pequenos são usualmente menos danosos do que os trombos grandes. Os trombos pequenos são mais facilmente removidos pela trombólise com pouco dano residual ao vaso ou comprometimento do tecido. Em contraste, os grandes trombos obstruem substancialmente a luz do vaso até restringir o fluxo sanguíneo, frequentemente são oclusivos e menos facilmente dissolvidos pela trombólise (Fig. 2-30). Os trombos oclusivos bloqueiam o fluxo de sangue, quer seja para dentro (trombo arterial oclusivo), quer seja para fora (trombo venoso oclusivo) da área, e frequentemente resultam em isquemia (diminuição na oxigenação do tecido) ou infarto (necrose do tecido causada por falta de oxigênio).

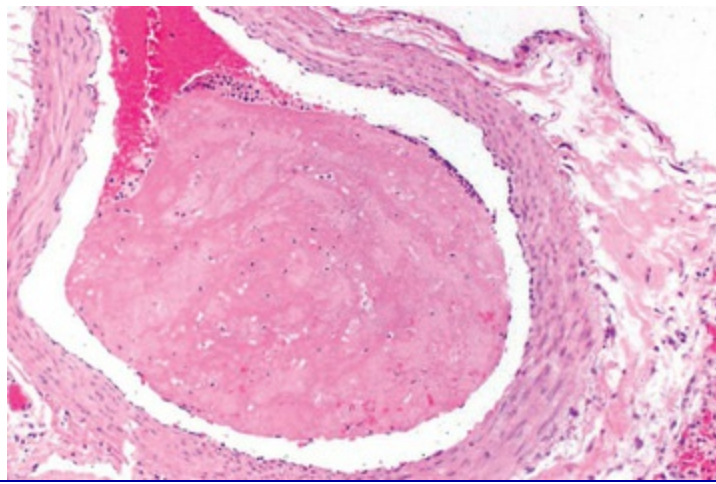



Fig. 2-30 Grande trombo, artéria pulmonar, vaca.

Grandes trombos são menos facilmente dissolvidos pela trombólise e, por esse motivo, cicatrizam por outros métodos. Esse trombo consiste em um grande coágulo de fibrina que sofreu pouca ou nenhuma resolução. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.A. Miller, College of Veterinary Medicine, University of Missouri; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Sob a maioria das circunstâncias e em seguida à remoção dos estímulos lesivos, a bem regulada cascata de eventos na trombose resulta no retorno à função normal do endotélio e colágeno subendotelial (Fig. 2-31, *A*). Entretanto, o fluxo sanguíneo através do vaso contendo um grande trombo crônico ou oclusivo pode mudar ao longo do tempo. O trombo fornece um estímulo constante para a adesão plaquetária e a coagulação, e assim a propagação do trombo pode resultar na diminuição progressiva e possível oclusão da luz do vaso. Um trombo também pode ser incorporado à parede do vaso por um processo similar àquele usado para substituir tecido irreversivelmente danificado. Os produtos das plaquetas agregadas estimulam a cicatrização permanente da área danificada através do recrutamento de fibroblastos para essa área. Os restos trombóticos são removidos pelos macrófagos, e o tecido de granulação e a fibrose subsequente (organização) ocorrem no local do trombo. Simultaneamente, existe um recrescimento do endotélio sobre a superfície da cicatriz. Embora exista uma oclusão permanente da luz do vaso, o recrescimento do endotélio sobre a cicatriz do trombo diminui o estímulo para a continuação da trombose (Fig. 2-31, *B*). Em alguns trombos grandes e oclusivos, esse processo de cicatrização pode ser acompanhado por invasão e crescimento de canais sanguíneos delimitados por endotélio nas áreas fibrosadas (recanalização) (Fig. 2-31, *C* e Fig. 2-32). Isso fornece rotas alternativas para o fluxo sanguíneo se restabelecer através ou em torno do trombo original. Embora o restabelecimento do fluxo sanguíneo aumente a perfusão tecidual, a oclusão vascular permanente, alterada e mais o fluxo sanguíneo turbulento no local de um trombo cicatrizado resultam em risco

aumentado de trombose subsequente nesse local.

A

B

C

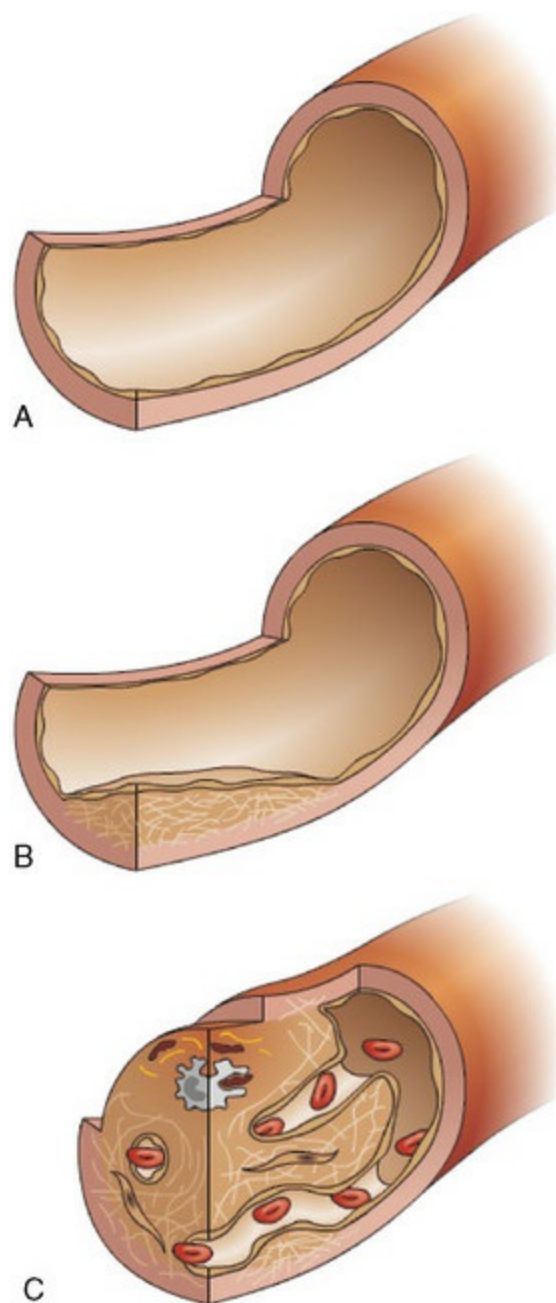



Fig. 2-31 Resolução do trombo.

A, Trombos pequenos são removidos pela trombólise e os vasos sanguíneos retornam para a estrutura e as funções normais. **B,** Trombos maiores, mais persistentes, são resolvidos através da remoção da obstrução trombótica por fagócitos com subsequente formação de tecido em granulação e fibrose com novo crescimento do endotélio acima da superfície para incorporar a área afetada à parede do vaso. **C,** No mural grande ou em trombos oclusivos, que não são removidos pela trombólise ou fagocitose dos resíduos trombóticos, o trombo é organizado pela invasão de fibroblastos e posteriormente pela formação de novos canais vasculares (recanalização), fornecendo rotas alternativas para o fluxo de sangue através e ao redor do local do trombo original.

*(**A, B,** e **C** cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)*

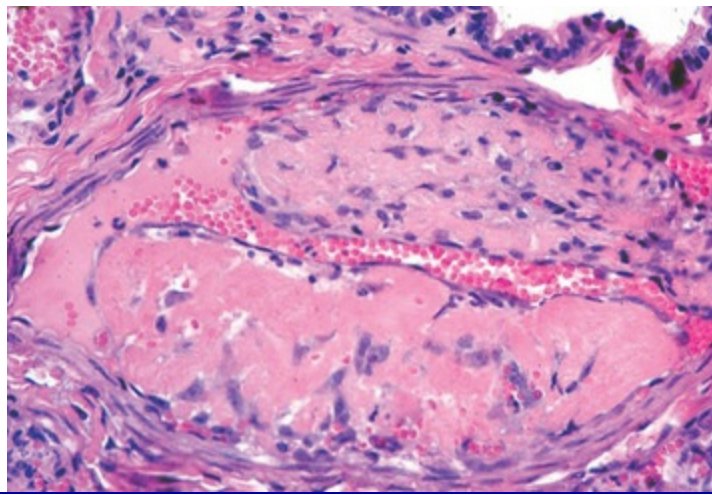



Fig. 2-32 Trombo mural oclusivo, recanalização, gato.

Nos grandes trombos oclusivos, o processo de cicatrização pode ocorrer por fibrose, invasão e crescimento dos canais vasculares rodeados por endotélio, através da área fibrosada (recanalização). Observar o canal vascular, horizontalmente no meio do trombo. Isso fornece rotas alternativas para o fluxo sanguíneo se restabelecer através ou em torno do trombo original. O estreitamento vascular permanente e alterado e o fluxo sanguíneo mais turbulento no local da cicatrização do trombo resultam em risco aumentado para uma trombose subsequente nesse mesmo local. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.C. Ward, College of Veterinary Medicine, University of Mississippi; and Noah ' s Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Em alguns casos, um trombo ou porções de um trombo podem se soltar e entrar na circulação como um êmbolo, um pedaço de material estranho flutuando livremente no sangue. O tromboembolismo (êmbolo derivado de fragmentos de um trombo) eventualmente vem a se alojar em um vaso de pequeno calibre em função de o diâmetro do vaso alcançar um tamanho que previne a passagem do êmbolo, um processo chamado de *embolização*. O tromboembolismo venoso tipicamente se aloja na circulação pulmonar, onde pode causar infartos pulmonares ou insuficiência cardíaca do lado direito. O tromboembolismo tipicamente se aloja dentro de uma pequena artéria abaixo do local do trombo, muitas vezes perto de locais de bifurcação vascular. O êmbolo arterial frequentemente resulta em infarto do tecido dependente dessa circulação, dependendo do tecido e da natureza de seu suprimento vascular. O tromboembolismo cardíaco usualmente se localiza na bifurcação de artérias ilíacas externas com uma porção do tromboêmbolo entrando em cada vaso ilíaco para formar um trombo em sela (Fig. 2-33).

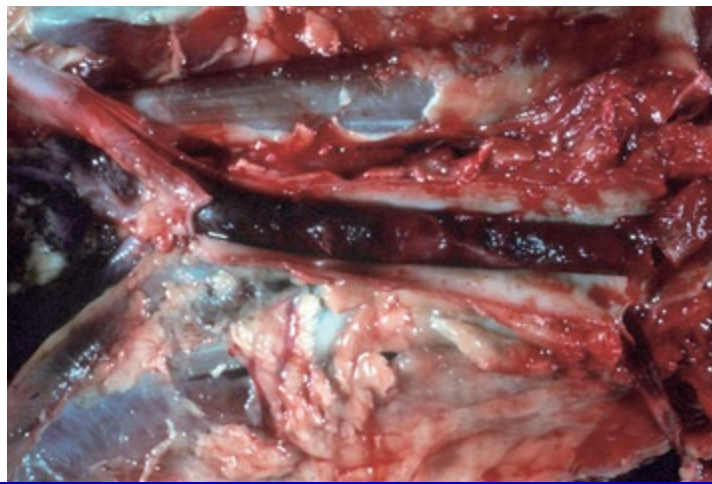



Fig. 2-33 Trombo sela, bifurcação ilíaca-aorta, gato.
O tromboembolismo cardíaco usualmente se aloja na bifurcação da aorta nas artérias ilíacas externas com uma porção do tromboêmbolo entrando em cada vaso ilíaco para formar o trombo em sela. O trombo em sela não está aderido à parede da aorta ou das artérias ilíacas e é facilmente removido na necropsia. O tromboêmbolo é composto por camadas de plaquetas e fibrina com um emaranhado de eritrócitos.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Os êmbolos também podem se originar de substâncias outras que não trombos. A gordura da medula óssea pode ser liberada na circulação após a fratura de um osso longo. A maioria dos êmbolos de gordura se localiza na circulação pulmonar. Os êmbolos fibrocartilaginosos consistem em porções de um disco intervertebral, que é liberado após a ruptura de um disco degenerado. Eles podem resultar em oclusão de vasos locais e, muitas vezes, causar infarto localizado na medula espinhal. Bactérias de lesões inflamatórias, como endocardite valvular vegetativa ou abscessos, podem entrar no sangue para formar êmbolos bacterianos. Quando eles se localizam dentro dos vasos, podem causar infarto e locais secundários de infecção. Os parasitas intravasculares, como o verme do coração (p. ex., *Dirofilaria)*, ou parasitas (p. ex., schistossomas), podem formar êmbolos parasitários. Os neoplasmas malignos que invadem um vaso resultam em formação de êmbolos neoplásicos compostos por células neoplásicas. Fontes menos comuns de êmbolos incluem células hematopoiéticas originadas da medula óssea, o fluido amniótico, eritrócitos aglutinados ou grupos de outras células, tais como os hepatócitos liberados após um trauma tecidual. Em qualquer um dos casos, a significância desses êmbolos é seu potencial de ocluir um vaso e impedir o fluxo sanguíneo para determinado tecido.

Uma manifestação grave da coagulação anormal é a CID. Ela é uma dis-homeostasia severa causada pela geração de excesso de trombina. Existem muitas causas, incluindo dano vascular difuso (p. ex., trauma, vasculite e queimadura), que resultam em exposição do sangue ao fator tecidual. A geração intravascular do TF pelas células endoteliais e monócitos também pode ocorrer em resposta à bacteremia,

outras infecções sistêmicas ou qualquer outro estímulo que ative a liberação de mediadores inflamatórios. O resultado é uma ativação induzida pelo TF da coagulação extrínseca para produzir trombina. A trombina causa a agregação plaquetária e a ativação dos fatores da coagulação V, VIII e I para formar fibrina, resultando em coágulos microvasculares disseminados. Em paralelo, os altos níveis de trombina estimulam a dissolução do coágulo pela ligação à trombomodulina para ativar a proteína C, através da conversão do plasminogênio em plasmina e pela ligação à ATIII para se tornar inativada. A natureza difusa da resposta da coagulação resulta em consumo desses e de outros fatores, resultando em hemorragia generalizada. Essa combinação de microtrombose com hemorragia rápida em sequência representa um dos mais profundos e dramáticos exemplos de dis-homeostasia em animais.

Fluxo sanguíneo normal, distribuição e perfusão

O coração fornece a pressão necessária para a distribuição do sangue. Os barorreceptores no seio carotídeo e no arco aórtico sinalizam para o centro de controle cardiovascular na medula para ocorrer um equilíbrio simpático e parassimpático nos sinais de manutenção da pressão sanguínea apropriada. Os receptores para volume atrial esquerdo e os osmorreceptores hipotalâmicos também ajudam a regular a pressão alterando o volume de água e o equilíbrio de sódio. A concentração de sódio é um importante contribuinte para o volume sanguíneo, a osmolalidade e a pressão, e é controlada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona. A secreção de ADH, pelo hipotálamo, em resposta a um déficit de água, aumenta a reabsorção tubular renal de água para ajudar na manutenção do volume sanguíneo.

A distribuição do sangue dentro do sistema circulatório é altamente variável. Os órgãos que alteram ou recondicionam o sangue (p. ex., pulmões, trato gastrointestinal, rins e fígado) recebem substancialmente um fluxo sanguíneo maior do que é necessário para suas necessidades metabólicas. O O_2 e o CO_2 são trocados nos pulmões, os nutrientes são obtidos a partir do trato gastrointestinal e processados pelo fígado, os restos do metabolismo são removidos e os eletrólitos são balanceados pelos rins, o calor é dissipado na pele e os hormônios regulatórios entram a partir dos tecidos endócrinos. Influências neurais e hormonais sistêmicas podem causar alterações generalizadas na distribuição de sangue. Os receptores β_2 dos vasos sanguíneos, mais abundantes em músculo cardíaco e esquelético, causam vasodilatação e aumentam o fluxo quando estimulados pela adrenalina. Em

contraste, os α-receptores vasculares, notadamente ausentes no cérebro, induzem vasoconstrição e fluxo reduzido na maioria dos órgãos após estimulação com a noradrenalina. Os controles locais intrínsecos alteram o diâmetro arteriolar para ajustar o fluxo de sangue ao tecido com base nas necessidades metabólicas do tecido. Estes controles locais geralmente se sobrepõem a quaisquer controles centrais para manter um fluxo sanguíneo adequado para dar suporte à função normal da célula. De resto, mais de 60% do volume de sangue circulante nas veias fornecem um estoque que pode ser rapidamente enviado de volta ao coração durante os períodos de aumento das necessidades teciduais. Em contraste, a maior parte do leito capilar está fechada em qualquer dado momento; o fluxo sanguíneo atravessa somente 10% dos capilares totais em um músculo esquelético em repouso. A orquestração da pressão central, composição do sangue e distribuição sanguínea é crítica para suprir as necessidades nas variações de perfusão de todas as células do corpo, apesar das constantes alterações nas condições.

Alterações no fluxo sanguíneo e na perfusão

Fluxo sanguíneo aumentado

A hiperemia é um ingurgitamento ativo dos leitos vasculares com um fluxo de saída normal ou diminuído. Isso ocorre por causa da atividade metabólica aumentada dos tecidos, que resulta em aumento localizado das concentrações de CO_2, ácido e outros metabólitos. Isso causa um estímulo local para a vasodilatação e um aumento do fluxo (hiperemia). A hiperemia pode ocorrer como um mecanismo fisiológico na pele para dissipar o calor. Ela também ocorre em função da necessidade aumentada, tal como o fluxo sanguíneo aumentado para o trato gastrointestinal após uma refeição. A hiperemia também é uma das primeiras mudanças vasculares que ocorrem em resposta a um estímulo inflamatório (Fig. 2-34). Reflexos neurogênicos e liberação de substâncias vasoativas, tais como histamina e prostaglandinas, mediarão as mudanças para promover a distribuição dos mediadores inflamatórios para o local. Os tecidos com vasos hiperêmicos são vermelho-brilhantes e quentes, e têm um ingurgitamento das arteríolas e capilares.

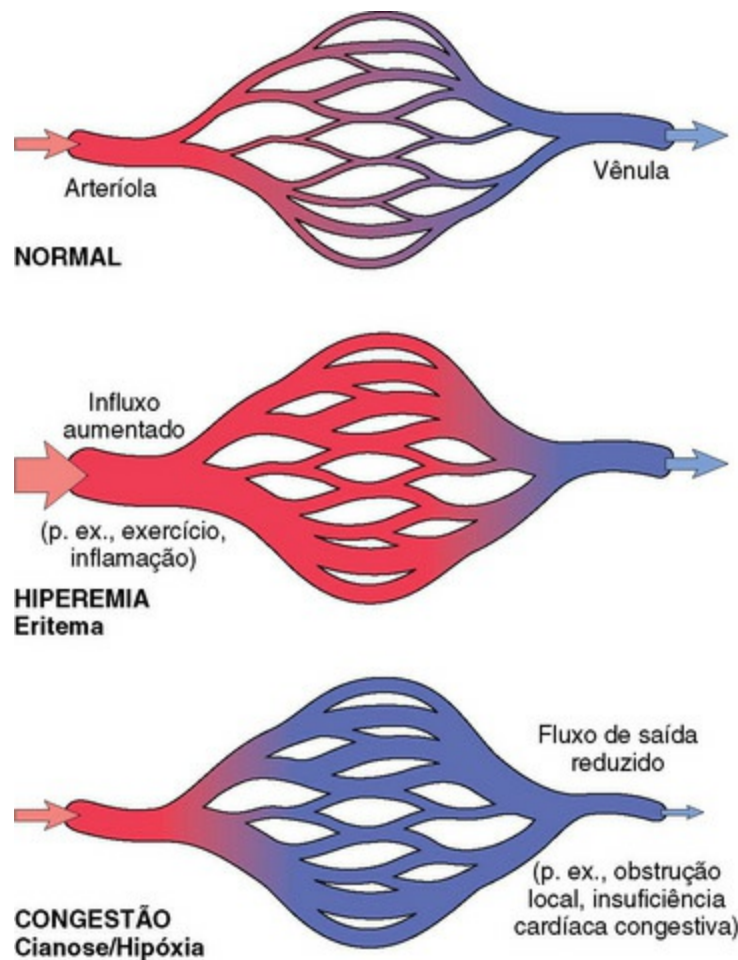



Fig. 2-34 Hiperemia *versus* congestão.

Em ambos os casos existem volume e pressão do sangue aumentados em um dado tecido com dilatação capilar associada e um potencial para extravasamento de fluido. Na hiperemia há um fluxo de entrada aumentado levando a ingurgitamento com o sangue oxigenado. Na congestão, a saída de sangue diminuída leva a aumento do leito vascular com sangue venoso desoxigenado, resultando em cianose.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

Fluxo sanguíneo diminuído

A congestão é o ingurgitamento passivo do leito vascular, geralmente causado por uma diminuição no fluxo de saída com um fluxo de entrada de sangue normal ou aumentado (Fig. 2-34). A congestão passiva pode ocorrer agudamente (congestão passiva aguda) ou cronicamente (congestão passiva crônica). A congestão passiva aguda pode ocorrer no fígado e nos pulmões em resposta à insuficiência cardíaca aguda (Fig. 2-35), após a eutanásia ou em órgãos onde o relaxamento do músculo liso causado pela anestesia/eutanásia com barbitúricos resulta em dilatação da vasculatura e dos sinusoides vasculares, tal como no baço. A maioria das congestões passivas é reconhecida clinicamente como congestão passiva crônica. Ela pode ocorrer localmente por causa de obstrução do fluxo venoso de saída causado por uma massa neoplásica ou inflamatória, por deslocamento de um órgão ou fibrose

resultante de uma lesão cicatrizada. A congestão passiva generalizada ocorre por causa da redução na passagem do sangue através do coração ou dos pulmões. Isso é mais frequentemente causado pela insuficiência cardíaca ou condições (p. ex., fibrose pulmonar) que inibem o fluxo de sangue através dos pulmões. A insuficiência do lado direito do coração causa congestão da veia porta e hepática (Fig. 2-36). A insuficiência do lado esquerdo do coração resulta em congestão pulmonar (Fig. 2-37). Cronicamente, pode haver fibrose causada pela hipóxia e lesão celular que acompanha a congestão (p. ex., congestão hepática crônica). Os tecidos com congestão são de cor vermelho-escura, inchados (edema) e mais frios do que o normal. A microvasculatura é cheia de sangue e frequentemente existe edema e, às vezes, hemorragia causada por diapedese nas regiões vizinhas.

Fig. 2-35 Congestão passiva aguda, fígado, cão.

O fígado está dilatado e vermelho-escuro. A congestão aguda passiva ocorre no sistema vascular e é órgão-dependente (coração, pulmões, sistema porta) quando ocorre uma interrupção repentina do retorno do sangue para o coração, como ocorre na insuficiência cardíaca resultante de arritmias e após a eutanásia.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

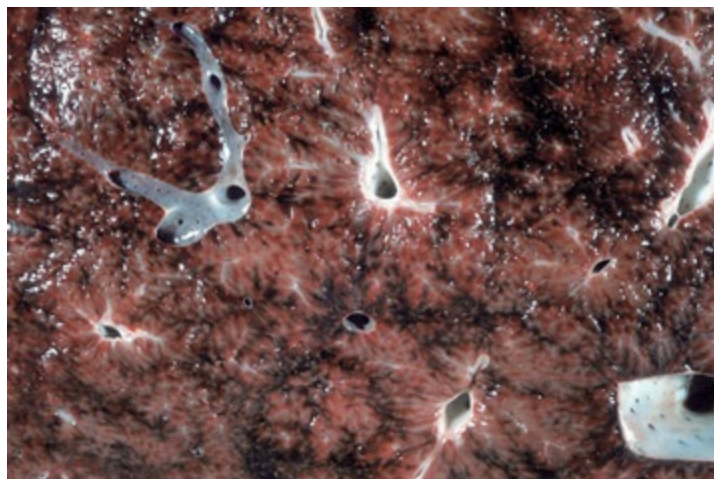



Fig. 2-36 Congestão passiva crônica (fígado de noz moscada), fígado, superfície de corte, cão.

Uma superfície de corte tem um padrão repetitivo de vermelho mosqueado de castanho (um padrão lobular acentuado). A congestão passiva crônica leva à hipóxia persistente nas áreas centrolobulares, atrofia, degeneração e/ou eventualmente necrose dos hepatócitos centrolobulares. As áreas vermelhas são veias centrais dilatadas e áreas adjacentes da dilatação sinusoidal e congestão em decorrência da necrose hepática centrolobular. As áreas castanhas são normais, parênquima não congesto.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Fig. 2-37 Congestão passiva crônica, pulmão, cão.

Os pulmões são moderadamente firmes e amarelo-amarronzados por causa dos macrófagos alveolares contendo hemossiderina. Os mediadores inflamatórios produzidos por esses macrófagos também induzem fibroplasia e, assim, em longo prazo há formação extensa de colágeno intersticial. Esse colágeno é a razão para os pulmões falharem e entrarem em colapso em seguida à perda da pressão negativa na cavidade pleural quando o diafragma sofre incisão na necropsia.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Perfusão tecidual diminuída

O fluxo sanguíneo reduzido para uma área é usualmente causado por obstrução local de um vaso, congestão local ou diminuição no rendimento cardíaco. A obstrução local resulta em redução do fluxo sanguíneo para uma área ou fluxo sanguíneo inadequado para fora de uma área. A isquemia ocorre quando a perfusão de um tecido em uma área afetada se torna inadequada para suprir as necessidades metabólicas do tecido. A isquemia causada por doença arterial é mais comumente devida a bloqueio luminal incompleto causado por trombo ou por êmbolo. O resultado é uma diminuição do fluxo de sangue oxigenado para a área. A vasoconstrição arteriolar, se prolongada, também pode resultar em isquemia. A isquemia devida à lesão venosa pode ser

causada por obstrução intraluminal, tal como um trombo venoso. Entretanto, a pressão externa que oclui a veia, tal como uma massa inflamatória ou neoplásica, é uma causa comum.

A obstrução venosa causa congestão caracterizada pela diminuição na velocidade e estagnação do fluxo sanguíneo, com perda da oxigenação tecidual, aumento na pressão hidrostática local e perda de fluido para o interstício (edema). A pressão intersticial aumentada pode inibir parcialmente a entrada de sangue arterial na área, agravando o problema. Os capilares também podem ficar ocluídos pelos trombos ou pressão externa. A severidade da isquemia é determinada pela anatomia vascular local e pelo grau de anastomoses e circulação colateral, número de vasos da microcirculação, grau de resistência da arteríola que abastece os capilares, extensão da perfusão diminuída, taxa na qual a oclusão ocorreu e necessidades metabólicas do tecido. A isquemia pode ser tolerada em diferentes níveis por diferentes tecidos. O cérebro e o coração são mais suscetíveis por causa da grande necessidade de O_2 e nutrientes combinados com uma circulação colateral pobre. Em contraste, órgãos que recondicionam o sangue (p. ex., pulmões, trato gastrointestinal, rins e pele) podem tolerar substancial redução no fluxo porque eles ainda recebem mais sangue do que o necessário para suas necessidades metabólicas. Outros tecidos recebem sangue com base nas suas necessidades imediatas (p. ex., músculo esquelético durante uma atividade física). A rápida e completa oclusão que afeta grandes áreas de tecido é geralmente mais severa porque a circulação colateral pode não ser capaz de restabelecer rapidamente o fluxo para certas áreas a tempo de prevenir danos ao tecido.

Em tecidos onde existe grande retorno sanguíneo após breve isquemia, tecido frequentemente retorna ao normal. O ATP do tecido isquêmico é degradado à adenosina, um potente vasodilatador que alivia a isquemia e permite o recomeço na produção de ATP. Entretanto, após isquemia prolongada o retorno do fluxo sanguíneo pode resultar em uma variedade de efeitos deletérios. O refluxo resulta em perda de fluido para o interstício, provocando aumento na pressão tecidual, que compromete as veias e inibe o retorno venoso local. Os capilares congestos têm hemorragia, TF é liberado e os vasos se ocluem pelos trombos. Nas células isquêmicas, um dos produtos da quebra do ATP é a hipoxantina. Na ausência de oxigênio, ela não está reativa. Entretanto, no retorno do oxigênio a xantina oxidase converte a hipoxantina em uratos, peróxido de hidrogênio e ânions superóxido. A reação subsequente do superóxido resulta em formação adicional de espécies reativas de oxigênio, tais como radicais hidroxila. Coletivamente, essas espécies de radicais livres de oxigênio formados durante a reperfusão podem causar danos adicionais àqueles causados pela isquemia e pela depleção de energia da célula

O infarto é uma área local de isquemia pré-aguda que sofre necrose coagulativa. O infarto é causado pelos mesmos eventos que resultam em isquemia, e é mais comumente secundário à trombose ou ao tromboembolismo. As características de um infarto são variáveis e fundamentadas no tipo e no tamanho do vaso que sofreu a oclusão (artéria ou veia), na duração da oclusão, no tecido onde ele ocorreu e na perfusão anterior e na vitalidade do tecido. Um bloqueio arterial completo usualmente resulta em infarto imediato (Fig. 2-38). Em contraste, quando uma obstrução venosa ocorre, tal como a oriunda de torção ou deslocamento do intestino, existe congestão extensa e edema no intestino afetado que precede e promove o infarto. Doenças concorrentes, redução na função cardiovascular, anemia ou diminuição na vitalidade tecidual aumentarão a probabilidade de áreas localizadas de isquemia progredirem para infarto. Em tecidos com aporte sanguíneo único e poucas anastomoses (p. ex., cérebro, coração, rins e baço), a oclusão de qualquer vaso grande e próximo resulta em infarto do tecido (Fig. 2-39). Em tecidos com suplemento sanguíneo paralelo que têm numerosas anastomoses (p. ex., músculo esquelético e trato gastrointestinal) a oclusão é menos séria, a não ser que ocorra em um grande vaso. Os tecidos com aporte sanguíneo duplo (p. ex., fígado e pulmões) normalmente não são suscetíveis ao infarto, a não ser que uma doença concomitante esteja presente e comprometa a oferta de sangue total.

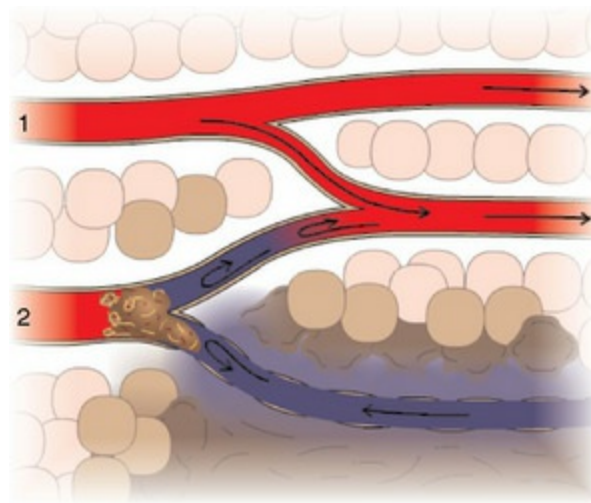



Fig. 2-38 Infarto em função da obstrução arterial.

A obstrução arterial resulta em perda do fluxo sanguíneo para o tecido abaixo do fluxo, resultando em necrose coagulativa abrupta. A quantidade de necrose é dependente de fatores como o tipo e a saúde anterior do tecido afetado, sua taxa metabólica (neurônios *versus* miócitos e fibroblastos) e quantidade de circulação colateral ou suprimento alternativo de sangue. *1,* Fluxo arterial normal; *2,* fluxo arterial obstruído por um trombo arterial.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Fig. 2-39 Infarto hemorrágico agudo, rim, cão.

Há uma área hemorrágica de necrose cortical em forma de cunha. A superfície capsular da saliência infartada acima do rim normal adjacente indica inchaço celular agudo e hemorragia.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

A maioria dos infartos é vermelho-escura logo após sua ocorrência por causa da hemorragia dos vasos lesionados na área infartada e em decorrência do fluxo sanguíneo de retorno dos vasos vizinhos para dentro da área (Fig. 2-39). Quando as células sofrem necrose, ocorre inchaço da área afetada, que pode forçar o sangue para fora da região infartada, dando a ela uma aparência pálida (Fig. 2-40). Adicionalmente, a hemólise dos eritrócitos e a degradação e a difusão da hemoglobina dão ao infarto uma aparência progressivamente pálida. Essa mudança na cor pode ocorrer dentro de 1 a 5 dias, dependendo do tecido e da extensão do infarto. Certos tipos de tecido que têm consistência frouxa (esponjosa), tais como os pulmões e o baço do tipo de armazenamento (p. ex., cães e suínos), usualmente permanecem vermelhos porque as áreas intersticiais são expansíveis e a pressão induzida pela necrose não se estabelece para forçar o sangue para fora das regiões infartadas (Figs. 2-41 e 2-42). Tecidos parenquimais com interstício menos expansível (p. ex., rim) geralmente se tornam pálidos com o passar do tempo por causa da pressão que força o sangue para fora da área necrótica. A inflamação ocorre na periferia do tecido morto, de tal forma que os leucócitos, seguidos dos macrófagos, entram na área para limpar os restos necróticos, e subsequentemente ocorre a neovascularização e a granulação para substituir a região necrótica com tecido fibroso. Esse processo pode ocorrer por um período de semanas ou meses, dependendo da extensão do dano. Em contraste com a necrose coagulativa causada pelo infarto na maioria dos tecidos, o infarto no cérebro e no tecido nervoso é caracterizado pela necrose liquefativa. Em seguida, existe a remoção do tecido danificado pelas células da glia e produção astrocítica de fibras gliais (astrogliose) para a reposição da área afetada.

Fig. 2-40 Infartos pálidos agudos, rim, coelho.

Infarto múltiplo, branco-pálido a amarelado, com formato piramidal, se estendendo do córtex renal até a medula. A saliência dos infartos acima da superfície capsular *(topo, centro)* é indicativa de tumefação celular aguda. As áreas brilhantes à direita são reflexos das lâmpadas fotográficas.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee).

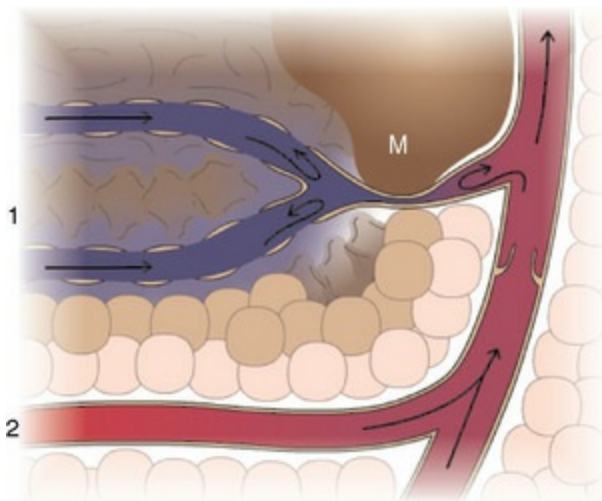



Fig. 2-41 Infarto em função da obstrução venosa.

A obstrução venosa resulta em estagnação do fluxo sanguíneo e redução ou perda de retorno venoso. Existe isquemia progressiva e, finalmente, necrose coagulativa do tecido acima do fluxo no local da obstrução do vaso. A quantidade de necrose é dependente de fatores como tipo e saúde inicial do tecido afetado, taxa metabólica e quantidade de circulação colateral ou fornecimento alternativo de sangue. *1,* Retorno venoso para uma veia maior (observar a válvula) obstruída por uma massa (M); *2,* retorno venoso normal para uma veia maior.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Fig. 2-42 Infarto venoso, pequeno vólvulo intestinal, porco.
Observar as alças do intestino delgado intensamente congestionadas, causando infarto venoso inicial. As veias foram comprimidas pelo vólvulo que comprimiu as veias, mas não as artérias, impedindo então o retorno venoso. Se o vólvulo tivesse girado mais à frente, ele poderia também ter comprimido as artérias.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Choque

O choque (colapso cardiovascular) é uma dis-homeostasia circulatória associada à perda de volume sanguíneo circulante, redução no rendimento cardíaco e/ou resistência vascular periférica inapropriada. Embora as causas possam ser diversas (p. ex., hemorragia severa ou diarreia, queimaduras, trauma tecidual, endotoxemia), os eventos subjacentes do choque são similares. A hipotensão resulta em perfusão tecidual prejudicada, hipóxia celular e uma mudança para o metabolismo anaeróbico pelas células, degeneração e morte celular (Fig. 2-43). Embora os efeitos celulares da hipoperfusão sejam inicialmente reversíveis, a persistência do choque resulta em lesão celular e tecidual irreversível. O choque é rapidamente progressivo e ameaçador à vida quando respostas compensatórias são inadequadas. O choque pode ser classificado em três tipos diferentes, com base nos problemas subjacentes fundamentais: (1) cardiogênico, (2) hipovolêmico e (3) má distribuição sanguínea. O choque atribuído à má distribuição pode ainda ser dividido em choque séptico, choque anafilático e choque neurogênico.

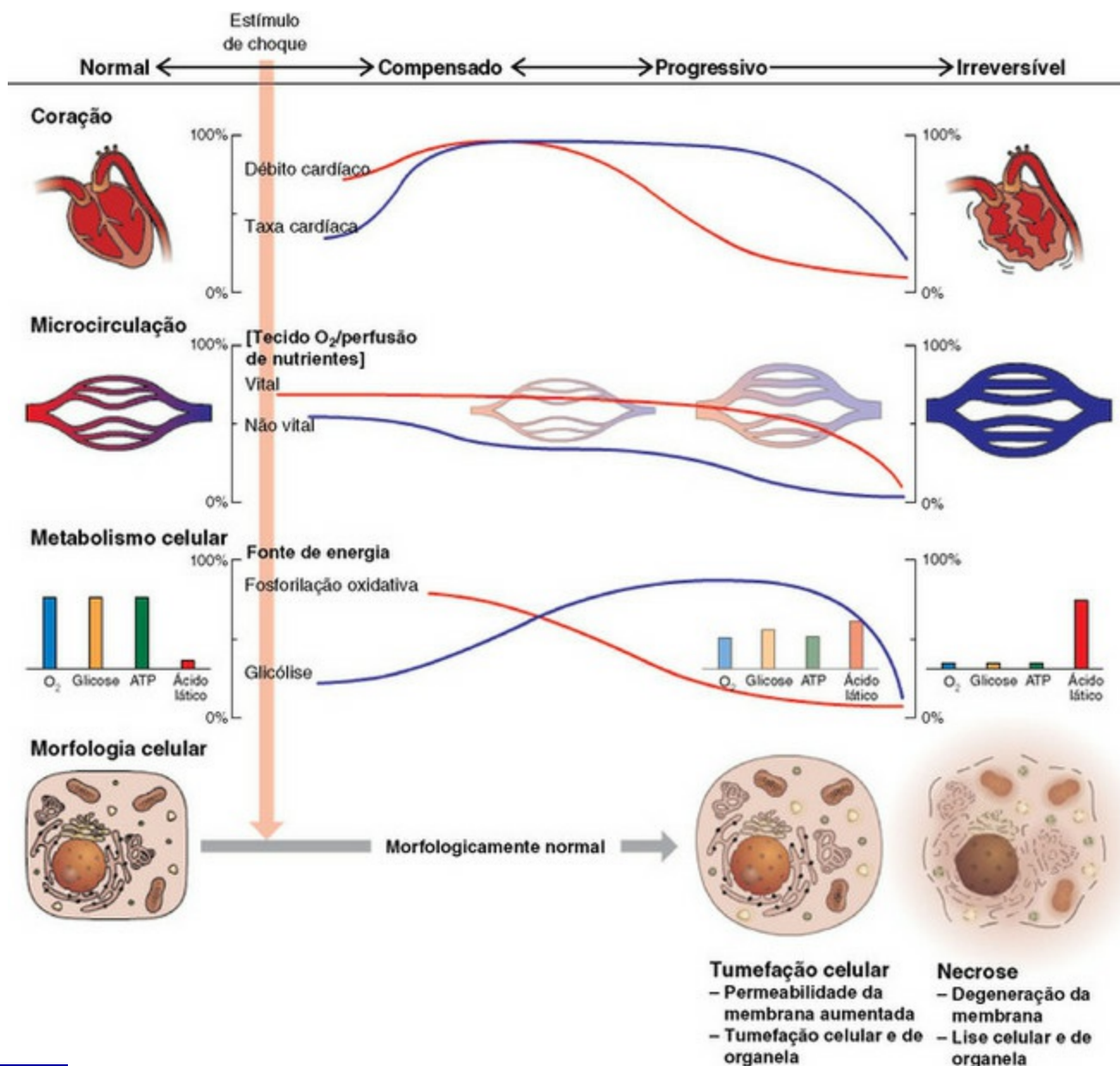



Fig. 2-43 Choque.

No choque hipovolêmico ocorre compensação inicial caracterizada pelo aumento no ritmo e rendimento cardíaco, vasoconstrição dos leitos vasculares não essenciais e predominantemente metabolismo oxidativo pelas células morfologicamente normais. Com a progressão, o rendimento cardíaco declina à medida que a vasodilatação periférica ocorre e o metabolismo celular muda para glicólise com mudanças morfológicas progressivas deteriorativas nas células.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier and L. Schooley, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Choque cardiogênico

O choque cardiogênico resulta da falência do coração em bombear adequadamente o sangue. A insuficiência cardíaca pode ocorrer em função do infarto do miocárdio, taquicardia ventricular, fibrilação ou outras arritmias, cardiomiopatia dilatada ou hipertrófica, obstrução do fluxo sanguíneo do coração (p. ex., embolismo pulmonar e estenose pulmonar ou aórtica) ou outras disfunções cardíacas. Em todos os casos

ocorre um decréscimo na queda do volume e no rendimento cardíaco. Os principais mecanismos compensatórios (p. ex., estimulação simpática do coração) que aumentam a contratilidade cardíaca, o volume circulante, o rendimento cardíaco total e a taxa cardíaca têm sucesso variável, dependendo da natureza do dano cardíaco e da capacidade do coração danificado em responder. Uma compensação malsucedida leva à estagnação do sangue e à hipoperfusão tecidual progressiva.

Choque hipovolêmico

O choque hipovolêmico surge de uma redução no volume sanguíneo circulante como resultado da perda de sangue causada por hemorragia ou em consequência da perda de fluido secundária a vômito, diarreia ou queimadura. O volume sanguíneo circulante reduzido leva à redução na pressão vascular e à hipoperfusão tecidual. Mecanismos compensatórios imediatos (p. ex., vasoconstrição periférica e movimento de fluido para o plasma) agem para aumentar a pressão vascular e manter o fluxo de sangue para tecidos críticos, tais como coração, cérebro e rins. A pressão aumentada fornece força adequada pela qual os mecanismos locais podem aumentar o fluxo sanguíneo com base em suas necessidades. Quando o insulto é brando, a compensação é geralmente um sucesso e o animal retorna para a homeostasia. Pode ocorrer uma perda de cerca de 10% de volume sanguíneo sem diminuição na pressão do sangue ou no rendimento cardíaco. Entretanto, caso sejam perdidos volumes maiores a pressão e a perfusão adequadas podem não ser mantidas e ocorrerá fluxo sanguíneo insuficiente para atingir as necessidades dos tecidos. Quando a perda de sangue se aproxima de 35%-45%, a pressão sanguínea e o rendimento cardíaco podem cair drasticamente.

Má distribuição sanguínea

A má distribuição sanguínea é caracterizada por resistência vascular periférica reduzida e acúmulo de sangue nos tecidos periféricos. Isso é causado por vasodilatação neural ou induzida por citocina, que pode resultar de situações como trauma, estresse emocional, hipersensibilidade sistêmica a alérgenos ou endotoxemia. A vasodilatação sistêmica resulta em aumento drástico na área microvascular e, embora o volume sanguíneo seja normal, o volume sanguíneo efetivo em circulação é diminuído. A não ser que mecanismos compensatórios possam sobrepujar o estímulo para a vasodilatação, há acúmulo e estagnação do sangue com subsequente hipoperfusão do tecido. Os três principais tipos de choque ocasionados pela má distribuição de sangue são o anafilático, o neurogênico e o choque séptico.

O choque anafilático é uma hipersensibilidade do tipo I generalizada. As causas comuns incluem exposição a insetos ou alérgenos de plantas, fármacos ou vacinas. A interação de uma substância estimulante com a imunoglobulina E ligada aos mastócitos resulta em degranulação generalizada dos mastócitos e liberação de histamina e outros mediadores vasoativos. Subsequentemente, ocorre vasodilatação sistêmica e aumento na permeabilidade vascular, causando hipotensão e hipoperfusão tecidual.

O choque neurogênico pode ser induzido por trauma, particularmente trauma ao sistema nervoso, eletrocussão, como por um relâmpago, medo ou estresse emocional. Em contraste com o choque anafilático e endotóxico, a liberação de citocinas não é um fator principal na vasodilatação periférica inicial. Em vez disso, ocorre uma descarga autonômica que resulta em vasodilatação periférica, seguida por acúmulo de sangue venoso e hipoperfusão.

O choque séptico é o tipo mais comum de choque associado à má distribuição de sangue. No choque séptico a vasodilatação periférica é causada por componentes de bactérias ou fungos que induzem a liberação de quantidade excessiva de mediadores vasculares e inflamatórios. A causa mais comum de choque séptico é a endotoxina, um complexo de lipopolissacarídeo (LPS) dentro da parede da célula de bactérias gram-negativas. Menos frequentemente, peptidoglicanos e ácidos lipoteicoicos de organismos gram-positivos iniciam o choque. A liberação de LPS das bactérias em degeneração é um potente estímulo para muitas das respostas do hospedeiro induzidas por agentes infecciosos. Muitas vezes, o LPS alcança a entrada da microbiota do intestino, entrando na circulação do sistema reticuloendotelial e se acumulando, então, no fígado, baço, alvéolos e leucócitos. O LPS ativa células (principalmente endotelial e leucócitos) através de uma série de reações envolvendo a proteína ligante de LPS (uma proteína de fase aguda), o CD14 (uma proteína de membrana celular e proteína plasmática solúvel) e o receptor 4 do tipo toll (TLR4, uma proteína transdutora de sinal). A ativação endotelial pelo LPS inibe a produção de substâncias anticoagulantes (p. ex., TFPI e trombomodulina). A ativação dos monócitos e macrófagos pelo LPS induz a liberação direta ou indireta de TNF e IL-1 e outras citocinas (p. ex., IL-6, IL-8, quimiocinas). O LPS ativa diretamente o fator XII para iniciar a coagulação intrínseca e outras vias relacionadas ao fator XIIa (cininas, fibrinólise, complemento). O LPS também pode ativar diretamente a via da cascata do complemento para gerar as anafilatoxinas C3a e C5a. Embora esses eventos sejam importantes no aumento da resposta inflamatória para controlar infecções localizadas associadas a concentrações relativamente baixas de LPS, eles podem ser deletérios se a resposta se tornar mais pronunciada. Isso pode ocorrer com uma esmagadora infecção por bactérias (gerando grandes concentrações de LPS) ou

quando a isquemia intestinal prolongada, em decorrência de outros tipos de choque, resulta em quebra da integridade da mucosa e vazamento de bactérias e toxinas para o sangue. Essas concentrações mais altas de LPS induzem cada vez mais a produção de TNF, IL-1 e outras citocinas, e os efeitos secundários dessas citocinas se tornam mais proeminentes. TNF e IL-1 induzem a expressão de TF e ativação endotelial da coagulação extrínseca e aumentam a expressão de moléculas de adesão de leucócitos endoteliais. A IL-1 também estimula a liberação do fator de ativação de plaquetas (PAF) e PAI para aumentar a agregação plaquetária e a coagulação. A liberação de PAF dos leucócitos, plaquetas e endotélio pode causar agregação plaquetária e trombose, aumento na permeabilidade vascular e, de modo similar a TNF e IL-1, estimulação da produção dos metabólitos do ácido araquidônico (particularmente prostaciclina [PGI_2] e tromboxano). O TNF e a IL-1 induzem a produção de óxido nítrico, que também contribui para a vasodilatação e a hipotensão. Os neutrófilos se tornam ativados pelo TNF e IL-1 para aumentar sua adesão ao endotélio, que em seguida interfere com o fluxo sanguíneo através da microvasculatura. O resultado final da ativação dessa miríade de alterações vasculares, pró-inflamatórias e pró-coagulantes é vasodilatação sistêmica profunda, hipotensão e hipoperfusão tecidual, características do choque séptico.

Estágios e progressão do choque

Independentemente da causa subjacente, o choque geralmente progride através de três estágios diferentes: (1) um estágio não progressivo, (2) um estágio progressivo e (3) um estágio irreversível.

O choque não progressivo é caracterizado por mecanismos compensatórios que se opõem ao reduzido volume sanguíneo circulante funcional e pressão vascular diminuída. Os barorreceptores respondem à pressão diminuída pelo aumento do rendimento nervoso simpático medular e liberação de adrenalina/noradrenalina, que aumentam o rendimento cardíaco e causam vasoconstrição arteriolar (resistência periférica aumentada) na maioria dos tecidos na tentativa de subir a pressão vascular.

Notáveis exceções são os tecidos críticos, tais como o coração, o cérebro e os rins, para onde o fluxo sanguíneo é preservado. Os receptores de volume atrial esquerdo e os osmorreceptores hipotalâmicos ajudam a regular a pressão pela alteração do equilíbrio de água e sódio. A redução no volume plasmático estimula a liberação do ADH, e a retenção de água ativa a produção de angiotensina II pelo sistema renina-angiotensina para resultar na liberação de aldosterona e na retenção de sódio. O ADH e a angiotensina II também são vasoconstritores e ajudam contribuindo para

aumentar a resistência periférica. A vasoconstrição também resulta da liberação endotelial de endotelina, frio, aumento de O_2 ou redução de CO_2. A redução na pressão microvascular resulta em mudança no movimento de fluido do interstício para o plasma e também no aumento do volume de sangue. Os resultados dessas e de outras respostas são aumento na taxa cardíaca e rendimento cardíaco, assim como aumento na pressão vascular. Isso fornece uma força direcionada adequada, da qual os mecanismos locais podem se aproximar para aumentar o fluxo sanguíneo com base em suas necessidades. Quando o insulto é brando, a compensação é geralmente um sucesso e o animal retorna para a homeostasia.

No caso de hipovolemia severa ou prolongada ou dano cardíaco que iniba a capacidade do coração de aumentar seu rendimento, os mecanismos compensatórios são inadequados e o choque entra no estágio progressivo. Nesse estágio existe acúmulo de sangue, hipoperfusão tecidual e lesão celular progressiva. O metabolismo celular se torna menos eficiente e altera de aeróbico para anaeróbico com piruvato convertido em lactato sem a entrada do ciclo de Krebs. A produção deficiente de ATP e a superprodução de ácido lático inibem as funções celulares normais, resultando em acidose celular e sistêmica. Produtos metabólicos (p. ex., adenosina e potássio), osmolalidade local aumentada, hipóxia local e CO_2 eventualmente resultam em relaxamento arteriolar e dilatação. No caso do choque séptico, esses eventos exacerbam a vasodilatação da microvasculatura induzida por citocinas preexistentes e mediadores. Em choque hipovolêmico e cardiogênico, a resistência vascular diminuída inicia o acúmulo e a estagnação do sangue dentro do leito vascular fechado previamente.

A dilatação arteriolar difusa causada por influências locais sobrepuja o controle sistêmico e contribui drasticamente para uma diminuição adicional da pressão e do volume plasmático vascular. Quando os estoques de oxigênio e energia da célula são reduzidos, os mecanismos de transporte de membrana são prejudicados, as enzimas lisossomais são liberadas, a integridade estrutural é perdida e ocorre necrose celular. Em adição aos efeitos metabólicos deletérios da oxigenação deficiente, a lesão celular e tecidual ocorre em resposta ao drástico acúmulo de mediadores que são característicos do choque progressivo, independentemente de sua causa. Estes incluem a histamina, as cininas, PAF, os fragmentos do complemento e uma grande variedade de citocinas (p. ex., TNF, IL-1, IL-8). Esses mediadores são associados à inflamação sistêmica inapropriada e à ativação sistêmica do complemento, coagulação, fibrinólise e vias das cininas

O ponto exato onde o choque entra no estágio irreversível não está claro. Em nível celular, a acidose metabólica que resulta do metabolismo anaeróbico inibe sistemas enzimáticos necessários para a produção de energia. A diminuição na

eficiência metabólica permite que substâncias vasodilatadoras se acumulem nas células e nos tecidos isquêmicos. Uma vez que esses produtos locais e reflexos se sobrepõem à vasoconstrição mediada centralmente para produzir a vasodilatação, é improvável que o choque possa ser revertido. A queda na resistência periférica como resultado da vasodilatação periférica generalizada diminui a pressão vascular cada vez mais. A irreversibilidade é geralmente garantida quando o choque progride para a síndrome da disfunção de múltiplos órgãos. À medida que cada sistema de órgãos falha, particularmente pulmões, fígado, intestino, rins e coração, ocorre uma redução no suporte metabólico que cada sistema fornece aos outros. Um ciclo vicioso ocorre quando a falha em uma função de um órgão ou tecido contribui para a falha em outro (p. ex., a redução no rendimento cardíaco causa isquemia renal e pancreática; o desequilíbrio eletrolítico causado pela isquemia renal resulta então em arritmias cardíacas, e a liberação do fator depressor miocárdico pelo pâncreas isquêmico contribui para reduções cada vez maiores no rendimento cardíaco). O ponto final do choque irreversível é muitas vezes manifestado como CID, a profunda e paradoxal disfunção da hemostasia.

Características clínicas e morfológicas do choque

As características clínicas do choque são rapidamente progressivas e incluem hipotensão, pulso fraco, taquicardia, hiperventilação com estalidos pulmonares, redução na produção de urina e hipotermia. A insuficiência em um órgão ou um sistema ocorre nos estágios finais, cada um se manifestando com sinais específicos para aquele órgão ou tecido.

As lesões do choque são variadas e dependem da natureza e da severidade do estímulo iniciador e do estágio da progressão do choque. Existem caracteristicamente mudanças vasculares acompanhadas por degeneração celular e necrose. A congestão generalizada e o acúmulo de sangue estão presentes na maioria dos casos, a não ser que não tenha ocorrido perda substancial de sangue. Edema, hemorragia (petequial e equimótica) e trombose podem estar presentes como reflexos da deterioração vascular que acompanha o choque. A trombose e o tampão plaquetário dos capilares podem ser proeminentes no choque séptico. As anormalidades vasculares são mais óbvias naqueles casos que progridem para CID. A degeneração celular e a necrose são mais proeminentes naquelas células que são mais suscetíveis à hipóxia, tais como neurônios e miócitos cardíacos e células que não obtêm fluxo sanguíneo preferencial adequado durante o choque. Os hepatócitos, o epitélio tubular renal, o epitélio cortical da adrenal e o epitélio gastrointestinal são frequentemente afetados. Com a exceção da perda neuronal e de miócitos, virtualmente todas essas alterações nos

tecidos podem reverter ao normal se o animal sobreviver. Mudanças específicas podem incluir congestão pulmonar severa, edema e hemorragia com necrose epitelial alveolar, exsudação de fibrina e formação de membrana hialina. A congestão passiva e a necrose hepática centrolobular, assim como a necrose tubular renal, estão muitas vezes presentes nesses importantes órgãos metabólicos. A congestão intestinal, o edema e a hemorragia com necrose de mucosa podem ocorrer. No coração, a coagulação miofibrila é ocasionada por hipercontração dos sarcômeros, sendo a resposta mais provável para níveis altos de cálcio sarcoplásmico como resultado da falta de energia e danos à membrana. Podem estar presentes o edema cerebral e, em alguns casos, a necrose laminar cerebrocortical como resultado da isquemia cerebral.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Capítulo 3

Inflamação e Cicatrização

Mark R. Ackermann

A lesão ou morte de células causada por micro-organismos infecciosos, traumas mecânicos, calor, frio, radiação ou tumores pode iniciar uma bem-organizada cascata de alterações fluidas e celulares em tecidos vascularizados vivos, denominada *inflamação aguda* (Fig. 3-1). Essas alterações levam ao acúmulo de fluido, eletrólitos e proteínas plasmáticas, assim como de leucócitos, no tecido extravascular, e são clinicamente reconhecidas por rubor, calor, aumento de volume (tumor), dor e perda de função da área acometida. A inflamação geralmente é um mecanismo protetor cujo objetivo biológico é diluir, isolar e eliminar a causa da lesão e reparar o dano tecidual dela resultante. Sem a inflamação os animais não sobreviveriam a suas interações diárias com micro-organismos ambientais, materiais estranhos, traumas e células degeneradas, senescentes e neoplásicas.

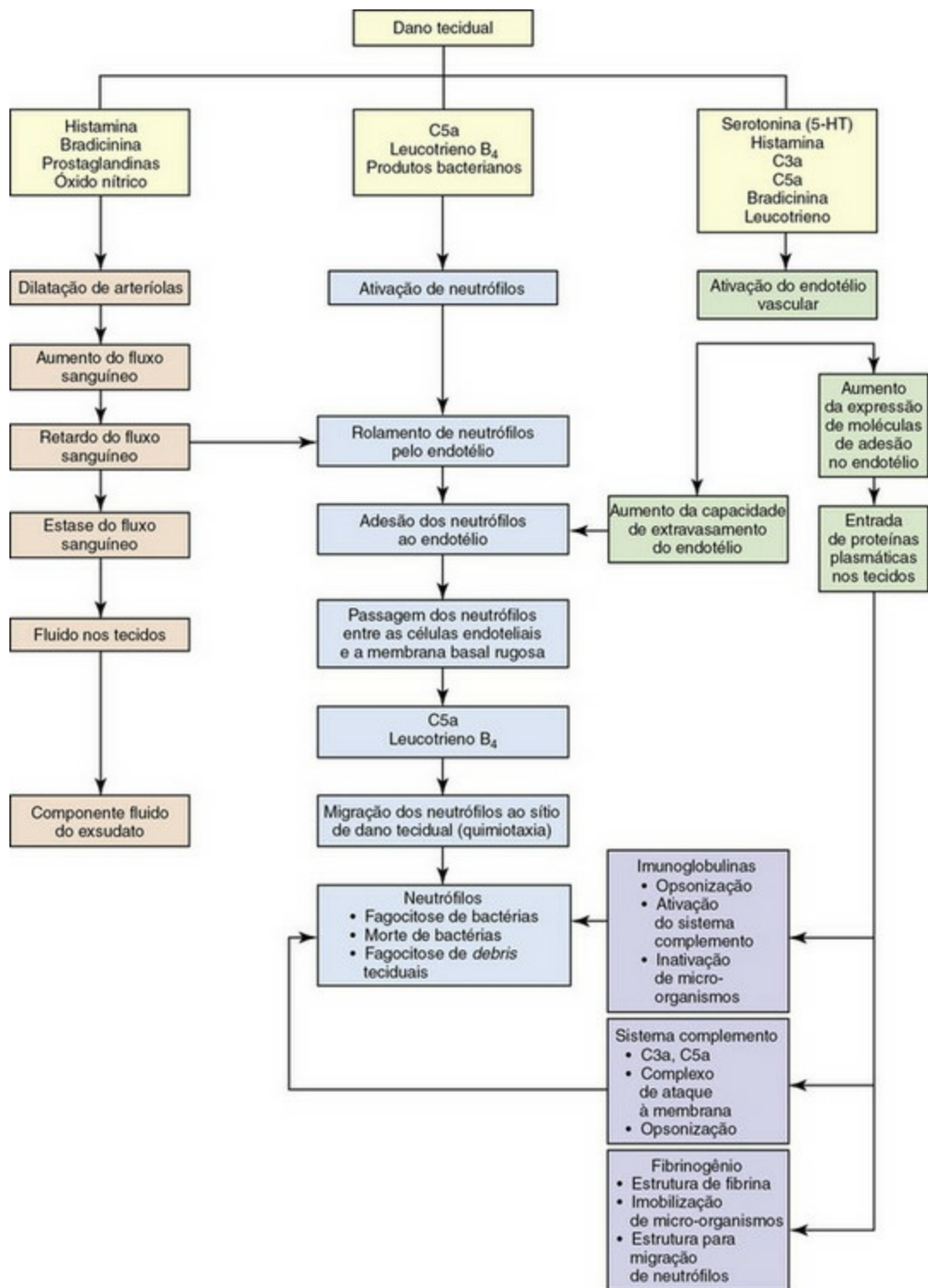



Fig. 3-1 As principais etapas do processo inflamatório agudo.

(Modificado de Young B, O'Dowd G, Stewart W: Wheater's basic pathology: a text, atlas and review of histopathology, ed 5, New York, 2010, Churchill Livingstone.)

A inflamação aguda, uma resposta provocada, é a reação progressiva do tecido vivo vascularizado à lesão ao longo do tempo. Este processo geralmente é uma cascata bem ordenada, mediada por substâncias quimiotáticas, moléculas vasoativas, citocinas próinflamatórias e anti-inflamatórias e seus receptores e moléculas antimicrobianas ou citotóxicas. A inflamação aguda tem curta duração, indo de

poucas horas a alguns dias, e suas principais características são a exsudação de eletrólitos, fluido e proteínas plasmáticas e a migração leucocitária, principalmente de neutrófilos da microvasculatura, seguidas pelo rápido reparo e pela cicatrização. Por conveniência, a inflamação aguda é dividida em três fases sequenciais: fluida, celular e reparadora.

A inflamação crônica é aquela de duração prolongada, de semanas a meses ou mesmo anos, em que a resposta é caracterizada predominantemente por linfócitos, macrófagos e necrose tecidual, sendo acompanhada por reparo tissular, assim como por cicatrização, fibrose e formação de tecido de granulação, que podem ocorrer de forma simultânea. A inflamação crônica pode ser uma sequela da inflamação aguda em caso de falha na eliminação do agente ou da substância que incita o processo. Na presença de tais substâncias persistentes, a reação inflamatória e os exsudatos fazem uma transição gradual, passando de fluidos seroproteicos e neutrófilos a macrófagos, linfócitos e fibroblastos com o potencial de formação de granulomas. Alternativamente, algumas substâncias incitadoras podem provocar uma inflamação crônica de forma direta e quase imediata. Isso ocorre, por exemplo, nas infecções por *Mycobacterium* spp., na exposição a materiais estranhos, como silicatos e pólen de gramíneas, e doenças imunemediadas, como a artrite.

Evolução dos atuais conhecimentos sobre a inflamação

Para obter outras informações sobre este tópico, consulte a Tabela Web 3-1 no site VetConsult *em www.elsevier.com.br/vetconsult. Neste site, o Apêndice Web 3-1 traz uma lista de acrônimos e suas definições usadas em todo este capítulo.*

Aspectos benéficos e danosos da inflamação

Como regra geral, as respostas inflamatórias são benéficas das seguintes maneiras:

- Diluição e/ou inativação de toxinas biológicas e químicas
- Morte ou sequestro de micro-organismos, material estranho, tecido necrótico (p. ex., sequestro ósseo) e células neoplásicas
- Degradação de materiais estranhos
- Fornecimento de fatores necessários à cicatrização de feridas em superfícies ulceradas e tecidos traumatizados
- Restrição da movimentação de membros e articulações, dando tempo para a

ocorrência de cicatrização e reparo

- Aumento da temperatura corpórea ou local, que induz vasodilatação e inibição da replicação de alguns agentes microbianos.

No entanto, em alguns casos uma resposta inflamatória excessiva e/ou prolongada pode ser prejudicial e até mais danosa do que as alterações provocadas pelo agente/substância incitante. Em várias doenças de seres humanos, como no infarto do miocárdio, na trombose e no infarto cerebral e na aterosclerose, respostas inflamatórias excessivas e prolongadas podem exacerbar a gravidade do processo nosológico. Na medicina veterinária as respostas inflamatórias exuberantes ou descontroladas que ocorrem nas doenças listadas no Quadro 3-1 podem também aumentar a gravidade da enfermidade.

Quadro 3-1 Algumas Doenças que São Induzidas ou Exacerbadas por Respostas Inflamatórias

Doenças em que o mecanismo de lesão é a inflamação

Seres humanos: doença de Alzheimer, aterosclerose, dermatite atópica, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), doença de Crohn, gota, rejeição de enxertos, tireoidite de Hashimoto, esclerose múltipla, pênfigo, psoríase, artrite reumatoide, sarcoidose, lúpus eritematoso sistêmico (LES), diabetes melito do tipo I, colite ulcerativa, vasculite (granulomatose de Wegener, poliarterite nodosa, doença de Goodpasture)

Gatos: estomatite eosinofílica, síndrome linfoplasmocítica, pênfigo

Cães: meningoencefalite granulomatosa, pênfigo, lúpus eritematoso sistêmico e discoide

Comuns em muitas espécies: anafilaxia, espondilite, asma, lesão por reperfusão, osteoartrite, glomerulonefrite

Doenças infecciosas exacerbadas pela inflamação

Seres humanos: disenteria, doença de Chagas, pneumonia associada à fibrose cística, filariose, gastrite por *Helicobacter pylori*, hepatite C, pneumonia causada

pelo vírus da influenza, lepra, meningite causada por *Neisseria*/pneumococos, glomerulonefrite pós-estreptocócica, esquistossomose, sepse, tuberculose

Cães: gastrite por *H. pylori*

Bovinos: pneumonia por *Mannheimia haemolytica*, mastite, *Mycobacterium bovis, Mycobacterium avium-intracellularis*-paratuberculose

Suínos: Circovírus

Furões/martas: doença aleutiana das martas

Comum a muitas espécies: endocardite valvar vegetativa

Doenças em que há fibrose pós-inflamatória

Seres humanos: fibrose pulmonar provocada por bleomicina, rejeição de aloenxertos, fibrose pulmonar idiopática, cirrose hepática (pós-infecção viral ou causada por álcool ou toxinas), fibrose pulmonar induzida por radiação

Cães: fibrose pulmonar idiopática (cães *West Highland white*)
Bovinos/ovinos/equinos: toxinas vegetais (fibrose hepática)

Modificado de Nathan C: Nature 420:846-851, 2002.

Inflamação aguda

A resposta inflamatória aguda (Fig. 3-2) pode ser iniciada por diversas substâncias exógenas e endógenas que lesam os tecidos vascularizados. A resposta à lesão começa como hiperemia ativa, caracterizada por um aumento do fluxo de sangue ao tecido lesionado secundário à dilatação de arteríolas e capilares (vasodilatação), e é esta resposta que é responsável pelo rubor e pelo calor. Tal resposta é facilitada por mediadores químicos, como prostaglandinas, endotelina e óxido nítrico (Quadro 3-2). Com a vasodilatação, a velocidade do fluxo vascular diminui (congestão vascular), permitindo o extravasamento de fluidos resultante das alterações sofridas pelos complexos juncionais das células endoteliais, que são induzidas por aminas vasoativas, componentes C3a e C5a do sistema complemento, bradicinina, leucotrienos, prostaglandinas e fator ativador de plaquetas (PAF), resultando em extravasamento de plasma e proteínas plasmáticas para o espaço extracelular (aumento de volume e dor [distensão de receptores de dor]), principalmente pelas fendas endoteliais intercelulares das vênulas pós-capilares.

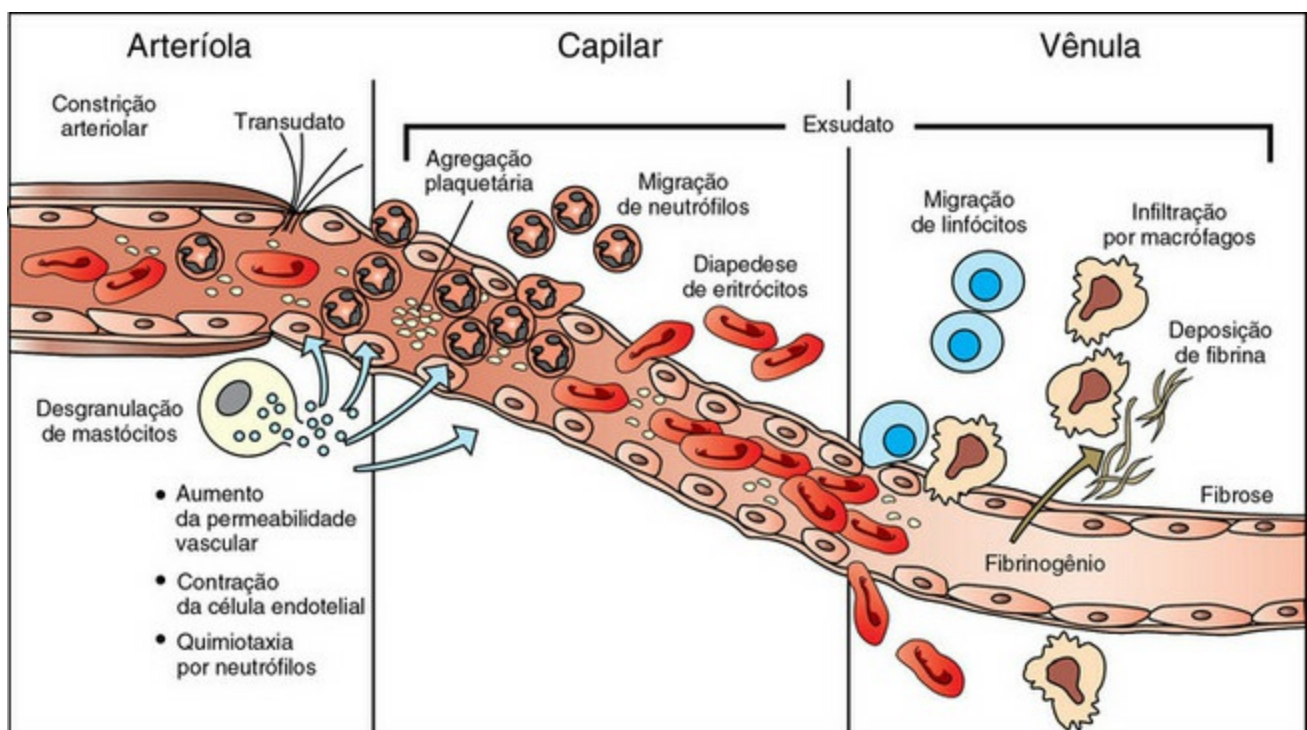



Fig. 3-2 As principais respostas celulares e vasculares durante a resposta inflamatória. Grande parte da transmigração leucocitária e da hemorragia ocorre nos capilares e nas vênulas pós-capilares.

(Modificado de McCance KL, Huether SE: Pathophysiology: the biologic basis for diseases in adults and children, ed 3, St Louis, 1998, Mosby.)

Quadro 3-2 Principais Respostas da Inflamação Aguda e Principais Mediadores Inflamatórios que Participam desses Processos

Vasodilatação

Óxido nítrico
Bradicinina
Prostaglandinas: PGD_2
Leucotrienos: LTB_4

Aumento da permeabilidade vascular

Aminas vasoativas: histamina, substância P, bradicinina
Fatores do sistema complemento: C5a, C3a
Fibrinopeptídeos e produtos da degradação da fibrina
Prostaglandinas: PGE_2
Leucotrienos: LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4
PAF, substância P
Citocinas: IL-1, TNF

Contração da musculatura lisa

Histamina
Serotonina
C3a
Bradicinina
PAF
Leucotrieno D_4

Quimiotaxia, ativação de leucócitos

Fatores do sistema complemento: C5a
Leucotrienos: LTB_4

Quimiocinas: IL-8

Defensinas: α e β-defensinas

Produtos bacterianos: LPS, peptidoglicanas, ácido teicoico

Lectinas colagenosas: ficolinas, proteínas surfactantes A e D, lectina ligante de manana

Citocinas: IL-1, TNF

Proteínas surfactantes A e D

Febre

Citocinas: IL-1, TNF, IL-6

Prostaglandinas: PGE_2

Náusea

Citocinas: IL-1, TNF, fatores do grupo de alta mobilidade

Dor

Bradicinina

Prostaglandinas: PGE_2

Dano tecidual

Conteúdo lisossomal/granular de neutrófilos e macrófagos: metaloproteinases de matriz

Espécies reativas de oxigênio: ânion superóxido, radical hidroxila, óxido nítrico

C3a, Fator do sistema complemento C3a; *C5a,* fator do sistema complemento C5a; *IL-1,* interleucina 1; *IL-6,* interleucina 6; *IL-8,* interleucina 8; *LTB_4*, leucotrieno B_4; *LTC_4*, leucotrieno C_4; *LTD_4*, leucotrieno D_4; *LTE_4*, leucotrieno E_4; *PGD_2*, prostaglandina D_2; *PGE_2*, prostaglandina E_2; *TNF,* fator de necrose tumoral.

O volume e a concentração proteica do fluido extravasado são uma função do tamanho das fendas entre as células endoteliais e do peso molecular, do tamanho e da carga dos eletrólitos e das proteínas plasmáticas, como a albumina e o fibrinogênio. Em lesões mais graves, que levam à destruição de células endoteliais, há hemorragia, e o plasma e as proteínas plasmáticas podem sair diretamente através de uma ruptura na parede do capilar ou da vênula. Uma vez ativadas, as células endoteliais e perivasculares, assim como os mastócitos, as células dendríticas, os fibroblastos e os pericitos, podem produzir citocinas e quimiocinas que regulam a expressão de receptores de mediadores inflamatórios e moléculas de adesão no interior das lesões.

As proteínas plasmáticas e o fluido que primeiramente se acumulam no espaço

extracelular na resposta à lesão são classificados como transudato (Fig. 3-3). Transudato é um fluido com pouca quantidade de proteína (gravidade específica < 1,012 [< 3 g de proteína/dL]) e elementos celulares (< 1.500 leucócitos/mL), e é essencialmente uma solução eletrolítica similar ao plasma. Mais comumente, a formação de um transudato ocorre em casos de hipertensão, hipoproteinemia e/ou no início da resposta inflamatória aguda. Nessas alterações há aumento da permeabilidade, dadas as pequenas fendas fisiológicas existentes entre as células endoteliais. A hipertensão em veias e capilares pode ser secundária à hipertensão arterial ou à obstrução venosa/linfática. A hipoproteinemia geralmente se deve à perda de albumina, a principal proteína coloidal intravascular e à incapacidade hepática de síntese rápida dessa proteína. A perda de albumina permite que o fluido intravascular se mova em direção aos coloides extravasculares (proteínas extravasculares). A perda de albumina e de outras proteínas intracelulares pode ser secundária à doença renal (perda urinária), a queimaduras extensas e à grave doença hepática (diminuição da produção de albumina). Durante os primeiros estágios da resposta inflamatória aguda há formação de fendas intracelulares entre as células endoteliais devido à sua contração. As fendas são muito pequenas e apenas permitem a passagem de água e eletrólitos. Caso haja formação persistente e alargamento dessas fendas ou lesão de células endoteliais, neutrófilos e mais proteína podem adentrar as áreas danificadas, levando à formação de um exsudato (Fig. 3-3). Um exsudato é um fluido opaco e geralmente viscoso (gravidade específica > 1,020) que contém mais do que 3 g de proteína/dL e mais que 1.500 leucócitos/mL. Como será discutido em uma seção posterior, a classificação morfológica das respostas inflamatórias em categorias, como serosa, fibrinosa e/ou supurativa, é baseada no caráter do fluido que extravasa do vaso e dos leucócitos que migram do lúmen vascular para o espaço extracelular.

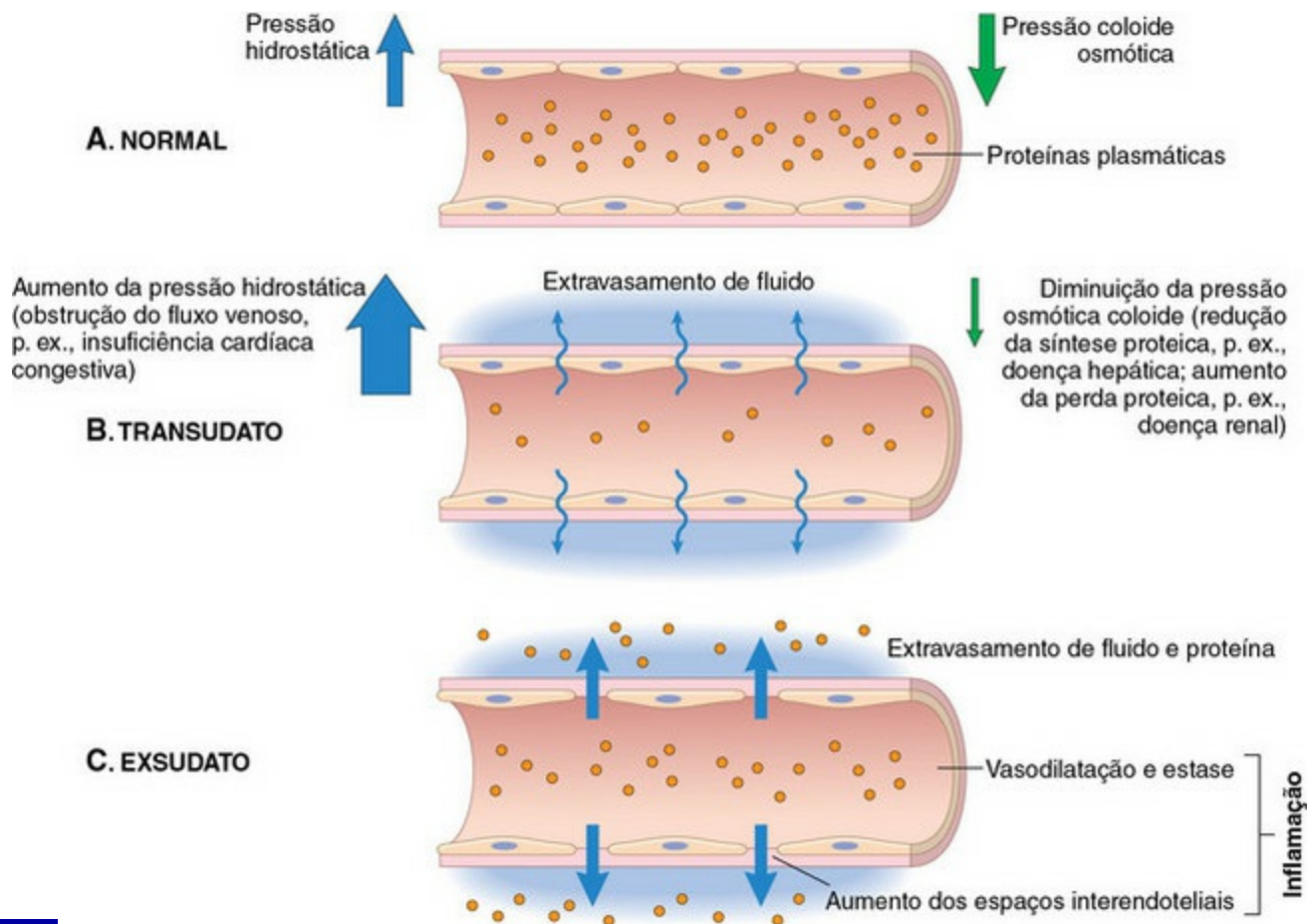



Fig. 3-3 Formação de transudatos e exsudatos.

A, A pressão hidrostática normal *(setas azuis)* é de cerca de 32 mm Hg na extremidade arterial de um leito capilar e de 12 mm Hg na extremidade venosa; a pressão osmótica coloide média dos tecidos é de aproximadamente 25 mm Hg *(setas verdes),* que é igual à pressão capilar média. Assim, o fluxo total de fluido através do leito vascular é mínimo. **B,** Um transudato se forma quando há extravasamento de fluido, devido ao aumento da pressão hidrostática ou à diminuição da pressão osmótica. **C,** Um exsudato se forma durante a inflamação devido à maior permeabilidade vascular, pelo aumento dos espaços interendoteliais.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

O fibrinogênio é uma importante proteína plasmática encontrada em exsudatos que se polimeriza nos tecidos extravasculares, formando fibrina (Fig. 3-4). O plasma dilui os efeitos do estímulo incitante, enquanto a fibrina polimerizada confina o estímulo a uma área isolada, impedindo assim sua movimentação no tecido adjacente. Esse confinamento dá aos leucócitos um alvo bem definido para sua migração durante a fase celular da resposta inflamatória aguda. Os neutrófilos são os primeiros leucócitos a entrar no exsudato, e seu acúmulo neste fluido após sua liquefação é chamado *pus*. Essas células apresentam diversos grânulos citoplasmáticos, como lisossomos, que contêm peptídeos e proteínas de ação antimicrobiana, assim como metaloproteinases de matriz, elastases e mieloperoxidases. Os neutrófilos matam patógenos e degradam o material estranho

por dois mecanismos: (1) fagocitose e fusão com lisossomos primários e secundários e (2) secreção do conteúdo de grânulos no exsudato. Por liberarem enzimas, essas células contribuem para a formação da lesão tissular. A fibrina e seus produtos desempenham outras ações, como a quimiotaxia e a formação de coágulos de sangue. A fibrina também forma um arcabouço para a migração de fibroblastos e células endoteliais durante os primeiros estágios da cicatrização de feridas.

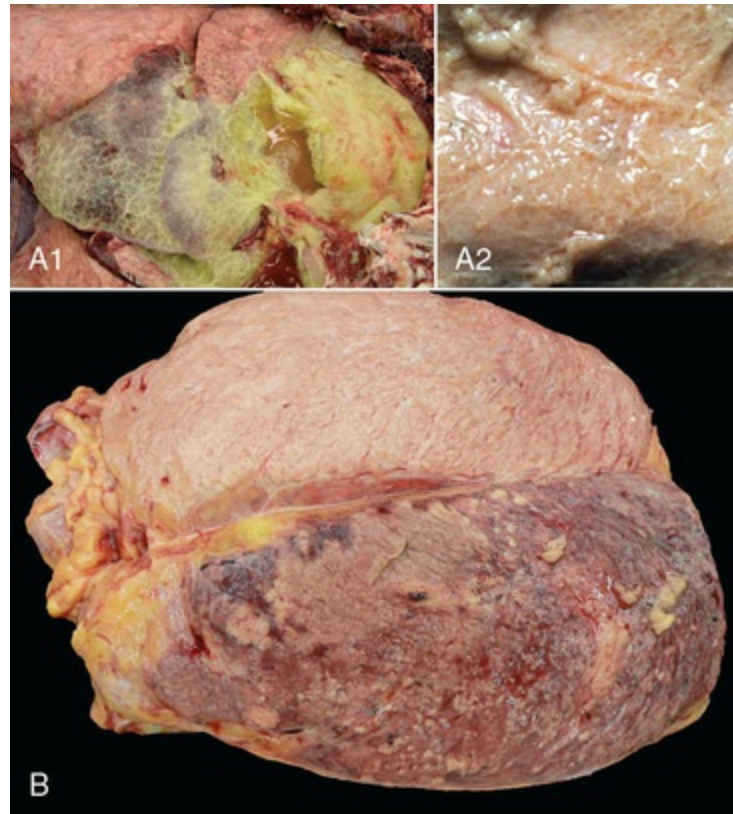



Fig. 3-4 Exemplos da aparência da fibrina na inflamação aguda no pulmão e na glândula mamária. **A1,** Pulmões *(in situ)* de um boi com pleurite aguda. Os pulmões apresentam uma espessa cobertura de fibrina sobre a região cranioventral. Uma pequena área de fibrina foi removida, revelando a presença de fluido claro e amarelado. O revestimento de fibrina da superfície pulmonar foi liberado como fibrinogênio dos vasos pleurais inflamados e polimerizado na superfície serosa. O restante da superfície pulmonar é menos afetado. **A2,** Maior aumento da fibrina na superfície do pulmão. **B,** Mastite fibrinonecrótica aguda, glândula mamária, corte horizontal, vaca. Os quartos esquerdos da glândula mamária (metade inferior da imagem) apresentam aumento de volume, devido ao edema e à exsudação de fibrina, e estão avermelhados, dadas a hiperemia, a congestão vascular e a hemorragia. Os quartos direitos (metade superior da imagem) não estão acometidos.

*(**A1** e **B** cortesia de Dr. J.S. Haynes, College of Veterinary Medicine, Iowa State University; **A2** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Os neutrófilos e demais leucócitos deixam os capilares e as vênulas e migram para os exsudatos teciduais durante a resposta a moléculas quimiotáticas liberadas pelas células do hospedeiro e por micro- organismos, substâncias estranhas e algumas células neoplásicas. Como seria esperado, a maior concentração de quimiotáticos é

encontrada nas áreas próximas aos micro-organismos ou à substância estranha, e tal concentração diminui de forma gradual com o aumento da distância da fonte. Isso forma um "gradiente quimiotático", que essencialmente cria uma via a ser seguida pelos leucócitos até o sítio de lesão tissular. Os agentes quimiotáticos ativam receptores e moléculas presentes nos neutrófilos, fazendo com que estas células (1) se dirijam à superfície luminal de capilares e vênulas e se fixem a elas, (2) migrem através das junções intercelulares formadas pelas fendas entre as células endoteliais e (3) migrem para o interior do exsudato até o gradiente de concentração da fonte de lesão. Esse processo de transmigração, denominado *cascata de adesão leucocitária,* apresenta uma sequência bem-caracterizada de eventos que ocorrem na superfície luminal de células endoteliais. Esses eventos, discutidos em detalhes mais à frente, levam à transmigração de leucócitos até o exsudato.

A fase reparadora da resposta inflamatória aguda começa cedo e apenas termina após o processo ou a substância causadora da lesão ser removida. Na fase reparadora, células necróticas e tecidos são substituídos por diferenciação e regeneração de células-tronco parenquimatosas e mesenquimatosas, associadas ao preenchimento do defeito com tecido conjuntivo e ao recobrimento de superfícies desnudas com membrana basal e reepitelialização. Quando a resposta inflamatória aguda foi completada na sequência adequada e o estímulo causador da lesão, removido, o processo inflamatório termina. A não remoção do estímulo pode gerar uma lesão persistente, não resolvida, que passa a ser crônica e pode formar tecido de granulação ou fibrose.

Substâncias que induzem respostas inflamatórias agudas

Existem duas classes de substâncias, endógenas e exógenas, capazes de lesionar células e tecido e induzir uma resposta inflamatória aguda. Dentre as substâncias endógenas incluem-se aquelas que provocam, principalmente, respostas inflamatórias autorreativas, como aquelas induzidas por antígenos recém-desenvolvidos e moléculas intracelulares liberadas de células degeneradas, displásicas ou neoplásicas e em reações de hipersensibilidade. Dentre as substâncias exógenas incluem-se micro-organismos (como vírus, bactérias, protozoários e metazoários), corpos estranhos (como fibras vegetais e material de sutura), ações mecânicas (lesões traumáticas), ações físicas (lesões térmicas ou por congelamento, radiação ionizante e micro-ondas), substâncias químicas (agentes cáusticos, venenos) e ações nutritivas (como isquemia e deficiências vitamínicas). Essas substâncias ou ações desencadeiam a liberação de mediadores celulares que provocam uma reação inflamatória aguda; tais mediadores podem ser pré- formados (presentes nos grânulos citoplasmáticos) ou

sintetizados (sendo liberados imediatamente após sua síntese) e são produzidos por células efetoras, como mastócitos (histamina e fator de necrose tumoral-α [TNF-α]), leucócitos (citocinas, enzimas de degradação), macrófagos (citocinas), células endoteliais e células epiteliais (quimiocinas, interferons). Essas células também produzem mediadores inflamatórios, como prostaglandinas, leucotrienos e PAF, a partir de produtos liberados das membranas plasmáticas.

A resposta inflamatória aguda a substâncias endógenas ou exógenas ocorre simultaneamente à ativação do sistema imune inato (Cap. 5). A imunidade inata é a defesa inespecífica a substâncias ambientais possivelmente danosas, e é composta por:

- Barreiras físicas e microambientes formados pelo epitélio cutâneo (pH baixo, presença de ácido láctico e ácidos graxos) e por mucosas, como nas vias respiratórias mucociliares, nos tratos reprodutivos (secreções) e no sistema alimentar (secreções gástricas e duodenais, peristaltismo, saliva)
- Moléculas liberadas por mucosas, incluindo lactoferrina, peptídeos antimicrobianos (α e β-defensinas, catelicidinas) e colectinas. Estes produtos apresentam atividade imunológica, mas também atuam em reações pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, na ativação de leucócitos e na cicatrização de feridas.
- Moléculas efetoras presentes no sangue, como proteases plasmáticas (sistema complemento, cinina e sistemas de coagulação) e mediadores inflamatórios liberados de fibras nervosas (fibras sensoriais, fibras C-reativas), como a substância P.

Os processos físicos e biológicos que ativam as respostas inflamatórias agudas e as respostas imunológicas inatas podem exercer suas ações diretamente em:

- Células efetoras de mucosas e tecido conjuntivo vascularizado
- Moléculas efetoras do sangue, em células endoteliais
- Uma combinação desses componentes

A localização, a gravidade e os sinais clínicos da resposta inflamatória aguda dependem da via de exposição, que pode ser dérmica, alimentar, respiratória, urinária ou hematógena, e das características físicas ou biológicas do estímulo. Mais especificamente, as causas da resposta inflamatória aguda incluem, mas não são limitadas a:

- Luz do espectro visível e ultravioleta (queimadura solar e fotossensibilização)
- Radiação, trauma contundente (abrasão, hematoma, incisão e laceração)
- Lesão térmica (por calor ou frio)
- Quimioterápicos
- Substâncias químicas ambientais
- Moléculas microbianas (lipídios e proteínas)
- Venenos (insetos, cobras e répteis)
- Respostas do sistema imune adaptativo (hipersensibilidades de tipo I a IV) a antígenos microbianos e ambientais

Deve haver penetração (espectro de luz) ou quebra/penetração (micro-organismos e corpos estranhos) das barreiras epiteliais da pele e dos sistemas alimentar, urinário e respiratório para irritar o tecido e incitar o desenvolvimento de uma resposta inflamatória aguda. Os micro-organismos apresentam alguns ligantes altamente conservados, denominados *padrões moleculares associados a patógenos* (PAMP), e, quando em contato com mucosas, imediatamente encontram células que expressam *receptores de reconhecimento de padrões* (PRR), como os receptores *Toll-like* (TLRs), em sua superfície ou no citoplasma. Dentre esses padrões incluem-se o lipopolissacarídeo (LPS, presente na parede celular de bactérias Gram-negativas), os ácidos lipoteicoicos (encontrados na parede celular de bactérias Gram-positivas), a manose, as peptidoglicanas, o DNA bacteriano, a *N*-formilmetionina (de proteínas bacterianas), o RNA dupla fita (dsRNA, observado em vírus) e glicanas (em paredes celulares de fungos). Quando esses padrões moleculares são reconhecidos por receptores, como os TLR, presentes em macrófagos, leucócitos e nas células da mucosa epitelial, desencadeiam a liberação de quimiocinas e citocinas e a ativação celular, que iniciam e/ou participam da resposta inflamatória aguda e da resposta imune inata.

Diferentemente do sistema imune inato, a imunidade adaptativa resulta em uma resposta imunológica antígeno-específica caracterizada pela produção de anticorpos protetores e leucócitos efetores, que tentam eliminar a causa da lesão, e pela geração de células de memória, responsáveis pelas respostas imunológicas adaptativas subsequentes contra antígenos microbianos específicos, que são mais eficientes e eficazes (Cap. 5). Uma vez que a inflamação aguda é uma resposta vasocêntrica, é possível assumir que qualquer causa exógena ou endógena é capaz de induzir a inflamação. Isso é verdade, mas uma vez que a resposta inflamatória possui diversos mecanismos redundantes de controle e equilíbrio que regulam a ocorrência e a gravidade de sua expressão, os efeitos danosos da inflamação são minimizados.

Os efeitos de inflamação dependem de diversos mediadores químicos, incluindo os seguintes:

- Aminas vasoativas, como a histamina e a serotonina
- Proteases plasmáticas, como a cinina e componentes do sistema complemento e da cascata de coagulação
- Mediadores lipídicos, como os metabólitos do ácido araquidônico e o fator ativador de plaquetas (PAF)
- Citocinas
- Quimiocinas
- Quemerina
- Óxido nítrico (NO)

Os mastócitos são ricos em histamina e em muitos dos mediadores químicos anteriormente listados, sendo encontrados principalmente no tecido conjuntivo adjacente aos vasos sanguíneos. Alterações na permeabilidade desses vasos na fase fluida da resposta inflamatória aguda geralmente são resultantes da ativação de mastócitos. A histamina, pré-formada nos grânulos mastocitários, é liberada através de um processo denominado *desgranulação*. A bradicinina, outra amina vasoativa, é produzida onde há lesão vascular e/ou de células endoteliais. Essas duas moléculas provocam alterações no calibre de arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares e na permeabilidade de capilares e vênulas pós-capilares. Tais alterações ocorrem no início da fase fluida da resposta inflamatória aguda e são rapidamente seguidas pela fase celular.

Fase fluida (exsudativa) da resposta inflamatória aguda

A principal função da fase fluida da resposta inflamatória aguda é a diluição e a localização do agente ou da substância incitante. Nesta fase há uma reação vasocêntrica imediata (arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares) ao agente ou substância incitante. A sequência de eventos vasculares da resposta inflamatória aguda inclui:

- Aumento do fluxo sanguíneo (hiperemia ativa) ao sítio de lesão
- Aumento da permeabilidade de capilares e vênulas pós- capilares às proteínas plasmáticas e leucócitos através da liberação de mediadores inflamatórios
- Migração de leucócitos (através da cascata de adesão leucocitária) na área

perivascular

Inicialmente, as arteríolas são dilatadas e os leitos capilares da área afetada se expandem, de modo a acomodar o aumento do fluxo sanguíneo (calor e rubor) na resposta ao estímulo. A seguir, devido às alterações de permeabilidade induzidas pelos mediadores inflamatórios, a velocidade do fluxo sanguíneo através dos leitos capilares é reduzida, devido ao aumento da viscosidade e da hemoconcentração decorrente do extravasamento de água dessas áreas ao espaço extracelular. Devido à redução do fluxo sanguíneo e da pressão, microscopicamente, os capilares são preenchidos por eritrócitos, e esse microambiente facilita a marginalização leucocitária pela superfície luminal das células endoteliais. Este estágio precede a migração de leucócitos através das junções intercelulares das células endoteliais ao espaço extravascular. Os mediadores inflamatórios induzem a contração da célula endotelial, resultando na formação de fendas intercelulares que aumentam o extravasamento de fluidos e a migração dos leucócitos. De modo geral, o endotélio dos capilares vasculares normais limita a troca de moléculas àquelas com menos de 69.000 MW, o tamanho da albumina. A troca de pequenas moléculas e água entre o lúmen do vaso e o espaço intersticial é extremamente rápida. A água do plasma, por exemplo, é trocada com aquela do espaço intersticial 80 vezes antes que o plasma possa se movimentar por todo o comprimento do capilar. Fisiologicamente, maiores quantidades de fluido podem atravessar a parede vascular quando há (1) pressão hidrostática excessiva causada por hipertensão e/ou retenção de sódio, (2) diminuição da concentração de proteínas plasmáticas (coloide) ou (3) obstrução linfática e/ou venosa. Caso o extravasamento de fluidos seja excessivo, há o desenvolvimento de edema (transudato) (Fig. 3-3). Se o extravasamento não for excessivo e as vênulas pós-capilares e os vasos linfáticos estão funcionando normalmente, todo o fluido liberado das arteríolas e dos pequenos capilares retorna à circulação através de fendas paracelulares existentes nas vênulas pós-capilares e nos vasos linfáticos. Durante respostas inflamatórias agudas há um fluxo total de fluido das arteríolas, dos capilares e das vênulas para o tecido extracelular que supera a capacidade de reabsorção das vênulas pós-capilares e dos vasos linfáticos.

Dinâmica das células endoteliais durante a resposta inflamatória aguda

As células endoteliais são a interface entre o plasma luminal e o tecido conjuntivo perivascular. São células polarizadas, que apresentam superfícies luminais e abluminais específicas e que atendem as necessidades fisiológicas do leito vascular de

cada órgão. O transporte através da camada de células endoteliais ocorre por (1) transcitose (passagem transcelular) por pequenas vesículas e cavéolas ou (2) passagem paracelular. A transcitose, o processo de transporte de substâncias através do endotélio por incorporação em vesículas revestidas e subsequente liberação, facilita a passagem de albumina, lipoproteínas de baixa densidade (LDL), metaloproteinases e insulina. A passagem paracelular permite o transporte de água e íons entre as células (junções celulares). Essa passagem é especialmente ativa nas vênulas pós-capilares. Cerca de 30% das junções de células endoteliais das vênulas pós-capilares pode se abrir a uma largura de 6 μm, aproximadamente a mesma de um eritrócito. O extravasamento de fluido da vasculatura pode ocorrer segundos após a indução da resposta inflamatória aguda.

Os mecanismos de extravasamento (Fig. 3-5) dependem das características biológicas e físicas do agente ou substância incitante, e incluem:

- Abertura dos complexos juncionais (fendas endoteliais) entre as células endoteliais em resposta aos mediadores inflamatórios
- Lesão direta que resulta em necrose e descolamento das células endoteliais, como observado em certas infecções virais e protozoóticas e em casos de exposição a toxinas e radiação
- Lesão dependente de leucócitos, levando à necrose e ao descolamento de células endoteliais, que é induzida por enzimas e mediadores liberados de leucócitos durante a fase de transmigração da resposta inflamatória aguda
- Aumento da transcitose de células endoteliais, mediada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)

A. NORMAL
Leucócitos
Proteínas plasmáticas
Endotélio
Lúmen do vaso
Tecidos

B. RETRAÇÃO DAS CÉLULAS ENDOTELIAIS
- Ocorre principalmente nas vênulas
- Induzida por histamina, NO, outros mediadores
- Rápida e de curta duração (minutos)

C. LESÃO ENDOTELIAL
- Ocorre nas arteríolas, nos capilares e nas vênulas
- Causada por queimaduras, algumas toxinas microbianas
- Rápida; pode ser prolongada (horas a dias)

D. LESÃO VASCULAR MEDIADA POR LEUCÓCITOS
- Ocorre nas vênulas e nos capilares pulmonares
- Associada aos estágios tardios da inflamação
- Duração prolongada (horas)

E. AUMENTO DA TRANSCITOSE
- Ocorre nas vênulas
- Induzida por VEGF

Fig. 3-5 Principais mecanismos de aumento da permeabilidade vascular na inflamação e suas características e causas subjacentes.

NO, Óxido nítrico; *VEGF,* fator de crescimento endotelial vascular.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Formação das fendas endoteliais

As fendas endoteliais que levam ao extravasamento vascular podem ocorrer (1) por

contração (mediada por actina/miosina) de células endoteliais adjacentes e (2) através da reorganização das proteínas microtubulares e microfilamentosas do citoesqueleto das células endoteliais. Nessas duas alterações as fendas são provocadas pela abertura de complexos juncionais entre as células endoteliais. As fendas por contração celular nas vênulas pós-capilares se devem à alta densidade de receptores de histamina, serotonina, bradicinina e angiotensina II. As formadas por reorganização do citoesqueleto são mais comumente observadas nas vênulas pós-capilares e, em menor extensão, nos capilares, em resposta a citocinas, como a interleucina 1 (IL-1) e o TNF, e à hipóxia. A formação das fendas é transiente e perdura por 15 a 30 minutos após a ocorrência do estímulo.

O extravasamento vascular resultante da lesão direta às células endoteliais pode provocar seu descolamento da membrana basal subjacente. Tais danos geram condições favoráveis à ativação e à adesão de plaquetas e também à ativação das cascatas de coagulação e do sistema complemento. Este tipo de extravasamento em geral ocorre imediatamente após a indução de uma lesão necrótica, por exemplo, por calor, frio, drogas quimioterápicas, radiação, citotoxinas bacterianas e gases inalados, como o sulfeto de hidrogênio. Esse extravasamento afeta arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares. O extravasamento vascular resultante de danos induzidos por leucócitos é secundário à interação de neutrófilos e outros leucócitos com as células endoteliais durante a cascata de adesão leucocitária. Os leucócitos ativados liberam espécies reativas de oxigênio, como o oxigênio *singlet* e os radicais livres de oxigênio, e enzimas proteolíticas, como as metaloproteinases de matriz e a elastase lisossomal durante a desgranulação celular, que, então, resultam em necrose e descolamento das células endoteliais, assim como em aumento da permeabilidade vascular. Esse tipo de extravasamento geralmente afeta capilares e vênulas pós-capilares.

Fase celular da resposta inflamatória aguda

A principal função da fase celular da resposta inflamatória aguda é enviar leucócitos ao exsudato no sítio de lesão, de modo que essas células possam internalizar agentes ou substâncias através da fagocitose e, se necessário, matá-los e/ou degradá-los. Neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, mastócitos, linfócitos, células T *natural killer* (NK-T) e células dendríticas desempenham um importante papel na proteção de mucosas, pele e outras superfícies corpóreas, como a pleura, o pericárdio e o peritônio, de infecção por micro-organismos através da fagocitose ou da liberação de enzimas proteolíticas degradantes, mediadores químicos e espécies reativas de

oxigênio. Os neutrófilos também desempenham um importante papel na resposta a materiais estranhos, toxinas e células neoplásicas.

Cascata de adesão leucocitária

A movimentação de leucócitos do lúmen dos capilares e das vênulas pós-capilares ao tecido conjuntivo intersticial ocorre através de um processo denominado *cascata de adesão leucocitária* (Fig. 3-6). Quimiocinas, citocinas e outros mediadores inflamatórios influenciam esse processo, modulando a expressão e/ou a avidez de moléculas de adesão de superfície nas células endoteliais e nos leucócitos. A sequência de eventos dessa cascata é bem caracterizada, incluindo marginalização, rolamento, ativação e adesão estável e transmigração dos leucócitos em direção a um estímulo quimiotático.

- *Marginalização.* Com a vasodilatação e a redução da pressão hidrostática e da velocidade do fluxo sanguíneo, os leucócitos saem da região central do lúmen vascular e se movem até a periferia, nas proximidades da superfície da célula endotelial.
- *Rolamento.* O primeiro contato entre os leucócitos e as células endoteliais ocorre por meio de interações transientes e fracas entre moléculas de adesão da família da selectina e seus receptores. Durante o rolamento leucócitos se ligam, temporariamente, ao endotélio e, então, são liberados, o que os aproxima da superfície da célula endotelial e reduz sua velocidade de trânsito. Esse processo é mediado por selectinas, incluindo a L-selectina expressa por neutrófilos e a P-selectina, um carboidrato armazenado nos corpos Weibel-Palade das células endoteliais e os grânulos α das plaquetas, assim como a E-selectina expressa por células endoteliais. A L-selectina é expressa por todos os leucócitos, mas é encontrada em baixas concentrações em neutrófilos humanos normais, e se liga ao receptor de sialil Lewis X (e a outros receptores) das células endoteliais. As moléculas de P-selectina expressas nas superfícies das células endoteliais se ligam à glicoproteína ligante de P-selectina 1 (proteínas sialil Lewis X modificadas) presente em neutrófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos. A E-selectina também medeia a adesão entre leucócitos e células endoteliais e é expressa nas superfícies destas últimas, e se liga a receptores de glicoproteína presentes nos leucócitos. As adesões mediadas por selectina são formadas na borda principal do leucócito em rolamento e se desfazem na porção oposta. Até mesmo distúrbios discretos, como a manipulação cirúrgica, o calor, a isquemia temporária e os produtos de mastócitos, induzem o rolamento de neutrófilos pela superfície das

células endoteliais. Ao reduzir o tempo de trânsito dos leucócitos pelos capilares e vênulas pós-capilares, juntamente com a contínua proximidade dessas células ao endotélio e à constante liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, forma-se um microambiente adequado à progressão ao estágio de "adesão estável".

- *Adesão estável.* Para que a adesão seja estável, os neutrófilos e as células endoteliais devem ser ativados por diversas citocinas (tais como IL-1, interleucina 6 [IL-6], TNF), fatores do sistema complemento (C5a), PAF, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), quimiocinas e outros mediadores inflamatórios. Após a ativação dos neutrófilos, as moléculas de L-selectina são proteolicamente clivadas da superfície celular por ADAM17, e um novo conjunto de proteínas de membrana (integrinas) passa a ser expresso, depois da rápida exocitose das vesículas citoplasmáticas. A firme adesão entre neutrófilos e células endoteliais é mediada pela ligação de moléculas de β_2-integrinas, como Mac-1 (CD11a/CD18), que são expressas em neutrófilos estimulados em conformação ativa, à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e outras ICAM encontradas em células endoteliais. A interação entre P e E-selectina também participa desse processo de firme adesão. Há quatro β_2-integrinas (antígeno de função linfocitária 1 [LFA-1], Mac-1, p150,95 e $\alpha d\beta_2$), que são heterodímeros diferenciados apenas por suas subunidades CD11 a, b, c e d, encontradas em LFA-1, Mac-1, p150,95 e $\alpha d\beta_2$, respectivamente. O CD18 (a subunidade β) é idêntico em todas as quatro β_2-integrinas. Três β_2-integrinas (LFA-1, Mac-1 e p150,95) participam da adesão leucocitária; no entanto, a β2-integrina $\alpha d\beta_2$, primeiro identificada em cães e subsequentemente em seres humanos, parece não atuar de forma significativa na adesão de neutrófilos ou outros leucócitos ao endotélio. Após a obtenção da adesão estável, os neutrófilos passam entre as junções da célula endotelial, por meio da migração transcelular.
- *Migração transcelular.* Nas vênulas pós-capilares a velocidade dos neutrófilos diminui de 10 μm/s à parada completa após a marginalização. Os leucócitos firmemente aderidos migram (transmigram) através da camada endotelial, passando entre as células. Diversas moléculas de adesão leucocitárias participam desse processo (Tabela 3-1). A atividade e a expressão das moléculas de adesão são ligeiramente diferentes em tecidos e tipos celulares distintos. Na pele não inflamada, por exemplo, as células endoteliais expressam altos níveis de E e P-selectina, o que facilita o rolamento dos leucócitos. No fígado inflamado, o CD44 de neutrófilos interage com a proteína sérica associada à hialuronana (SHAP), que é ligada ao ácido hialurônico presente na superfície luminal das células

endoteliais. Linfócitos e monócitos não ativados utilizam a L-selectina para mediar a adesão às vênulas de endotélio alto (HEV) dos linfonodos. Estas células também usam $\alpha_4\beta_1$ (antígeno muito tardio 4 [VLA-4]) para mediar a adesão estável ao ligante endotelial, a molécula de adesão a células vasculares 1 (VCAM-1). Os neutrófilos e outros leucócitos transmigram entre as células endoteliais nas junções intercelulares. A molécula de adesão plaqueta-célula endotelial 1 (PECAM-1), presente nas membranas das células endoteliais, e as moléculas de adesão juncionais (JAM) A, B e C medeiam as atividades e o processo de adesão. A β_2-integrina ligante de ICAM-1 e o ligante de E-selectina também participam desse processo. Os pseudópodes de neutrófilos e outros leucócitos se estendem entre as células endoteliais até atingirem e se ligarem à membrana basal (composta por laminina e colágenos) e às proteínas da matriz extracelular (ECM) subjacente (proteoglicanas, fibronectina e vitronectina). Essa interação é mediada, pelo menos em parte, pelas β_1-integrinas. Os neutrófilos que atravessam a parede vascular se acumulam no tecido conjuntivo perivascular, no exsudato inflamatório. Uma vez no estroma perivascular, os neutrófilos migram pela via estabelecida pelo gradiente quimiotático e pelos mediadores inflamatórios.

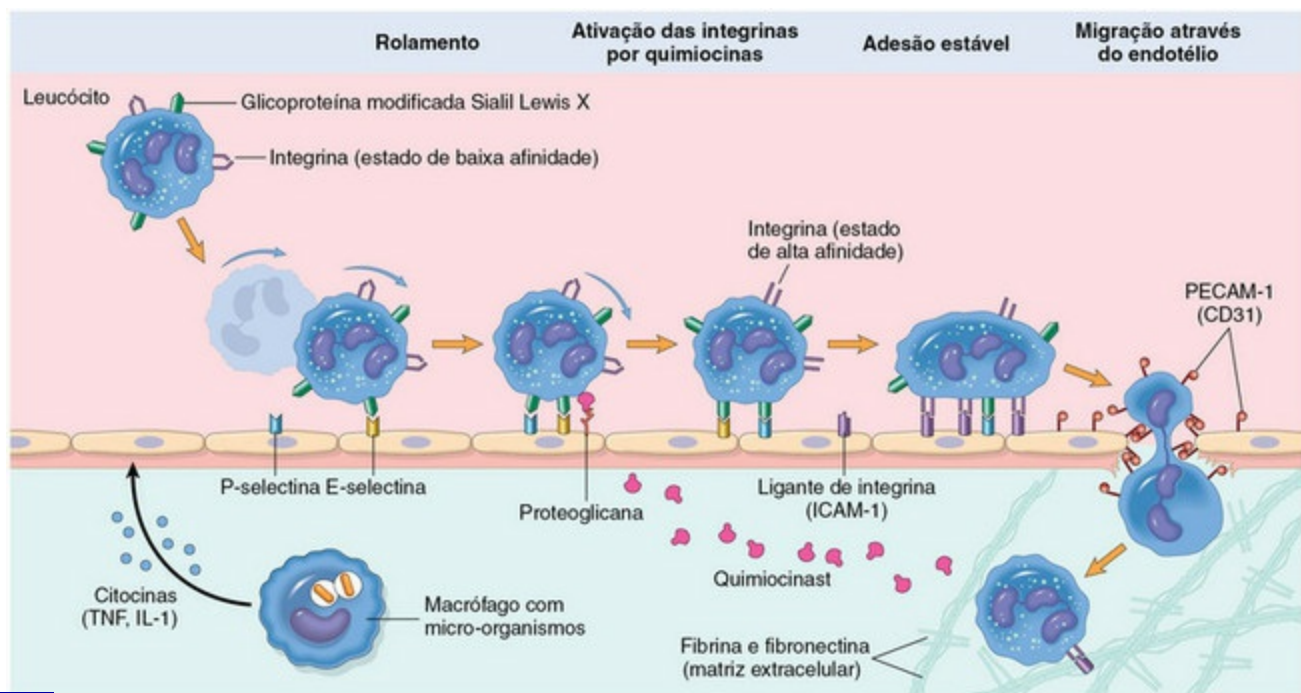



Fig. 3-6 Cascata de adesão leucocitária.

As etapas envolvidas na migração de neutrófilos pela parede vascular são rolamento, ativação, adesão estável e migração através da camada endotelial e da parede vascular. Os neutrófilos expressam receptores para E e P-selectina, que interagem com ligantes expressos pelas células endoteliais. A L-selectina é também expressa por neutrófilos bovinos e, em grau variável, por outras espécies. O processo de rolamento diminui a velocidade de movimentação dos neutrófilos no interior do vaso e

aproxima essas células da superfície vascular da célula endotelial. A ativação é induzida por mediadores inflamatórios, incluindo quimiocinas, como a interleucina 8 (IL-8), e citocinas, como a interleucina 1β (IL-1β) e o fator de necrose tumoral α (TNF-α), que são liberadas por leucócitos próximos e pelas células endoteliais. Essas moléculas ativam os neutrófilos e as células endoteliais que, então, alteram a conformação das integrinas, aumentando a avidez do ligante aos receptores de integrinas e a expressão de outras moléculas de adesão. A ligação entre as β_2 integrinas (Mac-1; CD11a/CD18) expressas por leucócitos à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) expressa por células endoteliais leva à adesão estável entre as células e a superfície endotelial. Após a fixação dos leucócitos no endotélio vascular, essas células aderem à molécula de adesão plaqueta-célula endotelial (PECAM-1) e a outras moléculas de adesão presentes na junção da célula endotelial e transmigram para o tecido perivascular, onde expressam β_1 integrinas que aderem às proteínas da matriz extracelular, como a laminina, a fibronectina, a vitronectina e o colágeno. O processo é mediado por quimiocinas (CXCL8; IL-8), fragmentos do sistema complemento, aminas vasoativas, citocinas e mediadores derivados de membrana, como o fator ativador de plaquetas (PAF) e os leucotrienos.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Tabela 3-1 Moléculas de Adesão Célula Endotelial/Neutrófilo

Molécula Endotelial	**Receptor nos Leucócitos**	**Principal Papel**
P-selectina	Sialil Lewis X PSGL-1	Rolamento (neutrófilos, monócitos, linfócitos)
E-selectina	Sialil Lewis X ESL-1, PSGL-1	Rolamento, adesão ao endotélio ativado (neutrófilos, monócitos, linfócitos T)
ICAM-1	CD11/CD18 (integrinas) (LFA-1, Mac-1)	Adesão, parada, transmigração (todos os leucócitos)
PECAM-1	PECAM-1	Transmigração pela célula endotelial
JAM A	JAM A, LFA-1	Transmigração pela célula endotelial
JAM C	JAM B, Mac-1	Transmigração pela célula endotelial

ESL-1, ligante de E-selectina 1; *ICAM-1*, molécula de adesão intercelular 1; *JAM*, molécula de adesão juncional; *LFA-1*, antígeno de função linfocitária 1; *Mac-1*, antígeno neutrofílico 1; *PECAM-1*, molécula de adesão plaqueta-célula endotelial 1; *PSGL-1,* glicoproteína ligante de P-selectina 1; *VCAM-1*, molécula de adesão celular vascular 1; *VLA*, antígeno muito tardio.

De Cotran RS Kumar V, Collins T, et al: Robbins pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.

Este processo é, na verdade, iniciado durante a fase fluida da resposta inflamatória aguda e é mediado por quimiocinas, citocinas e substâncias quimiotáticas, como fragmentos do sistema complemento. Temporariamente, a marginalização, o rolamento, a ativação, a adesão firme e a transmigração ocorrem ao mesmo tempo, envolvendo diferentes leucócitos nos mesmos capilares e vênulas pós-capilares. O processo é, em grande parte, mediado pela interação de ligantes expressos na superfície de neutrófilos, linfócitos e macrófagos e seus receptores, encontrados nas superfícies luminais das células endoteliais ativadas (Tabela 3-1). As moléculas de adesão são divididas em (1) selectinas (E, L e P-selectina), (2) integrinas (β_1-integrinas da família VLA e β_2-integrinas [Mac-1, LFA-1, p150,95, $\alpha d\beta_2$]), (3) família das citoadesinas (vitronectina, β_3-integrinas e β_7-integrinas [usadas predominantemente por linfócitos]), (4) superfamília das imunoglobulinas (ICAM-1 a ICAM-3, VCAM-1, PECAM-1) e molécula de adesão de mucosa adressina 1 (MAdCAM-1) e (5) outras moléculas, como CD44 (consulte a Tabela Web 3-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Deficiências de adesão leucocitária

Informações sobre este tópico, consulte a Tabela 3-3 Web e as Figuras Web 3-1 a 3-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Estratégias terapêuticas de modulação da infiltração de leucócitos

Informações sobre este tópico, consulte o site VetConsult *em www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Outros mecanismos de regulação da inflamação

Existem muitos mecanismos reguladores que cuidadosamente controlam o desenvolvimento, a intensidade, a duração e a resolução da inflamação. Além daqueles já discutidos, outros fatores influenciam o tipo de resposta inflamatória em cada indivíduo. Dentre estes incluem-se mecanismos que afetam o nível de expressão e a atividade de genes inflamatórios e produtos gênicos. Em primeiro lugar, polimorfismos únicos em nucleotídeos (SNP) no interior do domínio pirina do receptor do inflamassomo permitem o aumento da produção de IL-1β em pacientes acometidos pela febre familiar do Mediterrâneo. Nos TLR, os SNP são associados a respostas alteradas aos ligantes e, assim, alteram as respostas inflamatórias. Da

mesma maneira, os SNP alteram a expressão ou a regulação de citocinas, quimiocinas e seus receptores, podendo modificar o tipo e a magnitude das reações inflamatórias. Além disso, os códons de truncagem prematura (PTC) são genes com códons de parada localizados em pontos críticos, alterando o mRNA e o produto proteico. Assim, o produto proteico, seja uma citocina ou outra molécula inflamatória, apresenta função alterada ou mesmo é afuncional. O número de cópias gênicas (o número de cópias de um gene em um cromossomo) também afeta, diretamente, a quantidade de proteína produzida, constituindo o terceiro mecanismo. Alguns peptídeos antimicrobianos apresentam baixos números de cópias gênicas e, portanto, a quantidade de peptídeo produzido é muito limitada, mesmo na presença de um estímulo inflamatório. Em quarto lugar, há formas latentes de algumas moléculas, como o fator transformador do crescimento β (TGF-β). As formas latentes são encontradas no interior do estroma tecidual e passam a ser funcionais quando ativadas por metaloproteinases de matriz. O quinto mecanismo é a existência de isoformas de alguns genes que inibem a atividade. O VEGF-A, por exemplo, possui uma isoforma que, quando ligada ao receptor de VEGF 2 (VEGFR-2), reduz, ao invés de aumentar, a sinalização. Por fim, existem receptores solúveis, como o ICAM-1 solúvel, que interagem com os ligantes mas não transmitem sinais, já que o receptor não está ligado à célula.

Células efetoras da resposta inflamatória aguda

Células endoteliais vasculares

As células endoteliais são extremamente importantes na manutenção da integridade da vasculatura e em qualquer tipo de inflamação aguda. Considerada, no passado, a célula que, em uma visão mais simplista, separa o sangue e o tecido adjacente, as células endoteliais são agora conhecidas por desempenharem um papel muito sofisticado na regulação (1) da hemostasia/coagulação, (2) da pressão vascular, (3) da angiogênese durante a cicatrização de feridas, (4) da carcinogênese, (5) do *homing* de leucócitos e (6) da inflamação. Em condições fisiológicas a transcitose (passagem transcelular) de albumina, LDL, metaloproteinases e insulina ocorre através de pequenas vesículas e cavéolas no citoplasma da célula endotelial. A passagem paracelular (entre as junções celulares) de água e íons se dá por contração da célula endotelial secundária a um estímulo fisiológico e/ou determinada por mediadores inflamatórios. As células endoteliais são ativadas por mediadores inflamatórios e se contraem, permitindo o extravasamento de fluido para o tecido extravascular. O tônus vascular é mantido, em parte, pela endotelina, uma molécula vasoconstritora,

e pela angiotensina II, que são produzidas pelas células endoteliais, assim como por substâncias vasodilatadoras, como o NO e a prostaciclina (PGI_2). As células endoteliais ativadas liberam esses mediadores químicos e expressam moléculas de adesão e receptores, incluindo E-selectina, P- selectina, ligante de L-selectina, PECAM-1, JAM A, JAM B e JAM C e proteínas da superfamília das imunoglobulinas, como ICAM-1. Essas moléculas de adesão atuam como ligantes na adesão leucocitária. Com o desenvolvimento da inflamação as células endoteliais tendem a aumentar suas propriedades pró-coagulantes, através da liberação de fator tecidual e outras substâncias pró-coagulantes.

Mastócitos e basófilos

A origem e a relação entre mastócitos e basófilos são um tradicional ponto de debate e confusão. As pesquisas atuais claramente indicam que os mastócitos e os basófilos representam tipos celulares distintos, embora compartilhem várias características morfológicas e funcionais. Os mastócitos e os basófilos, juntamente com outros granulócitos e os monócitos, são originários da medula óssea, onde também se diferenciam, a partir de uma célula precursora comum $CD34^+$. A diferenciação das células precursoras $CD34^+$ em mastócitos ou basófilos depende do fator de célula-tronco, uma glicoproteína que atua com outras citocinas e é produzida na medula óssea por fibroblastos e células endoteliais vasculares. Não há evidências que sugiram que os basófilos se diferenciem em mastócitos tissulares.

Os mastócitos dos mamíferos normalmente são distribuídos por todo o tecido conjuntivo adjacente a pequenos vasos sanguíneos e linfáticos da pele e das membranas mucosas. Nesses locais os mastócitos respondem rapidamente a proteínas estranhas, micro-organismos e outras substâncias, contribuindo de forma significativa para o desenvolvimento da inflamação aguda. Essa localização também permite que os mastócitos interajam com células dendríticas residentes e liberem mediadores inflamatórios que ativam as células endoteliais. Estudos experimentais sugerem que os mastócitos cutâneos dos tecidos vivem por 4 a 12 semanas, dependendo de sua localização. Os mastócitos representam uma população celular extremamente heterogênea. Na década de 1960, Enerback identificou dois tipos de mastócitos: os de mucosa e os de tecido conjuntivo. Os mastócitos de mucosa são encontrados nas mucosas respiratórias e intestinais, e podem aumentar em número durante alguns tipos de respostas imunológicas dependentes de linfócitos T *helper* 2 (T_H2). Os mastócitos de tecido conjuntivo, por outro lado, apresentam pouca ou nenhuma dependência de linfócitos T. Os mastócitos expressam receptores de alta afinidade para imunoglobulina E (IgE; Fcε-RI) em sua superfície, e a liberação dos grânulos

mastocitários é estimulada pela ligação cruzada entre receptores de IgE por antígenos, como pólens, alérgenos e parasitas. A substância P liberada das fibras nervosas sensoriais (C-reativas) e pelos macrófagos também provoca a desgranulação de mastócitos. A desgranulação resulta na liberação das moléculas pré-formadas TNF-α, histamina, proteases neutras, proteoglicanas (sulfato de condroitina e heparina), serotonina (em roedores, mas não em seres humanos), triptase, quimase e fator de célula-tronco no tecido. A atividade da histamina e da substância P parece ser inter-relacionada, uma vez que a histamina liberada por mastócitos pode regular, de forma negativa, a liberação de substância P pelas fibras nervosas, assim reduzindo quantidades excessivas das duas moléculas pró-inflamatórias. A inter-relação entre os mastócitos e as fibras produtoras de substância P é um exemplo bastante citado da via neuroinflamatória-neuroimune.

Os mastócitos também sintetizam leucotrieno (LT) C_4 (LTC_4), PAF, prostaglandina (PG) D_2 (PGD_2), numerosas citocinas, serotonina (em algumas espécies), heparina e quimiocinas C-C (proteína inflamatória de macrófagos [MIP]-1-α e proteína quimiotática de macrófagos [MCP]-1). A liberação desses mediadores contribui significativamente para o desenvolvimento da resposta inflamatória aguda. Além disso, em concentrações fisiológicas é provável que esses produtos compensem os efeitos das densas populações de mastócitos nos tecidos e, assim, auxiliem a regulação da permeabilidade vascular. Os mastócitos também liberam enzimas proteolíticas, como a triptase e a quimase, que participam do remodelamento da ECM. A triptase é mitogênica para células epiteliais e provavelmente participa na proliferação desta população celular durante o reparo tecidual.

Os basófilos são similares a neutrófilos e eosinófilos, já que amadurecem na medula óssea, circulam no sangue periférico, são recrutados nos tecidos e apresentam sobrevida tissular de vários dias. Os basófilos expressam receptores de IgE de alta afinidade, como os mastócitos, e liberam grânulos e mediadores inflamatórios. Os basófilos parecem não apresentar heparina, possuem repertório de citocinas mais limitado do que os mastócitos e liberam principalmente IL-4 e IL-13. Essas células expressam CD40L e CCR3 (receptor de eotaxina). A presença desses receptores sugere que os basófilos podem entrar em inflamação, onde liberam citocinas reguladoras que aumentam a expressão de VCAM-1 nas células endoteliais e fazem os linfócitos B passarem a sintetizar IgE, contribuindo para o desenvolvimento das respostas mediadas por este isótipo. Os basófilos podem ser proeminentes na infiltração de leucócitos mediada por IgE na mucosa nasal, nos seios da face, no trato respiratório e na pele, e todos esses sítios são bastante predispostos ao desenvolvimento de doenças alérgicas.

O papel de mastócitos e basófilos nas reações de hipersensibilidade mediadas por

IgE é conhecido há décadas. Essas células são efetores extremamente importantes em hipersensibilidades imediatas do tipo I dependentes de IgE (Cap. 5). A liberação de seus grânulos e mediadores em concentrações inflamatórias no pulmão, por exemplo, leva à secreção de muco, ao acúmulo de fluido seroproteináceo nas vias aéreas, à broncoconstrição e à vasodilatação. A liberação excessiva de triptase e quimase por mastócitos pode aumentar a degradação da ECM, o que contribui para o desenvolvimento de fibrose e o remodelamento tecidual. As quimiocinas e citocinas de mastócitos e basófilos participam das defesas imunes inatas por estimularem a quimiotaxia e a liberação de peptídeos antimicrobianos. Os mediadores também aumentam a expressão de molécula de adesão nas células endoteliais de vasos sanguíneos próximos e dos leucócitos que entram na área.

Neutrófilos

Os neutrófilos geralmente são o primeiro tipo de leucócito recrutado no exsudato inflamatório. Seu objetivo é (1) matar micro-organismos, como bactérias, fungos, protozoários e vírus; (2) matar células tumorais; ou (3) eliminar materiais estranhos. As atividades biológicas dos neutrófilos são principalmente projetadas para matar micro- organismos através da degradação lisossomal, mas, caso isso não seja possível, os neutrófilos podem limitar o crescimento dos patógenos, dando tempo para o desenvolvimento de respostas imunológicas adaptativas.

Os neutrófilos realizam duas importantes funções: (1) fagocitam micro-organismos ou materiais estranhos e, então, há fusão do fagossomo com lisossomos primários, formando um fagolisossomo, no qual os micro-organismos ou materiais estranhos são, respectivamente, mortos ou degradados (consulte a Fig. Web 3-4 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult); e (2) secretam e/ou liberam o conteúdo de seus grânulos no exsudato inflamatório, estimulando a resposta inflamatória aguda. Os neutrófilos também se infiltram em áreas de necrose tecidual aguda, como aquelas que se desenvolvem nos infartos, e em áreas necróticas de tumores.

Essas células são produzidas na medula óssea, circulam na corrente sanguínea e, se não forem recrutadas aos tecidos por uma resposta inflamatória aguda, podem entrar em tecidos, onde são destruídas por macrófagos, via apoptose e fagocitose, ou são perdidos, por migração através de mucosas, como as dos tratos alimentar e respiratório. Seu tempo médio de trânsito no sangue é de 10 horas, e sua meia-vida sanguínea varia entre as espécies animais, mas é de 5 a 10 horas; os neutrófilos presentes em tecidos sobrevivem por 1 a 4 dias. Citocinas, como IL-1 e TNF, e fatores de crescimento, como o fator estimulador de colônias de granulócitos e neutrófilos

(GM-CSF), o fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e a IL-3, podem aumentar a liberação de neutrófilos da medula óssea, induzindo granulopoiese em 2 a 4 dias. O GM-CSF e o G-CSF são também encontrados em tecidos durante a resposta inflamatória aguda, e impedem a apoptose dos neutrófilos ali presentes. No interior das áreas de intensa inflamação os neutrófilos e demais leucócitos devem atuar sob condições hipóxicas, e o fazem por meio da estabilização do fator indutível por hipóxia 1α (HIF-1α). O HIF-1α induz a transcrição de genes que promovem a fagocitose, a inibição de apoptose e a liberação de peptídeos antimicrobianos, proteases granulares, VEGF, citocinas e NO sintetase indutível (iNOS). A retirada do fator de crescimento, que ocorre durante a resolução da inflamação aguda, induz apoptose, e isto pode ser acelerado por TNF. Durante a apoptose, os neutrófilos perdem a capacidade de desgranular e são ativados, o que impede a liberação de suas enzimas lisossomais e, assim, o dano tecidual excessivo, permitindo sua fagocitose por macrófagos.

Os neutrófilos que entram no tecido são ativados, o que aumenta a migração, a fagocitose e a morte microbiana, através da estimulação por mediadores inflamatórios e da interação com moléculas de adesão de superfície. Os mediadores inflamatórios se ligam aos receptores dos neutrófilos, como os receptores de PAF, C5a, IL-8 e substância P (o receptor 1 de neurocinina), leucotrienos, calicreína, GM-CSF e citocinas, como o TNF. Muitos desses mediadores induzem quimiotaxia; quando moléculas de adesão leucocitárias, como as selectinas e as integrinas, interagem com seus ligantes respectivos, provocam a indução de proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) e proteínas G, resultando na migração de neutrófilos, geralmente em direção a um gradiente quimiotático, e sua ativação.

Os neutrófilos podem internalizar grandes partículas, de até 0,5 μm de diâmetro, por meio da fagocitose, incluindo micro-organismos, corpos estranhos, células senescentes e *debris* celulares. Embora os neutrófilos possam internalizar partículas não opsonizadas, a opsonização facilita muito a fagocitose. Os principais receptores de opsoninas encontrados nas membranas dos neutrófilos reconhecem o sistema complemento (CR1 e CR3) e Fc (Fc γ-receptor I, IIA, IIIB), que se ligam a fragmentos do sistema complemento (C3b e C3bi) e à porção Fc de imunoglobulinas como a IgG1 e a IgG3. Tais ligantes iniciam a atividade da guanosina trifosfatase (GTPase) Rac1 e da β_2-integrina Mac-1 (CD11b/CD18), que também se liga ao fragmento C3bi e ativa a GTPase-ρ. Tais proteínas e lipidioquinases (p. ex., proteína quinase C e fosfatidilinositol 3 quinase) medeiam a montagem da actina por meio da formação de filópodes ou lamelípodes que cercam e, então, internalizam as partículas, pela fagocitose realizada por neutrófilos ativados. O processo de ativação também leva à liberação do cálcio armazenado no retículo endoplasmático, que induz o *burst*

(explosão) respiratório ou oxidativo (Tabela 3-2). A explosão oxidativa é o processo pelo qual a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) oxidase, composta por cinco subunidades da proteína phox, é formada na membrana dos fagossomos. Isso catalisa a formação do radical livre superóxido, usado para matar micro-organismos ou degradar materiais internalizados. O superóxido pode reagir, levando à formação de peróxido de hidrogênio e radicais livres adicionais, como o radical hidroxila e o ácido hipocloroso. Os neutrófilos também expressam iNOS, que gera NO e mieloperoxidase, que também produz ácido hipocloroso. O ânion superóxido e o NO podem formar peroxinitrito, que é altamente reativo.

Tabela 3-2 Mecanismos Antimicrobianos dos Vacúolos Fagocíticos

Mecanismos antimicrobianos independentes de oxigênio			
Catepsina G e elastase			Dano a membranas microbianas
Defensinas de baixo peso molecular			
Proteínas catiônicas de alto peso molecular			
Proteína de aumento de permeabilidade bactericida			
Lactoferrina			Forma complexos com ferro
Lisozima			Quebra proteoglicanas
Hidrolases ácidas			Degradam micro-organismos mortos
Mecanismos antimicrobianos dependentes de oxigênio			
Sequência de Reações Geradas por NADPH Oxidase:			
Glicose + $NADP^+$	Desvio hexose monofosfato →	pentose fosfato + NADPH	Explosão de O_2 mais geração de ânion superóxido
NADPH + O_2	NADPH oxidase →	$NADP^+$ + $\mathbf{O_2^-}$	
$2O_2^- + 2H^+$	Dismutação espontânea →	$\mathbf{H_2O_2 + {}^1O_2}$	Formação espontânea de outros agentes microbianos
$O_2^- + H_2O_2$	→	$\mathbf{\bullet OH}$ + OH^- + $\mathbf{{}^1O_2}$	
$H_2O_2 + Cl^-$	Mieloperoxidase →	$\mathbf{OCl^-}$ + H_2O	Geração de moléculas microbicidas por ação da mieloperoxidase
$OCl^- + H_2O_2$	→	$\mathbf{{}^1O_2}$ + Cl^- + H_2O	
$2\bullet O_2O_2^- + 2H^+$	Superóxido dismutase →	$O_2 + H_2O_2$	Mecanismos protetores usados por hospedeiros e muitos micro-organismos
$2H_2O_2$	Catalase →	$2H_2O + O_2$	
Sequência de Reações do Óxido nítrico			
O_2 + L-arginina	NO sintase →	$\mathbf{NO^-}$	Espécies reativas
NO + O^-_2	→	$\mathbf{\bullet ONOO^-}$	
NO + Fe/RSH	→	$Fe(RS)_2\ (NO)_2$	Forma complexos com ferro

As espécies microbicidas são colocadas em negrito. Fe/RSH, complexo formado por ferro e uma molécula geral de sulfidrila; $Fe(RS)_2$, Fe/RSH oxidado; O_2^-, ânion superóxido; $^1O_2$, oxigênio *singlet* (ativado); •OH, radical livre hidroxila; NADPH, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida; $NADP^+$, NADPH oxidada; H_2O_2, peróxido de hidrogênio; OCl^-, ânion hipoclorito;

De Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St Louis, 2008, Mosby.

NO, óxido nítrico; •ONOO⁻, radical peroxinitrito.

Após a internalização de uma partícula os fagossomos podem "amadurecer", fundindo-se a lisossomos e endossomos ou removendo partes do material internalizado. É provável que o processo de fusão seja mediado pela calmodulina, uma proteína ligante de cálcio, e por ligação do fator sensível a *N*-etillmaleimida (NSF) solúvel a receptores proteicos (SNARE; uma proteína de fusão) que interagem com os ligantes de outra vesícula, aproximando e fundindo as membranas. O processo de maturação leva à redução do pH no interior do fagossomo e à ativação de enzimas microbicidas, incluindo NADPH oxidase e complexos de mieloperoxidase. Partículas menores são internalizadas por meio de endocitose mediada por receptor.

A capacidade de matar micro-organismos ou degradar materiais estranhos apresentada pelos neutrófilos depende, em grande parte, do conteúdo dos grânulos neutrofílicos, que armazenam enzimas de degradação e peroxidação, moléculas de adesão e peptídeos e/ou proteínas antimicrobianas (consulte o Quadro Web 3-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A mieloperoxidase é uma enzima usada na conversão de peróxido de hidrogênio a ácido hipocloroso. O ácido hipocloroso, o peróxido de hidrogênio e um cofator haleto (o cloreto) formam o sistema da mieloperoxidase, que é um eficaz mecanismo microbicida empregado pelos neutrófilos para matar micro-organismos e degradar substâncias internalizadas. Defensinas, catelicidinas e proteínas antimicrobianas participam da degradação de micro-organismos, formando poros nas membranas desses micro-organismos. Essas moléculas também afetam a quimiotaxia e a ativação da resposta imunológica adaptativa. A lactoferrina inibe o crescimento de bactérias fagocitadas por meio do sequestro do ferro livre, e a elastase hidrolisa paredes celulares de bactérias e a elastina tissular. O conteúdo enzimático dos grânulos, como a gelatinase (metaloproteinase de matriz 9 [MMP- 9]) e a mieloperoxidase, e substâncias não enzimáticas, como os peptídeos antimicrobianos e a lactoferrina, são também comumente liberados pelos neutrófilos no espaço extracelular e participam da morte de patógenos microbianos extracelulares e da degradação da ECM. Os efeitos das proteases extracelulares neutrofílicas, se não inativados, podem provocar graves lesões teciduais; portanto, inibidores de proteases são encontrados no plasma e nas lesões inflamatórias após o extravasamento vascular.

A formação dos grânulos neutrofílicos começa durante a diferenciação das células mieloides na medula óssea (consulte o Quadro Web 3-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os grânulos são primeiramente observados em mieloblastos e promielócitos, quando vesículas de transporte imaturas brotam do complexo de Golgi e se fundem, dando origem aos grânulos primários. Os grânulos

primários são também denominados *grânulos azurofílicos,* por sua afinidade pelo corante azure A. Esses grânulos contêm mieloperoxidase, elastase, defensinas e pequenas quantidades de lisozima. Mielócitos e metamielócitos apresentam grânulos secundários (específicos) que contêm defensinas, lactoferrina, lisozima e quantidades menores de mieloperoxidase, CD11b/CD18 e elastase. Neutrófilos não segmentados, no penúltimo estágio de desenvolvimento dessa população celular, apresentam grânulos terciários (de gelatinase) que contêm lisozima, gelatinase (MMP-9), proteína secretora rica em cisteína 3 (CRISP-3) e a molécula de adesão CD11b/CD18 (Mac-1), mas quantidades menores de mieloperoxidase, lactoferrina, proteinase 3, elastase e defensinas. Neutrófilos não segmentados e maduros também possuem vesículas secretoras, que contêm proteínas plasmáticas, fosfatase alcalina e diversos antígenos CD, incluindo as moléculas de adesão CD11b/CD18. As vesículas secretoras são rapidamente mobilizadas após a ativação de neutrófilos, resultando na pronta expressão de moléculas de adesão que medeiam a infiltração de leucócitos.

Os grânulos neutrofílicos evoluíram de forma filogenética e são especialmente adaptados em cada espécie. Na maioria dos mamíferos as enzimas liberadas em um exsudato pelos grânulos neutrofílicos provocam liquefação, resultando na formação de pus. Répteis e aves não apresentam tais enzimas ou as possuem em concentrações reduzidas, principalmente mieloperoxidase, e não podem liquefazer o exsudato. Assim, há formação de um material caseoso, que é degradado pela próxima linha de células inflamatórias, os macrófagos. Os grânulos dos heterófilos das aves (as células equivalentes a neutrófilos observadas em aves, coelhos e cobaias são chamadas heterófilos) possuem pouca mieloperoxidase, mas tal molécula também é encontrada em baixas concentrações em neutrófilos de bovinos e suínos. Os neutrófilos de bovinos e ovinos apresentam níveis limitados de lisozima. As α-defensinas são encontradas em neutrófilos de coelhos, cobaias, *hamsters*, ratos e bovinos, mas não foram identificadas em neutrófilos de cães, gatos, camundongos, suínos e equinos. Os efeitos dessas diferenças entre os grânulos de diversas espécies animais na defesa do hospedeiro e na função dos neutrófilos não são completamente compreendidos.

Ao morrer os neutrófilos podem liberar armadilhas neutrofílicas extracelulares (NET), compostas por um arcabouço de DNA embebido por peptídeos e proteínas antimicrobianas e outras moléculas, como histonas, conteúdo dos grânulos primários, lactoferrina, gelatinase, catelicidinas e α-defensinas. As NET prendem as bactérias e podem ser microbicidas. A actina é também liberada por neutrófilos mortos e, no pulmão, pode aumentar a viscosidade do muco respiratório, o que pode ocluir as vias aéreas de animais desidratados.

Eosinófilos

Os eosinófilos são recrutados da corrente sanguínea para os tecidos conjuntivos vascularizados da maioria dos órgãos, em resposta a quimiotáticos específicos presentes em doenças alérgicas e parasitárias. Os eosinófilos frequentemente entram nas lesões durante a transição da inflamação aguda à inflamação crônica. Essas células possuem grânulos proeminentes, que liberam proteínas básicas e, quando ativadas, produzem citocinas, quimiocinas, proteases e radicais oxidativos. Esta gama de mediadores geralmente é liberada na resposta a helmintos e, mais recentemente, a infiltração eosinofílica foi implicada na resistência ao desenvolvimento de alguns cânceres. Por outro lado, os produtos eosinofílicos contribuem para o desenvolvimento de dano tecidual em vários órgãos, incluindo os pulmões (asma), o coração, a pele e o trato gastrointestinal.

Os eosinófilos foram as primeiras células sanguíneas (leucócitos) reconhecidas por apresentarem numerosos grânulos citoplasmáticos com afinidade por corantes ácidos, como a eosina. Assim, o nome *eosinófilo* ("amigo da eosina") foi proposto por Ehrlich, no final do século XIX, para essas células únicas. Em 1939 foi postulado que os eosinófilos atuam na resposta imunológica a helmintos e, na década de 1970, reconheceu-se que o número dessas células no sangue aumenta (eosinofilia) em doenças parasitárias e alérgicas. Os eosinófilos são ligeiramente maiores do que os neutrófilos. Seu núcleo é lobulado (bilobado) e composto principalmente por heterocromatina (condensada). Os grânulos eosinofílicos são conhecidos por seu grande tamanho, especialmente em equinos, e são ricos em arginina, de coloração marrom-avermelhada.

Os eosinófilos possuem diversos tipos de grânulos, como listado na Tabela Web 3-4 disponível no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult, incluindo grandes grânulos específicos, pequenos grânulos, grânulos primários e grânulos secundários. Os grandes grânulos específicos contêm quatro proteínas básicas distintas: (1) a proteína básica principal, (2) a proteína catiônica eosinofílica, (3) a neurotoxina derivada de eosinófilos e (4) a peroxidase eosinofílica. Essas proteínas exercem efeitos biológicos em micro-organismos e nos tecidos em que há replicação de patógenos, danificando membranas lipídicas. Além disso, a histaminase e diversas enzimas lisossomais hidrolíticas, como a colagenase e a gelatinase, são também encontradas nos grandes grânulos específicos. Os pequenos grânulos contêm enzimas como as arilsulfatases, as fosfatases ácidas, as MMP e as gelatinases. Os eosinófilos também elaboram citocinas, como IL-1 a IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-16, GM-CSF, TGF-α e TGF-β e quimiocinas. O conteúdo dos grânulos eosinofílicos é liberado na resposta a estímulos inflamatórios de maneira similar àquela usada na ativação de neutrófilos. No entanto, os produtos dos grânulos eosinofílicos podem provocar extensa degradação tecidual, incluindo a degradação de colágeno, que é comumente

observada nos granulomas eosinofílicos de gatos, equinos e cães. Aproximadamente todos os mastocitomas de cães e alguns mastocitomas de gatos contêm eosinófilos.

Os principais quimiotáticos de eosinófilos são a histamina e o fator quimiotático eosinofílico A (de mastócitos), o fragmento C5a, algumas citocinas (IL-4, IL-5 e IL-13) e quimiocinas (CCL-5, conhecida como *regulada à ativação, expressa e secretada por linfócitos T normais* [RANTES] e CCL-11 [conhecida como *eotaxina]*) liberadas por células epiteliais, eosinófilos, mastócitos e helmintos. O 5-Oxo-6, 8, 11, 14-ácido eicosatetraenoico (5-oxo-ETE) é um potente ativador de eosinófilos humanos, com potência quimiotática comparável à da eotaxina e da RANTES, que aumentam a quimiotaxia induzida por 5-oxo-ETE. O 5-oxo-ETE e essas quimiocinas contribuem para o acúmulo de eosinófilos no sistema respiratório em doenças como a asma.

Células *natural killer* e linfócitos t *natural killer*

As células *natural killer* (NK) são sentinelas do sistema imune que lisam células tumorais e células infectadas por vírus sem prévio encontro. Essas células entram em regiões de inflamação aguda horas e mesmo dias após o início da lesão. As células NK matam as células- alvo através da liberação de perforina dos grânulos citoplasmáticos. As células NK expressam CD161, uma lectina de tipo C, mas não expressam CD3, o antígeno dos linfócitos T. Cerca de 95% das células NK expressam CD56 e produzem interferon-γ (IFN-γ); estas são as células NK de tipo I. As células NK de tipo II não apresentam CD56 e produzem IL-4, IL-5 e IL-13, auxiliando respostas T_H2.

A IL-21 regula a diferenciação e a morte por apoptose induzida pelas células NK. Células NK inativas podem ser estimuladas pelo ligante Flt-3, uma citocina hematopoietica que estimula a proliferação de células dendríticas e respostas imunológicas antitumorais, e também por IL-4, IL-12, IL-15 e IL-21. Após a ativação, a IL-21 induz a diferenciação da célula NK e a regulação positiva de CD16, o receptor de IgG de baixa afinidade necessário à citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) e também a liberação de IFN-γ por esta população celular, necessária à ativação de neutrófilos e células dendríticas. Por fim, a IL-21 inicia um programa apoptótico tardio nas células NK diferenciadas e impede o recrutamento de outras NK não envolvidas no processo. Os linfócitos NK-T são linfócitos T (que expressam o antígeno CD3) que apresentam propriedades de células T e células NK. Os linfócitos NK-T reconhecem a molécula CD1d, que é uma molécula apresentadora de antígeno que se liga a lipídeos e glicolipídeos próprios e estranhos e, após a ativação da célula, induz a liberação de IFN-γ, IL-4 e GM-CSF. Devido a esta grande distinção de próprio e não próprio, os linfócitos NK-T podem ter importantes papéis no desenvolvimento

de doenças autoimunes.

Monócitos e macrófagos

Os macrófagos são originários de monócitos derivados da medula óssea, que circulam pelo sangue; alguns monócitos, porém, são fisiologicamente localizados nos tecidos. Estas células entram em lesões inflamatórias agudas cerca de 12 a 48 horas após seu início, dependendo do agente ou da substância incitante. A diferenciação das células-tronco monocíticas em monócitos circulantes é rápida e ocorre na medula óssea (em 1,5 a 3 dias), e é regulada por fatores de crescimento e diferenciação, citocinas e moléculas de adesão, como IL-3, CSF e TNF. Em condições fisiológicas, os monócitos do sangue são encontrados em todo o corpo e se diferenciam em macrófagos tissulares. Recentemente foram identificados monócitos não clássicos; estas células migram lentamente pelo lado luminal do endotélio e monitoram tecidos saudáveis. Quando esses monócitos percebem a presença de dano ou infecção migram rapidamente para o tecido.

Existem dois tipos de macrófagos tissulares: os macrófagos que residem no interior de órgãos/tecidos específicos (macrófagos livres e macrófagos fixos) e os macrófagos derivados de monócitos encontrados na resposta a estímulos inflamatórios. Os macrófagos residentes em órgãos/tecido conjuntivo primeiro entram nesses sítios como monócitos do sangue, sob condições fisiológicas (e não doenças inflamatórias). Esses macrófagos formam o sistema monocítico-macrofágico, incluindo os macrófagos do tecido conjuntivo (histiócitos [macrófagos livres]), do fígado (células de Kupffer [macrófagos fixos]), do pulmão (macrófagos alveolares [macrófagos livres] e macrófagos intravascular [macrófagos fixos]), dos linfonodos (macrófagos livres e fixos), do baço (macrófagos livres e fixos), da medula óssea (macrófagos fixos), dos fluidos serosos (macrófagos pleurais e peritoneais [macrófagos livres]), do cérebro (células da micróglia) e da pele (histiócitos [macrófagos fixos]). O número de macrófagos no tecido é mantido por (1) influxo de monócitos do sangue, (2) proliferação de monócitos recrutados ao tecido e (3) substituição biológica de macrófagos por apoptose (sua sobrevida nos tecidos é inferior a 3 semanas).

Durante a inflamação os monócitos expressam receptores (para domínios Fc de IgG e C3b) para mediadores químicos que induzem atividades migratórias, quimiotáticas, pinocíticas e fagocíticas na resposta ao estímulo inflamatório. No interior das lesões inflamatórias os receptores dos monócitos interagem com citocinas, antígenos e outros estímulos, que rapidamente ativam a maturação dessas células em macrófagos. Esse processo pode ocorrer praticamente em qualquer local

do corpo e prepara o terreno para o desenvolvimento da inflamação crônica. Nas lesões inflamatórias crônicas os macrófagos são as células de último recurso e se acumulam nos sítios de persistência de antígenos ou micro-organismos, presença de material estranho ou repetição da lesão. Funcionalmente, os macrófagos são um componente do sistema imune inato, dado seu papel na fagocitose e na liberação de citocinas durante a resposta inflamatória aguda. No entanto, os macrófagos estão entre os principais desencadeadores da resposta imunológica adaptativa, devido à sua capacidade de processar e apresentar antígenos e regular a atividade dos linfócitos T.

Mediadores químicos da resposta inflamatória aguda

Dentre os mediadores químicos da resposta inflamatória aguda incluem-se moléculas como a histamina, a serotonina, a bradicinina e as taquiquininas. Muitos desses mediadores são produzidos como moléculas pré-formadas ou são sintetizadas pelo fígado e por neutrófilos, basófilos, macrófagos/monócitos, plaquetas, mastócitos, células endoteliais, células da musculatura lisa, fibroblastos e a maioria das células epiteliais. As moléculas pré-formadas, como a histamina, são processadas e armazenadas, geralmente em grânulos ou vacúolos, no interior das células inflamatórias. Essas moléculas podem ser liberadas imediatamente à ativação celular e estão, portanto, ativas em segundos. Outras moléculas, como a maioria das citocinas, das moléculas de adesão e das prostaglandinas, são sintetizadas, em grande parte, após a ativação ou lesão de uma célula inflamatória. Células endoteliais, por exemplo, geralmente expressam níveis baixos (basais) da molécula de adesão ICAM-1, mas após serem ativadas (por citocinas, como a IL-1) rapidamente transcrevem o gene de ICAM-1, gerando o RNA mensageiro (mRNA) da molécula, que é traduzido na proteína ICAM-1, que é processada, transportada e expressa na superfície celular. Este é um processo rápido, resultando na expressão de ICAM-1 em horas; no entanto, não é tão rápido quanto a liberação de histamina, que ocorre em segundos. Mediadores inflamatórios originários de proteínas plasmáticas, como a cinina e as proteínas do sistema de coagulação e do sistema complemento, são constantemente secretados pelo fígado na forma de precursores, que devem ser ativados via clivagem proteolítica, no sistema circulatório, às suas formas ativas; no entanto, após o início da clivagem proteolítica a atividade da cinina e das proteínas do sistema complemento é imediata, similar ao observado com a histamina.

Os mediadores inflamatórios, sejam pré-formados, sintetizados ou derivados do plasma, de modo geral se ligam a receptores em células-alvo e as ativam ou fazem

com que secretem outros mediadores inflamatórios. Neste último caso, os mediadores podem amplificar ou suprimir a secreção de outros mediadores pelas células-alvo. Uma vez ativados e liberados ou secretados, os mediadores inflamatórios (em sua maioria):

- Apresentam meias-vidas curtas e seu decaimento é rápido
- São destruídos enzimaticamente
- São removidos por mecanismos protetores, como antioxidantes
- São bloqueados por inibidores endógenos, como inibidores do sistema complemento e falsos receptores

Este arranjo forma um sistema de checagem e equilíbrio para a gravidade da resposta inflamatória aguda, e também pode ser explorado no desenvolvimento de drogas que inibem respostas inflamatórias excessivas. Os mediadores inflamatórios, se excessivamente não regulados, podem provocar graves lesões nos tecidos acometidos pela resposta inflamatória aguda e áreas adjacentes.

Além da histamina, mediadores inflamatórios pré-formados são a serotonina, a bradicinina e as taquiquininas (substância P e neurocininas). Os mastócitos e os basófilos são as principais fontes de histamina e serotonina. A bradicinina é liberada por leucócitos e células endoteliais vasculares, e a substância P é liberada por mastócitos, basófilos e fibras nervosas (sensoriais) C-reativas. Como anteriormente mencionado, os mediadores são rapidamente ativos (em segundos a minutos) e participam do aumento da permeabilidade vascular, que perdura por minutos a horas.

A histamina rapidamente aumenta a permeabilidade vascular, e foi um dos primeiros mediadores da inflamação reconhecidos. Experimentos conduzidos por *Sir* Thomas Lewis, em 1927, e Dale e Laidlaw, em 1911, indicaram o possível papel da histamina e de outros mediadores locais na inflamação aguda. A histamina é derivada do aminoácido histidina, através da ação da histidina descarboxilase. Esta enzima catalisa a descarboxilação da histidina a histamina e dióxido de carbono. A histamina é armazenada em grânulos de mastócitos, basófilos e plaquetas.

Como mediadora da inflamação, os principais efeitos da histamina são (1) vasodilatação (hiperemia ativa), (2) estimulação microvascular, (3) estimulação de reflexos neurais e vagais e da constrição brônquica, (4) liberação de $PGF_{2\alpha}$, (5) dor e prurido, (6) taquicardia e (7) quimiotaxia de eosinófilos. Os efeitos vasculares agudos da histamina são imediatos (em minutos) e transientes (perduram cerca de 30 a 90 minutos). Não se sabe se a histamina participa da inflamação crônica, mas esta molécula pode modular a resposta inflamatória e a reatividade de diversos leucócitos,

incluindo linfócitos. Há quatro receptores acoplados à proteína G (GPCR) que reconhecem a histamina. Dois destes, H_1 e H_4, são encontrados em leucócitos, enquanto os receptores H_2 e H_3 estão presentes na mucosa gástrica e nas terminações nervosas, respectivamente.

A liberação de histamina de mastócitos é uma resposta a diversos estímulos, incluindo aqueles mediados por IgE, C3a, C5a, calor, frio, substância P, adenosina trifosfato (ATP) e produtos de leucócitos, células endoteliais e plaquetas. A histamina livre reage, em minutos, com receptores H_1 do endotélio venular, provocando contração e formação de fendas (reorganização do citoesqueleto [filamentos de actinomiosina]), resultando no aumento da permeabilidade vascular. A ativação do receptor de histamina H_1 pode levar à produção de citocinas e anticorpos por linfócitos T e linfócitos B, respectivamente. Além disso, os receptores H_1 são também encontrados em diversos leucócitos, como linfócitos T, linfócitos B e monócitos.

Esses receptores apresentam grande sobreposição de atividades em muitos tipos de células. Muitas das ações da histamina podem ser mimetizadas por agonistas dos receptores H_1 e H_2 (uma molécula ou droga que se liga ao receptor e desencadeia uma resposta celular), mas podem ser bloqueadas por antagonistas H_1 e H_2, moléculas ou drogas que bloqueiam o receptor e impedem a resposta celular. Este último efeito é a base de terapias usadas hoje em medicina veterinária. Os receptores de histamina, por exemplo, estão envolvidos na patogênese das alergias, e antagonistas dos receptores H_1 (os anti-histamínicos) reduzem os sintomas associados à rinite alérgica, como espirros, prurido e rinorreia. Nas bronquiolites alérgicas de gatos e equinos a ativação do receptor H_1 aumenta a permeabilidade vascular, provocando uma inflamação serosa nos brônquios e bronquíolos. Se esta resposta puder ser bloqueada, os efeitos dos alérgenos nos pacientes acometidos podem ser minimizados. Os eosinófilos produzem histaminases que degradam a histamina.

A serotonina (5-hidroxitriptamina) é uma importante amina vasoativa pré-formada, com ações similares àquelas descritas para a histamina. A serotonina é também um importante neurotransmissor. A serotonina é encontrada nos grânulos mastocitários de roedores e nas plaquetas de mamíferos. A serotonina e a histamina são liberadas das plaquetas após sua ativação por:

- Agregação e após o contato com colágeno em uma membrana basal exposta de áreas de necrose endotelial e descolamento de células
- Trombina, da ativação da cascata de coagulação
- Adenosina difosfato (ADP) liberado de células endoteliais lesionadas
- Ativação da cascata do sistema complemento por imunecomplexos (C3a, C5a)

As cininas, como as taquiquininas e a bradicinina, são mediadores químicos da resposta inflamatória aguda e também modulam as respostas da cascata de coagulação e da cascata do sistema complemento. A ativação do sistema das cininas acaba por levar à formação de bradicinina. A bradicinina, um peptídeo vasoativo considerado a cinina prototípica, possui propriedades pró-inflamatórias (que pioram a doença), resultando em:

- Aumento da permeabilidade vascular
- Vasodilatação (vênulas)
- Aumento da sensibilidade à dor
- Contração da musculatura lisa
- Aumento do metabolismo do ácido araquidônico (estimulação de fosfolipase A_2)
- Hipotensão
- Broncoconstrição

As cininas são formadas por duas vias distintas: a via das cininas plasmáticas e a via das cininas teciduais. A via das cininas plasmáticas é ativada pelo contato de um complexo proteico formado pelo cininogênio de alto peso molecular (HMWK), o fator XI e a pré-calicreína em superfícies de carga negativa, como membranas basais expostas. Quando o fator XII (fator de Hageman [HF]) se liga a esta superfície e interage com o complexo proteico, ocorre ativação/geração recíproca de HF ativado (HFa) e calicreína (sistema de ativação por contato). A calicreína, então, atua sobre o HMWK, gerando bradicinina, um oligopeptídeo contendo nove resíduos de aminoácidos.

A via das cininas tecidual é gerada pela ação da calicreína tecidual sobre o cininogênio de baixo peso molecular (LMWK), produzindo lisil bradicinina e, por fim, bradicinina. A calicreína tecidual é química e antigenicamente distinta da calicreína plasmática, embora seja capaz de agir sobre HMWK ou LMWK para geração de bradicinina. A bradicinina se liga a dois GPCR, B1R no tecido inflamado e B2R em tecidos normais. O controle dos efeitos pró-inflamatórios das cininas se deve à rápida inativação da bradicinina e da calicreína. A bradicinina é degradada pela aminopeptidase M, pela endopeptidase neutra, pela carboxipeptidase (quininase I) e pela enzima conversora de angiotensina (quininase II). A calicreína plasmática é inibida pela esterase C1-INH (uma α_2-macroglobulina sérica), um membro da família serpin de proteases. Esta família de proteases forma aproximadamente 20% das proteínas encontradas no plasma, incluindo a α_1-antiquimotripsina, a α_1-antitripsina e a antitrombina III. Estas proteases bloqueiam a atividade proteolítica do sistema de

coagulação e do sistema complemento e, assim, os regulam.

As taquiquininas são uma família de neuropeptídeos vasoativos, incluindo a substância P, a neurocinina A e B, o neuropeptídeo Y e a hemocinina 1. A substância P e a NK A e B são sintetizadas por fibras nervosas sensoriais aferentes dos pulmões e do sistema alimentar. Essas substâncias participam de reações alérgicas e da asma. A substância P pode induzir vasoconstrição, vasodilatação, aumento das alterações da permeabilidade (levando ao edema), ativação de leucócitos e quimiotaxia. A substância P também induz a ativação e a desgranulação de mastócitos, basófilos e eosinófilos e a liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios. A histamina liberada, em um mecanismo de *feedback*, se liga aos receptores H_3 das fibras nervosas e inibe, parcialmente, a produção de substância P, regulando o nível de atividade. Um dos principais receptores de substância P, o receptor de neurocinina 1 (NK-1R), é expresso por diversas células, incluindo mastócitos, células epiteliais, células endoteliais e macrófagos. O NK-1R é regulado pela expressão de substância P. Frequentemente, o aumento dos níveis de substância P reduz a expressão de NK-1R. Os receptores de neurocinina 2 e 3 apresentam afinidade menor pela substância P do que NK-1R.

A liberação de substância P pelas fibras nervosas sensoriais aferentes da pele e das membranas mucosas pode também ser induzida por capsaicinoides, como a capsaicina e a diidrocapsaicina. Os capsaicinoides são compostos naturais presentes nas pimentas do gênereo *Capsicum,* que provocam a sensação de queimadura provocada pelos *sprays* comerciais de pimenta (armas não letais de autodefesa). A capsaicina se liga ao receptor vaniloide 1 das fibras sensoriais aferentes, levando à liberação de substância P. Assim, as taquiquininas induzem respostas inflamatórias quando liberadas por mastócitos, basófilos e eosinófilos ativados e desgranulados e também por fibras nervosas estimuladas.

Cascata do sistema complemento

A cascata do sistema complemento é uma sequência única de eventos moleculares que ocorrem no sistema vascular, em que proteínas plasmáticas inativas sintetizadas pelo fígado são ativadas por lesões tissulares (Fig. 3-7; consulte também a Figura Web 3-6 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult), inflamação, coagulação ou respostas imunológicas. Esta cascata resulta na geração de numerosas moléculas biologicamente ativas com efeitos pró-inflamatórios, de quimiotaxia, opsonização, solubilização de antígeno, indução de anticorpos, aumento de permeabilidade e microbicidas (lise celular) geralmente benéficos ao animal (Tabela 3-3). Um grande número de proteínas plasmáticas compõe o sistema complemento, e

aproximadamente 10% das proteínas séricas são fatores desta cascata. Dividida em vias “clássica”, “alternativa” e “das lectinas”, a ativação ou “fixação” das proteínas do sistema complemento leva à formação de um complexo de ataque à membrana (MAC) que perfura as membranas celulares de invasores, mas também de células próprias do hospedeiro. Na geração do MAC são elaborados diversos componentes do sistema complemento que exercem importantes efeitos inflamatórios e imunológicos.

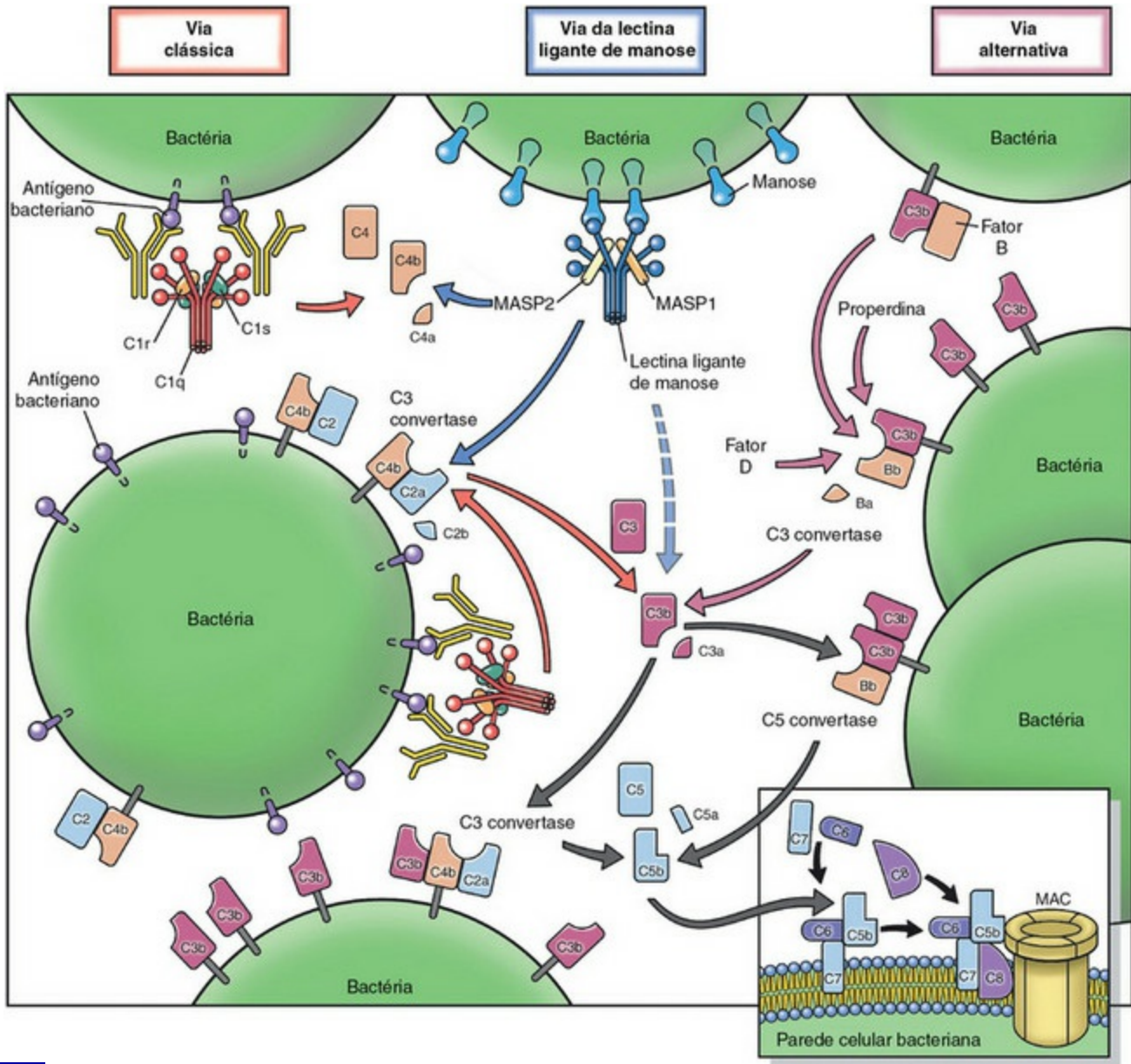



Fig. 3-7 Ativação da cascata do sistema complemento.

O sistema complemento é ativado pelas vias clássica, lectina ligante de manose e alternativa. A via clássica é desencadeada pela opsonização por anticorpos, a via ligante de manose é induzida pela interação entre a lectina ligante de manose a resíduos de manose na superfície de micro-organismos e a via alternativa é primeiramente iniciada pela ligação de C3b ao grupo hidroxila de resíduos de carboidratos e proteínas, com subsequente clivagem por fator D do C3b no plasma. Após iniciada por essas três vias, a cascata do sistema complemento continua, com formação de C5a e C3a, que induzem inflamação através da atração de leucócitos, C3b, que opsoniza patógenos e induz fagocitose, e pela formação do complexo de ataque à membrana (MAC), que cria um poro na superfície microbiana.

(Redesenhado de MJ Walport: Complement, N Engl J Med 344:1058-1066, 2001.)

Tabela 3-3 As Principais Funções do Sistema Complemento

Atividade	Proteína Associada ao Sistema Complemento
DEFESA DO HOSPEDEIRO	
Opsonização	Fragmentos C3 e C4
Quimiotaxia e ativação de leucócitos	C5a, C3a, C4a e receptores de leucócitos
Lise da parede celular microbiana	Complexo de ataque à membrana (C5b-C9)
LIGAÇÃO ENTRE A IMUNIDADE INATA E A IMUNIDADE ADAPTATIVA	
Aumento da resposta anticórpica	Complexos imunes e antígeno com C3b, C4b; receptores de C3 em linfócitos B e células apresentadoras de antígenos.
Aumento da memória imunológica	Complexos imunes e antígeno com C3b, C4b; receptores de C3 em células dendríticas foliculares
ELIMINAÇÃO DE DETRITOS	
Depuração de complexos imunes	C1q; fragmentos C3 e C4
Depuração de células apoptóticas	C1q; fragmentos C3 e C4

Adaptado de Mackay IR, Rosen FS: N Engl J Med 344:1058, 2001.

As proteínas do sistema complemento C1 a C9 são componentes inativos do plasma que são ativados por diversas substâncias, incluindo moléculas microbianas (como as endotoxinas), imunoglobulina agregada, polissacarídeos complexos e venenos. A etapa crítica no desenvolvimento das funções biológicas da cascata do sistema complemento é a ativação de C3 pelas vias de ativação clássica ou alternativa. A cascata da via clássica do sistema complemento pode ser ativada por complexos de anticorpos. A ativação ocorre quando IgG e/ou IgM são ligadas de forma cruzada com C1. O C1 possui três componentes: C1q, r e s. O C1q se liga às regiões Fc da IgG e/ou da IgM e aproxima C1r, que é proteolítico, de C1s, que é clivado, através de interações com C4 e C2. Isso leva à formação de C3 convertase da via clássica (C4b2a) e, por fim, à formação de C5 convertase da via clássica

(C4b2a3b). A C3 convertase da via clássica converte C3 a C3a e a C5 convertase da via clássica converte C5 a C5a.

A via alternativa é iniciada por produtos de micro-organismos, incluindo LPS de bactérias Gram-negativas e polissacarídeos de paredes celulares de fungos (consulte a Figura Web 3-6 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Além disso, outras proteínas plasmáticas ativadas, incluindo a calicreína, a plasmina e o fator XII ativado, podem clivar C3, resultando em sua ativação a C3b. O C3b se combina ao fator B e, associado à atividade do fator D, forma a C3 convertase da via alternativa (C3bBb). A C3 convertase da via alternativa converte C3 a C3b. O C3b se combina à C3 convertase da via alternativa, formando a C5 convertase da via alternativa (C3bBb3b), que converte C5 a C5a. Uma vez que a via alternativa pode ser ativada por fatores das cascatas de coagulação e da cinina, após a ativação desses sistemas, o complemento é ativado, e vice-versa. Assim, os sistemas da coagulação, da cinina e do complemento interagem bastante entre si e, de modo geral, a ativação de um sistema leva à ativação dos outros (Fig. 3-8). Quando interage com um produto microbiano, a lectina ligante de manose (MBL) e as ficolinas podem também ativar o sistema complemento através de serina proteases associadas à MBL (MASP). A MASP-2 cliva C4 e C2, ativando as etapas da via clássica.

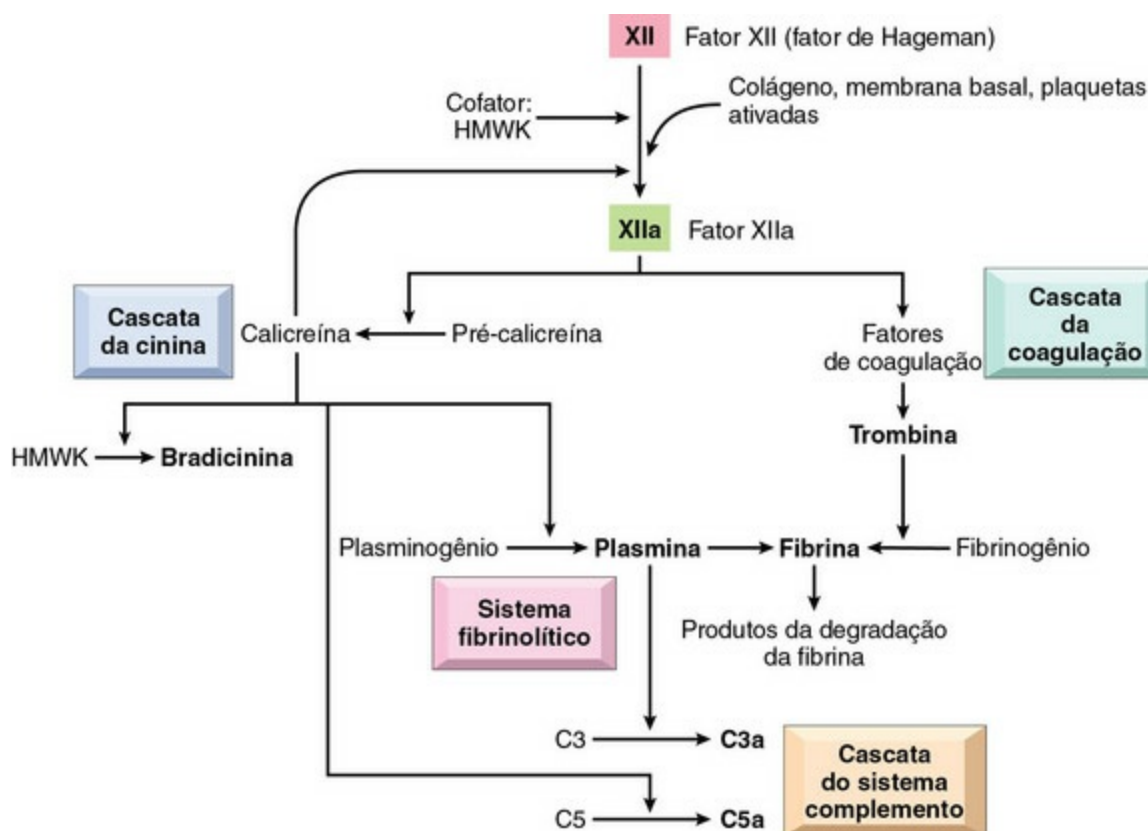



Fig. 3-8 Inter-relações entre os quatro sistemas plasmáticos desencadeados pela ativação do fator XII (fator de Hageman).

Note que a trombina induz inflamação por ligar-se a receptores ativados por protease (PAR) (principalmente PAR-1) nas plaquetas, no endotélio, nas células da musculatura lisa e em outras

células.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

O C3a aumenta a permeabilidade vascular por induzir a liberação de histamina pelos mastócitos. O C5a, uma vez formado, é liberado no exsudato inflamatório e se comporta como anafilatoxina (uma molécula que provoca a liberação de histamina e outros mediadores químicos por mastócitos ou basófilos), quimiotático para leucócitos e indutor da expressão de molécula de adesão por células endoteliais. C3b e C3bi são importantes opsoninas e aumentam a fagocitose por neutrófilos por interação com os receptores CR1 e CR3. A enzima plasmática carboxipeptidase pode degradar C3a e C5b.

O MAC é resultante da clivagem de C5 por C5 convertase, levando à formação de C5a e C5b. O C5b atua como âncora para a montagem de uma única molécula composta por C6, C7 e C8. Este MAC (C5b com C6, C7, C8) facilita a polimerização de C9 (até 18 moléculas de C9) em um tubo que é inserido na bicamada lipídica da membrana plasmática de, por exemplo, uma bactéria. Um canal se forma na membrana celular, permitindo a passagem de íons, pequenas moléculas e água para o interior da bactéria, por osmose, levando à lise do micro-organismo. Este processo pode também danificar células próprias do hospedeiro, como ocorre na anemia hemolítica.

Metabólitos do ácido araquidônico

Quando a inflamação ou os mediadores inflamatórios danificam as células, os lipídeos da membrana celular são rapidamente rearranjados, criando diversos mediadores lipídicos biologicamente ativos derivados do ácido araquidônico. Os metabólitos do ácido araquidônico são mediadores autacoides derivados de lipídeos (atuando como hormônios locais) que atuam como sinais intracelulares e extracelulares, influenciando a cascata de coagulação e mediando quase todas as etapas da resposta inflamatória aguda (Fig. 3-9; consulte também a Figura Web 3-6 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os efeitos são de curta duração, uma vez que esses metabólitos lipídicos são rapidamente degradados ou destruídos por enzimas. Dentre os metabólitos do ácido araquidônico incluem-se as prostaglandinas, os leucotrienos e as lipoxinas, que são produzidas pelas vias das enzimas cicloxigenase (COX) e lipoxigenase.

Mediadores inflamatórios derivados de membranas lipídicas e seus inibidores

As enzimas são colocadas em itálico e representadas por formas. Os **produtos** são mostrados em negrito.
Abreviaturas: sPLA 2, fosfolipase A2 solúvel; cPLA 2, fosfolipase A2 citoplasmática; LPC, lipofosfatidilcolina; PAF, fator ativador de plaquetas; AA, ácido araquidônico; COX, ciclooxigenase; LOX; lipoxigenase; FLAP, proteína ativadora de 5 LO; PG, prostaglandina; TX, tromboxano; LT, leucotrieno; PS, prostanoide sintase; LTA4H, LTA4 hidrolase; LTC4S, LTC4 sintase; EPA, ácido eicosapentaenoico; DHA, ácido docosapentaenoico. Os inibidores são mostrados em vermelho, e as linhas vermelhas com cruzes levam aos sítios de inibição.

Fig. 3-9 Principais mediadores inflamatórios derivados da membrana plasmática.

A atividade da fosfolipase A2 citoplasmática *(cPLA2)* na membrana plasmática gera ácido araquidônico livre *(AA)* e lisofosfatidilcolina *(LPC)*. Dentre os metabólitos do ácido araquidônico estão as prostaglandinas e os leucotrienos; já o LPC é um substrato para a formação do fator ativador de plaquetas *(PAF)*. Os tipos de prostaglandina formados por uma célula dependem da população celular. As plaquetas, por exemplo, formam tromboxano, enquanto as células endoteliais produzem prostaciclina. Os leucotrienos são formados por leucócitos. Inibidores específicos de diversas enzimas ou produtos são indicados pela cor vermelha (texto e linhas). *COX,* Cicloxigenase; *EETS,* epoxieicosatrienoicos; *FLAP,* proteína ativadora de 5 lipoxigenase; *HETE,* ácido hidroxieicosatetranoico; *LOX,* lipoxigenase; *LTA4,* leucotrieno A4; *LTB4,* leucotrieno B4; *LTC4,* leucotrieno C4; *LTD4,* leucotrieno D4; *LTE4,* leucotrieno E4; *LTA4H,* leucotrieno A4 hidrolase; *LTC4S,* leucotrieno C4 sintase; *PGD2,* prostaglandina D2; *PGE2,* prostaglandina E2; *PGF2,* prostaglandina F2; *PGH2,* prostaglandina H2; *PGI2,* prostaglandina I2; *PGHS,* prostaglandina H sintase; *PS,* polissacarídeos; *sPLA 2,* fosfolipase A2 solúvel; *TXA2,* tromboxano A2.

(Modificado de Dr. M.R. Ackermann, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)

O ácido araquidônico (ácido eicosatetraenoico) é um ácido graxo essencial poli-insaturado contendo 20 carbonos, derivado do ácido linoleico, encontrado em

membranas plasmáticas de carnes vermelhas. O ácido araquidônico é um componente integral de fosfolipídeos esterificados de membrana que, quando clivado da membrana plasmática pela fosfolipase, é o principal precursor dos eicosanoides. Os eicosanoides são sintetizados por duas classes principais de enzimas: (1) COX e (2) lipoxigenases, além das (3) enzimas do citocromo P450. Seus respectivos produtos (eicosanoides) são (1) prostaglandinas e tromboxanos e (2) leucotrienos e lipoxinas. Essas moléculas são sintetizadas por células endoteliais, leucócitos e plaquetas, e exercem seus efeitos biológicos principalmente em células da musculatura lisa vascular e das vias aéreas, células endoteliais e plaquetas durante a resposta inflamatória aguda.

O ácido araquidônico é liberado de fosfolipídeos de membrana de muitos tipos celulares, mas, principalmente, de células endoteliais e leucócitos, através da ação da fosfolipase citoplasmática A_2 ($cPLA_2$) e, em menor grau, da fosfolipase solúvel (extracelular) A_2 ($sPLA_2$). Isso ocorre na resposta a estímulos físicos e químicos, incluindo C5a. A $cPLA_2$ é translocada do retículo endoplasmático à membrana plasmática quando as concentrações intracelulares de cálcio aumentam. A atividade da $sPLA_2$ também requer a participação do cálcio; no entanto, sua contribuição na formação do ácido araquidônico intracelular varia entre os diferentes tipos celulares quando comparada à de $cPLA_2$. Os fosfolipídeos de membrana contêm um arcabouço de glicerol que geralmente é composto por um ácido graxo saturado na posição sn-1, um ácido graxo não saturado na posição sn-2 e uma base na posição sn-3. O ácido araquidônico geralmente está na posição sn-2 e é liberado pela $cPLA_2$ ou pela $sPLA_2$, tornando-se ácido araquidônico livre.

O ácido araquidônico livre é metabolizado em uma de três vias: (1) a via da COX, para formação de prostaglandinas e tromboxanos, (2) a via da lipoxigenase, para formação de leucotrienos e lipoxinas, e (3) a via do citocromo p450, para formação de ácidos epoxieicosatrienoicos (ácido hidroperoxieicosatetraenoico [HPETE] e ácido hidroxieicosatetranoico [HETE]). Existem três isoenzimas COX — COX-1, COX-2 e COX-3 — que são, na verdade, componentes da prostaglandina H sintase e atuam juntamente a um grupo heme da peroxidase. A isoenzima COX-1 é constitutivamente expressa, estando presente em quase todos os tecidos, e é considerada uma enzima de manutenção (*housekeeping*), desempenhando papeis fisiológicos na hemostasia e na proteção da mucosa gástrica. A expressão da isoenzima COX-2 é induzida por estímulos exógenos e endógenos e ocorre em sítios de inflamação. A COX-2 é encontrada em leucócitos, células endoteliais de vasos sanguíneos e fibroblastos sinoviais. A isoenzima COX-3 é uma variante *splice* da COX-1 (sendo também chamada *COX-1b* ou *COX-1v)*. É encontrada em maior abundância

no córtex cerebral de cães e seres humanos, e também é detectada em aortas humanas e no endotélio cerebral, no coração, nos rins e nos tecidos neuronais de roedores.

Formação e inibição das prostaglandinas

Os metabólitos do ácido araquidônico derivados das isoenzimas COX induzem uma prostaglandina intermediária, a PGH_2, que é convertida em pelo menos cinco metabólitos (PGD_2, PGF_2, PGE_2, PGI_2 e tromboxano A_2 [TXA_2]) por enzimas prostanoide sintases únicas a cada um desses cinco metabólitos (consulte a Figura Web 3-7 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A concentração relativa de cada um desses cinco tipos de prostaglandinas sintetizada após estimulação depende do tipo celular estimulado. A PGI_2, uma prostaglandina tromborresistente chamada *prostaciclina*, por exemplo, é produzida por células endoteliais por meio da PGI_2 (prostaciclina) sintase, enquanto o TXA_2, uma prostaglandina trombogênica chamada *tromboxano*, é produzida por plaquetas por meio da TXA_2 (tromboxano) sintase. A PGD_2 é o principal prostanoide produzido por mastócitos; a PGE_2 é o principal prostanoide produzido por células epiteliais, fibroblastos e células da musculatura lisa. Prostaglandinas específicas inibem (PGI_2) ou induzem (TXA_2) a coagulação e a trombose, enquanto outras afetam a permeabilidade vascular (PGD_2 e PGE_2). As prostaglandinas se ligam a GPCR que são específicos a cada molécula. Receptores ativados de prostaglandina desencadeiam as ações da adenosina-monofosfato cíclico (cAMP) ou aumentam a concentração citoplasmática de cálcio. A PGE_2 é bastante conhecida por sua atividade imunomoduladora; trabalhos recentes sugerem que o receptor de PGE_2 EP4 promove a diferenciação de linfócitos T $CD4^+$ *helper* 1 (T_H1) e *helper* 17 (T_H17).

As prostaglandinas participam da:

- Febre (via PGE_2)
- Taquicardia inflamatória
- Resposta do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) (liberação de ACTH por neurônios do núcleo paraventricular do cérebro)
- Síndrome de estresse comportamental (redução da movimentação e perda do contato social)
- Coagulação/hemostasia (via prostaciclina e tromboxano)

A aspirina, a indometacina, o ibuprofeno e o naproxeno são inibidores de COX-1. Dentre essas drogas, as três primeiras também inibem COX-2, como os inibidores altamente seletivos de de COX-2 celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib e etoricoxib. Acreditava-se que o acetaminofeno inibia a COX-3; no entanto, a atividade dessa droga em seres humanos e roedores não é completamente definida. Uma vez que a COX-3 é encontrada em maior abundância no córtex cerebral e o acetaminofeno cruza a barreira hematoencefálica (diferentemente de outras drogas anti-inflamatórias não esteroidais [NSAIDs]), acreditava-se que essas observações explicavam por que o acetaminofeno era mais eficaz no tratamento de cefaleias e no alívio da dor do que na inibição da inflamação. Embora isso ocorra em cães, a base do mecanismo da atividade do acetaminofeno em seres humanos não é completamente compreendida. O acetaminofeno pode inibir a COX-2 em menor grau e também atua ligeiramente sobre a COX-3 (COX-1b), além de exercer outras atividades. Grande parte do efeito anti- inflamatório dos corticosteroides se deve à inibição da fosfolipase A_2, a enzima que libera o ácido araquidônico dos fosfolipídeos de membrana. Os corticosteroides sinalizam a síntese de polipeptídeo conhecido como lipocortina (lipomodulina), que, então, inibe a fosfolipase A_2. Assim, o efeito anti-inflamatório dos corticosteroides é tardio. Diversos outros compostos naturais e sintéticos podem inibir a fosfolipase A_2.

Formação e inibição de leucotrienos

Nos leucócitos, o ácido araquidônico pode ser metabolizado pela via da 5-lipoxigenase, gerando leucotrienos e lipoxinas, que exercem efeitos profundos na inflamação (consulte a Figura Web 3-7 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A 5-lipoxigenase, junto com a proteína ativadora de 5-lipoxigenase, atua como ligante do ácido araquidônico, aproximando as duas moléculas e facilitando sua interação. O complexo formado pela 5-lipoxigenase e pela proteína ativadora de 5-lipoxigenase (HPETE) é convertido a um complexo intermediário, LTA_4, que é subsequentemente convertido em LTB_4 ou LTC_4, pela LTA_4 hidrolase ou LTC_4 sintetase, respectivamente. A LTC_4 sintetase é uma glutationa transferase e, após a secreção de LTC_4 por uma célula, esta molécula é metabolizada a LTD_4 e LTE_4 pela remoção sequencial de glutationa, ácido glutâmico e glicina.

Dentre os principais efeitos dos leucotrienos, incluem-se (1) o aumento da permeabilidade vascular, (2) a quimiotaxia de leucócitos e (3) a vasoconstrição, que exacerbam a resposta inflamatória aguda. Os neutrófilos produzem principalmente LTB_4, que é um dos mais potentes fatores quimiotáticos de neutrófilos e macrófagos.

O LTB_4 também estimula a liberação dos grânulos lisossomais dos leucócitos, atuando na inflamação. Mastócitos e eosinófilos produzem principalmente leucotrieno C_4 e o grupo de leucotrienos formado por LTC_4, LTD_4 e LTE_4, anteriormente conhecido como “substâncias de reação lenta”, que provoca intenso extravasamento vascular nas vênulas. Os macrófagos produzem LTB_4 e LTC_4. Além dos leucotrienos, o 5-HPETE e seu produto final 5-HETE são altamente quimiotáticos para neutrófilos e macrófagos. Os leucotrienos também se ligam ao GPCR. O LTC_4, o LTD_4 e o LTE_4 se ligam aos receptores de leucotrieno $CysLT_1$ e $CysLT_2$, que medeiam a broncoconstrição e a vasoconstrição. O LTB_4 se liga a dois receptores, BLT_1 e BLT_2, que medeiam a quimiotaxia de neutrófilos.

As lipoxinas, secretadas principalmente por plaquetas, são também produzidas a partir do ácido araquidônico pela via da lipoxigenase. As plaquetas não podem formar as lipoxinas diretamente, mas, através de suas interações com os leucócitos e a transferência dos metabólitos do ácido araquidônico às plaquetas, a cooperação entre os diferentes tipos celulares pode resultar na formação de eicosanoides por biossíntese transcelular. Os neutrófilos podem transferir seu LTA_4 às plaquetas. As plaquetas contêm 12-lipoxigenase, que converte o LTA_4 derivado de neutrófilos em lipoxina A_4 e lipoxinas B_4. As lipoxinas exercem efeitos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, e parecem compensar as ações dos leucotrienos. Essas moléculas estimulam a adesão de neutrófilos às células endoteliais dos vasos sanguíneos, mas inibem a ativação de neutrófilos por LTB_4, reduzindo, assim, a adesão e a quimiotaxia desses fagócitos, e também inibem a angiogênese. A lipoxina A_4 provoca vasodilatação e reduz a vasoconstrição induzida por LTC_4. A resolvina é um produto do ácido eicosapentaenoico que também exerce efeitos anti-inflamatórios, incluindo a inibição de BLT_1 (receptor de LTB_4) e a migração de células dendríticas.

A via da 5-lipoxigenase pode ser inibida por diversos novos agentes químicos (inibidores de 5-lipoxigenase e antagonistas do receptor de leucotrieno) (Fig. 3-9). Além disso, os eosinófilos liberam arilsulfatase de seus grânulos, que inativa os leucotrienos.

Ácidos graxos ômega-3 (óleos de peixe) e inibição da atividade de eicosanoides

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Fator ativador de plaquetas

O PAF é outra potente molécula de origem fosfolipídica derivada de membranas celulares de plaquetas, basófilos, mastócitos, neutrófilos, macrófagos e células endoteliais. O PAF exerce potentes efeitos patofisiológicos e atua na inflamação, no choque endotóxico e nas reações alérgicas (asma), provocando vasoconstrição, broncoconstrição, agregação plaquetária e adesão leucocitária, quimiotaxia e desgranulação. No entanto, em baixas concentrações (experimentalmente induzidas) o PAF pode causar vasodilatação e aumentar a permeabilidade vascular. O PAF também atua na resposta inflamatória por aumentar a explosão oxidativa em neutrófilos, após a fagocitose de bactérias, e a síntese de eicosanoides pelos leucócitos. Durante a reação de hipersensibilidade mediada por IgE no pulmão o PAF induz a liberação de serotonina e histamina por mastócitos, assim como a agregação plaquetária. Assim, a agregação plaquetária pode aumentar a permeabilidade vascular durante as respostas imunológicas adquiridas, levando ao desenvolvimento da inflamação.

Duas enzimas, a lisoPAF acetiltransferase (lisoPAF-AT) e a fosfocolinatransferase sintetizadora de PAF (PAF-PCT), controlam a síntese final de PAF nas membranas lipídicas, promovendo, assim, a produção dessa molécula. O PAF medeia seus efeitos em células-alvo através de um único GPCR. Esses receptores foram identificados no endotélio, nos neutrófilos, nos eosinófilos, nos macrófagos, na musculatura lisa e nas células da glia do cérebro. A atividade do PAF é reduzida/regulada pela PAF acetilidrolase, que é expressa por células que contêm o receptor de PAF. A PAF acetilidrolase degrada o PAF através da hidrólise de suas porções de acetato na posição sn-2 do glicerol, inibindo as atividades pró-inflamatórias da molécula. A PAF acetilidrolase é, assim, uma enzima que pode vir a ser usada no desenvolvimento de drogas para redução das respostas inflamatórias.

Família das citocinas

Participação na Inflamação e na Indução de Subtipos de Linfócitos T_HCD4

As citocinas são um grupo de proteínas produzido por muitos tipos celulares, incluindo linfócitos, macrófagos, células endoteliais, neutrófilos, basófilos, mastócitos, eosinófilos, células epiteliais e células do tecido conjuntivo. O objetivo primário das citocinas é modular, por aumento ou supressão, a expressão funcional de outros tipos celulares durante a resposta inflamatória. As quimiocinas são produzidas por quase todos os tipos celulares, e são citocinas que promovem a

quimiotaxia e a migração de linfócitos através dos capilares e das vênulas pós-capilares. As citocinas também desempenham papéis importantes na (1) hematopoiese, incluindo a granulopoiese, por citocinas como IL-3, G-CSF e GM-CSF; e (2) na imunidade adaptativa, como na proliferação de linfócitos por citocinas, incluindo a IL-2, e a ativação de respostas T_H1 ou T_H2. As respostas celulares mediadas por linfócitos T_HCD4 *helper* são realizadas por subtipos de linfócitos T caracterizados pela secreção de diferentes citocinas, incluindo células T_H1 produtoras de IFN-γ e células T_H2 produtoras de IL-4, que participam da imunidade celular ou humoral, respectivamente. As citocinas foram organizadas nas seguintes categorias, de acordo com suas atividades funcionais principais:

- Fatores de crescimento hematopoiéticos, incluindo IL-3, G-CSF, GM-CSF e, possivelmente, IL-9, IL-11 e fator de célula-tronco
- Mediadores inflamatórios, que induzem proteínas de fase aguda e a imunidade natural (IL-1, IL-6, TNF-α e TNF-β)
- Citocinas quimiotáticas (IL-8)
- Citocinas de proliferação, ativação e diferenciação de linfócitos T (IL-2, IL-4, IL-5, IL-7, IL-9, IL-10, IL-12 e IL-17 até IL-29)

Os estímulos que provocam a expressão dessas famílias de citocinas são variados e secundários à ativação por uma ampla gama de receptores, incluindo aqueles solúveis, de superfície celular, endossômicos e citoplasmáticos, que ativam o fator nuclear (NF) capa B, a quinase relacionada à sinalização extracelular (ERK), Jun, p38 e outras vias de sinalização.

Existem citocinas e proteínas (IFN-γ, TGF-β) que regulam a atividade dos linfócitos T. De particular importância é a apresentação de antígeno por células dendríticas aos linfócitos T, que liberam citocinas que medeiam a formação de linhagens de linfócitos T *helper* células (T_H1, T_H2, T_H17 e T reguladoras [T reg]). As células dendríticas são encontradas nos tecidos em que há contato com o ambiente, como as células de Langerhans da pele e as células dendríticas das superfícies mucosas dos sistemas respiratório e alimentar. Essas células dendríticas são sentinelas, constantemente monitorando a presença de micro-organismos e materiais estranhos e fagocitando-os. Na cooperação de linfócitos e macrófagos em tecidos linfoides, as células dendríticas atuam como células apresentadoras de antígenos, ativando linfócitos T *helper*, linfócitos T citotóxicos e linfócitos B. A linhagem T_H1 de linfócitos T CD4, normalmente ativada por IL-12, expressa o fator de transcrição T-bet, libera IFN-γ e induz respostas imunológicas medidas por células em determinadas

doenças, como a resposta inflamatória granulomatosa às infecções micobacterianas. Já as células CD4 T_H2 são formadas em resposta a IL-4, IL-6 e linfopoietina do estroma tímico (TSLP); estes linfócitos expressam o fator de transcrição GATA-3, produzem IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 e induzem respostas humorais e doenças a elas relacionadas, como a asma e a atopia. Os linfócitos CD4 T_H17 se formam em resposta a TGF-β, IL-6 e IL-23, expressam o fator de transcrição Rorγt e liberam IL-17. Estas células conectam as respostas imunológicas inatas e adaptativas através da produção de IL-17, que promovem respostas inflamatórias, como o recrutamento de neutrófilos e o desenvolvimento de autoimunidade. As T reg se desenvolvem no timo e também na resposta à estimulação antigênica na presença de TGF-β, que induz a expressão transiente ou estável do fator de transcrição *forkhead box* P3 (FOXP3). Os linfócitos T reg modulam as respostas adaptativas através da liberação de IL-10. Os linfócitos T CD4 foliculares (T_{FH}) se desenvolvem na presença de IL-6 e IL-21, expressam os fatores de transcrição Bcl6 e cMaf (sendo que BLIMP-1 é inibidor) e liberam IL-21. Através da secreção de IL-21, os linfócitos T_{FH} auxiliam o desenvolvimento de linfócito B e a produção de anticorpos. As células dendríticas foliculares são encontradas nos folículos dos linfonodos e apresentam antígenos aos linfócitos B.

Bioquimicamente, as citocinas podem ser divididas em citocinas de tipo I e II. As citocinas de tipo I apresentam quatro unidades α-hélice. As citocinas do tipo II apresentam seis unidades α-hélice, e é provável que sejam derivadas de um único gene ancestral. As citocinas de tipo I e II se ligam a receptores específicos para estruturas I ou II. Apesar das semelhanças observadas entre as citocinas de tipo I e II e seus receptores, ainda há grande diversidade estrutural e funcional.

Receptores de Citocina e Sinalização

Informações sobre este tópico e a Figura Web 3-8 estão disponíveis no site VetConsult em *www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Proteínas Inflamatórias

Interferons

Os interferons são glicoproteínas produzidas por linfócitos e muitos outros tipos celulares na resposta a vírus, células infectadas por vírus ou parasitas e células neoplásicas. Os interferons inibem a replicação viral no interior das células do hospedeiro, ativam células NK e macrófagos, aumentam a apresentação de antígenos aos linfócitos T e elevam a resistência das células do hospedeiro à infecção viral. Os interferons de tipo I (IFN-α e IFN-β) se ligam a receptores de IFN-α (IFNAR) 1 e 2,

sinalizam através de JAK1, STAT1 e STAT2 e medeiam respostas antivirais; os interferons de tipo II (IFN-γ) se ligam a receptores de IFN-γ (IFNGR) 1 e 2, sinalizam através de JAK1, JAK2 e STAT1 e induzem respostas T_H1 e T_H17. Os interferons de tipo III se ligam a receptores de IL-10, mas sua função não foi completamente esclarecida. A atividade antiviral dos interferons de tipo I envolve a ativação da via *ISGlyation*, a expressão da proteína MxA, a ativação da ribonuclease L (RNaseL) por 2′,5′-oligoadenilato sintetase 1 (OAS1) e a expressão de proteína quinase R (PKR). A *ISGylation* é um processo em que a proteína do gene estimulado por interferon 15 (ISG15) se liga a importantes proteínas antivirais (p. ex., JAK1, STAT1, MxA, PKR e RNaseL) e impede sua degradação, assim aumentando a resposta antiviral. A proteína MxA se liga aos vírus, apreendendo-os. O processo OAS1/RNaseL cliva o RNA viral e a proteína PKR se dimeriza sozinha e, na presença de RNA viral, é fosforilada, inibindo assim o fator iniciador da tradução 2α (EIF-2α) nas células do hospedeiro, o que bloqueia a replicação viral.

Proteína do Grupo de Alta Mobilidade com Domínio Box 1

A proteína do grupo de alta mobilidade com domínio *box* 1 (HMGB-1) é uma citocina pró-inflamatória liberada por monócitos e macrófagos. Esta molécula é uma proteína nuclear não histona que se liga ao DNA e regula a expressão gênica e a arquitetura cromossômica. A HMGB-1 é liberada por quase todas as células durante a necrose e, uma vez fora da célula, é uma alarmina, uma molécula endógena que desencadeia respostas inflamatórias. A HMGB-1 se liga a receptores de macrófagos por meio de produtos finais da glicosilação avançada (RAGE) e TLR 2 e 4, ativando o sistema imune inato e as respostas patológicas, incluindo a liberação de IL-1, TNF-α e IFN-γ. A HMGB-1, citocinas (como a IL-1, o TNF e a IL-6) e as prostaglandinas (como a PGE_2) participam da função hipotalâmica responsável pela aversão a alimentos, pela hipofagia, pela anorexia, pela perda de peso e pelo comportamento doente (ver a Seção Resposta Febril), amplificando a resposta inflamatória.

Quimiocinas

Quimiocinas, liberadas na resposta ao estímulo inflamatório, são proteínas secretadas que induzem a quimiotaxia de leucócitos para o exsudato inflamatório (Fig. 3-10). As quimiocinas também ativam células inflamatórias, induzem atividade antiviral, regulam as respostas imunológicas e induzem a hematopoiese, a angiogênese e o crescimento celular. Essas moléculas são produzidas por todas as células nucleadas do corpo, incluindo células epiteliais, fibroblastos, macrófagos, mastócitos, queratinócitos, células dendríticas e células endoteliais. Os leucócitos secretam todos os tipos de quimiocinas, à exceção da fractalquina (usada na quimiotaxia de

monócitos), que é produzida por células não hematopoiéticas, como células endoteliais vasculares.

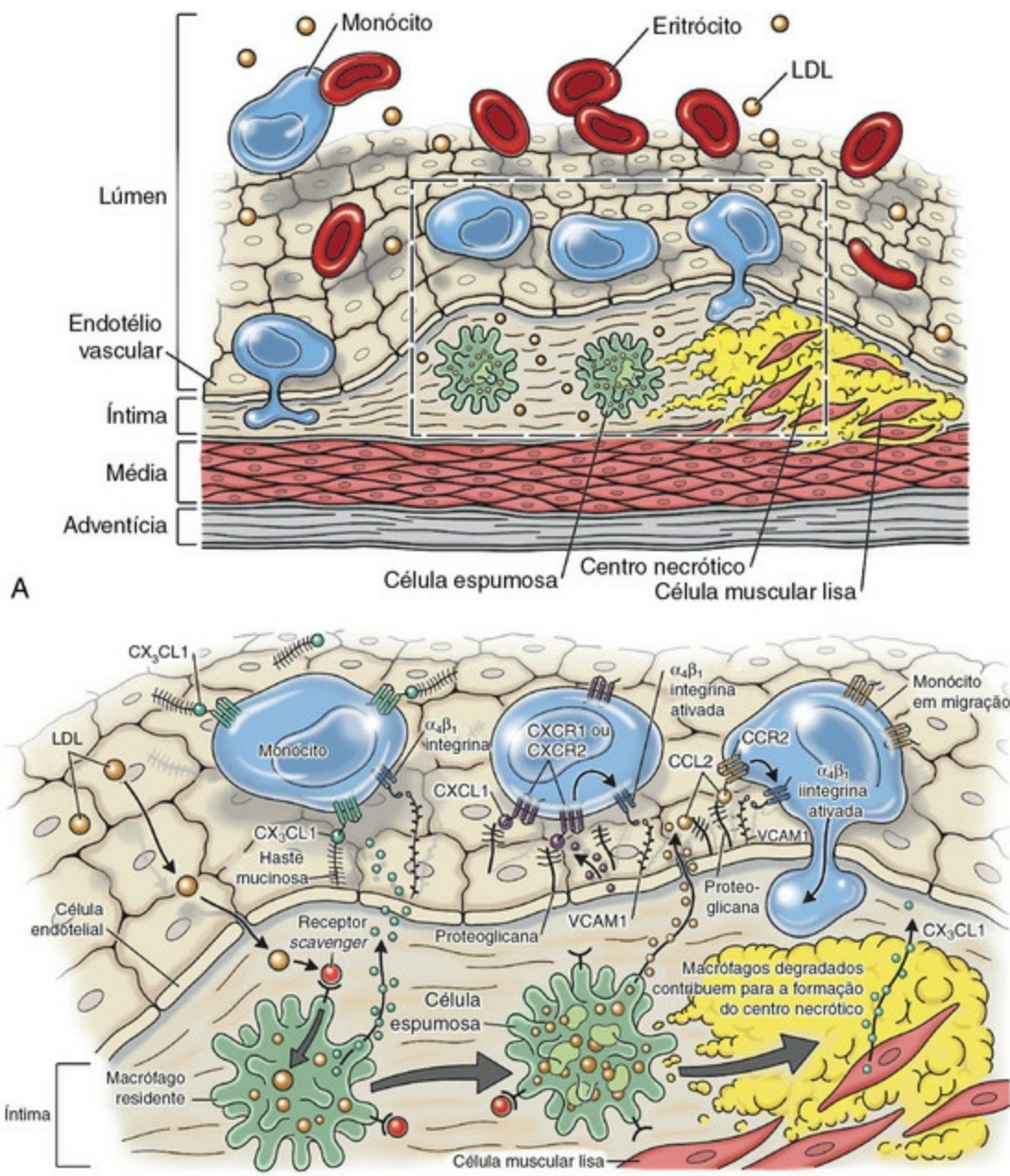



Fig. 3-10 Respostas das quimiocinas à lesão vascular.

A, A placa aterosclerótica ilustra as interações de ligantes de quimiocina com seus receptores durante uma reação inflamatória. Enquanto os neutrófilos respondem a IL-8 (uma quimiocina C-C), os monócitos respondem a CX3CL1, CXCL1, CCL2 e seus respectivos receptores, atraindo as células pela parede vascular por meio de molécula de adesão e levando à infiltração de leucócitos. **B,** Maior aumento da área definida pelo quadro mostrado em **A**.

(Redesenhado de Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokine and chemokine receptors in inflammation, N Engl J Med 354(6):610-621, 2006.)

Receptores de Quimiocinas e Sinalização

Informações sobre este tópico e as Tabelas Web 3-7 e 3-8 estão disponíveis no site VetConsult em *www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Radicais livres derivados de oxigênio e óxido nítrico

Radicais livres, como o ânion superóxido, o radical hidroxila e os derivados de NO podem (1) lesar células endoteliais vasculares, aumentando a permeabilidade vascular; (2) inativar antiproteases, como a α1-antitripsina, danificando as proteínas da ECM; (3) aumentar a expressão de citocinas e quimiocinas secundária às alterações de sinalização e ao dano celular; (4) ativar células endoteliais e aumentar a expressão de moléculas de adesão; e (5) aumentar a formação de fatores quimiotáticos (LTB_4). Os radicais livres também podem inativar neurotransmissores (adrenalina e noradrenalina), provocando hipotensão.

Os radicais livres derivados de oxigênio são liberados por neutrófilos e macrófagos após a exposição a quimiocinas e complexos imunes e após a fagocitose por leucócitos (Tabela 3-2). Eles destroem as células através da peroxidação de lipídeos da membrana celular, da ligação cruzada de proteínas, da oxidação de grupos tiol em metionina e cisteína e da clivagem de glicoconjugados, danificando diretamente o arcabouço de fosfato e as bases do DNA e induzindo a formação de adutos de DNA. Devido ao dano proteico, a atividade de importantes enzimas e fatores de transcrição necessários à célula podem ser prejudicadas. Felizmente, o corpo possui antioxidantes que são (1) enzimáticos, como as isoformas 1, 2 e 3 da superóxido dismutase (SOD), a catalase, a tioredoxina, as peroxiredoxinas e a glutationa redutase; (2) substâncias endógenas não enzimáticas, como a ceruloplasmina, a transferrina, a metalotioneina, o ácido úrico e a melatonina; e (3) substâncias não enzimáticas presentes na dieta, como as vitaminas A, C e E, os licopenes, os flavonoides, o resveratrol genisteina, as antocianinas, a naringenina e as reserpinas. Todas estas moléculas minimizam o dano tecidual provocado por radicais livres.

O NO é um mediador químico da inflamação que provoca vasodilatação por relaxamento das células vasculares da musculatura lisa. Na resposta à lesão e ao estímulo inflamatório, os derivados do NO são sintetizados por células endoteliais, macrófagos e populações específicas de neurônios no cérebro, a partir de L-arginina, oxigênio molecular, NADPH, outros cofatores e a enzima NO sintetase (NOS). Existem três formas de NOS que medeiam a formação de NO: neuronal (nNOS), iNOS e endotelial (eNOS). Além de suas atividades vasodilatadoras, o NO inibe a agregação e a adesão plaquetária, inibe a inflamação induzida por mastócitos, oxida lipídeos e outras moléculas e regula a quimiotaxia de linfócitos.

Receptores de estímulos inflamatórios exógenos e endógenos e receptores *Toll-like*

As respostas inflamatórias são induzidas por substâncias endógenas e exógenas. A reação inflamatória do organismo a patógenos exógenos é compreendida e estudada há muitos anos. Cada vez mais, fica claro que o corpo também produz reações inflamatórias a moléculas endógenas do hospedeiro, liberadas em doenças estéreis. Assim, estímulos endógenos e exógenos produzem sinais de "perigo", chamados *padrões moleculares associados ao perigo* (DAMP).

Produtos microbianos exógenos, geralmente de estrutura molecular redundante, são chamados PAMP, e incluem substâncias como o LPS, as peptidoglicanas e o ácido lipoteicoico. Os PAMP podem se ligar a vários tipos de PRR (Fig. 3-11; Tabela 3-4; consulte também a Figura Web 3-9 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Dentre esses receptores incluem-se receptores secretados, que circulam no sangue (proteína ligante de LPS), receptores de superfície (receptores de manose de neutrófilos e TLR), receptores similares ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo (NOD) (NLR) e receptores endossômicos (TLR e receptores endossômicos virais). Esses receptores ativam as células por diferentes mecanismos, e alguns trabalham juntos. O LPS, por exemplo, interage com a proteína ligante de LPS (LBP), que, por sua vez, se liga a CD14 e TLR4. A formação de um complexo PRR-PAMP inicia a sinalização transmembrânica, que geralmente envolve a proteína MyD88, levando à ativação da sinalização por NF capa B e MAPK (p38). A família dos fatores de transcrição NF capa B inicia a transcrição e a tradução gênica, resultando na expressão de proteínas envolvidas em muitos processos celulares, como proliferação, diferenciação, apoptose e respostas celulares à lesão, ao estresse e a patógenos externos. O NF capa B e o p38, então, podem induzir a fagocitose por leucócitos, a ativação de células dendríticas, a liberação de citocinas inflamatórias e quimiocinas e a ativação do sistema imune inato (defensina e liberação de peptídeos antimicrobianos) e do sistema imune adaptativo (atividade de T_H1, T_H2, T_H17, T_{FH}). Alternativamente, a sinalização por TLR4 não leva à ativação de MyD88 (sinalização independente de MyD88) e resulta na formação de IFN-β e de produtos gênicos indutíveis por IFN.

Fig. 3-11 Padrões moleculares associados a patógenos (PAMP), receptores de reconhecimento de padrões (PRR) e sinalização celular.

PAMP, como lipopolissacarídeo (LPS), ácido teicoico, beta glucanas, assim como peptídeos microbianos, proteínas, RNA, DNA e CpG, se ligam a receptores específicos e desencadeiam a ativação da cascata de sinalização subjacente, levando à transcrição de genes pró-inflamatórios (de citocinas, interferons, quimiocinas). Os receptores são encontrados na superfície da membrana (dectina-1, TLR1, 2, 4, 5, 6, 11, IL-1), nos endossomos (TLR3, 7, 8, 9) e no citoplasma (NOD, NALP, RIG-1). Os TLR utilizam a proteína MyD88 na sinalização, à exceção de TLR 3 e 4, que podem ser independentes de MyD88. Todas as moléculas mostradas desencadeiam a sinalização por NF capa B (NFκB), e algumas também induzem respostas mediadas por interferon.

(Redesenhado de Dale DC, Boxer L, Liles WC: The phagocytes: neutrophils and monocytes, Blood 112(4):935-945, 2008.)

Tabela 3-4 Tipos de Ligantes Exógenos de Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMP), seus Receptores de Reconhecimento de Padrões (PRR) e Subsequente Ação Relacionada à Inflamação Aguda

Ligantes Exógenos de PAMP	PRR Secretados	Ação
Manose	MBL	Ativação do sistema complemento
Membranas microbianas	CRP e SAP	Opsonina, ativação do sistema complemento
LPS	LBP C1q Ficolinas	Ligação ao LPS Ativação do sistema complemento Ativação do sistema complemento

PRR de Superfície Celular		
LPS, peptidoglicanas	CD14	Correceptor de TLR4
Manose	Receptor de manose em macrófagos	Fagocitose
Paredes celulares bacterianas	MARCO	Fagocitose
β-glucana	Dectina 1	IL-10 e NF capa B
Lipopeptídeos	TLR1	NF capa B, MAPK
Ácido lipoteicoico, lipoarabinomanana, zimosan	TLR2	NF capa B, MAPK
LPS	TLR4	NF capa B, MAPK
Flagelina	TLR5	NF capa B, MAPK
Diacil lipopeptídeos	TLR6	NF capa B, MAPK
	TLR10	
	TLR11	
	TLR12	
	TLR13	

PRR Intracelulares		
DNA	TLR9	IFN tipo 1, NF capa B
dsRNA	TLR3	IFN tipo 1, NF capa B
ssRNA	TLR7/8, RIG-1, MDA5	IFN tipo 1, NF capa B
Muramil tripeptídeo peptidoglicanas (bactérias Gram-negativas)	NOD1	IL-1β
Muramil dipeptídeo peptidoglicanas (bactérias	NOD1	IL-1β

Gram-positivas e Gram-negativas)		
Baixa concentração de K^+, ácido úrico, sílica, β-amiloide, produtos microbianos, dsRNA	NALP3	IL-1β, IL-18, IL-33
Sulfato de heparina, ácido hialurônico, proteínas de choque térmico 60 e 70, glicoproteína 96 do retículo endoplasmático, fibronectina, fibrinogênio, proteína surfactante A, células apoptóticas, fluxo de K^+ via P2X e panexina 1, adenosina	Receptores para fatores de crescimento, CD44, TLRs, TGF-βR, gp IIb/IIIa, receptor 210 de proteína surfactante (miosina XVIIIA), NALP3, receptor de adenosina	Numerosas respostas celulares, incluindo ativação, proliferação e/ou apoptose, produção de IL-1β, IL-18 e IL-33, respostas TH2

Estímulos inflamatórios endógenos são aqueles produzidos por células do hospedeiro.

CRP, proteína C reativa; *dsRNA,* RNA dupla fita; *gp,* glicoproteína; *IFN,* interferon; *IL,* interleucina; *LBP,* proteína ligante de LPS; *LPS,* lipopolissacarídeo; *MAPK,* proteína quinase ativada por mitógeno; *MARCO,* receptor macrofágico *scavenger* de classe A com estrutura colagenosa; *MDA5,* gene 5 associado à diferenciação do melanoma; *MBL,* lectina ligante de manana; *NF,* fator nuclear; *NOD1,* domínio de ligação e oligomerização de nucleotídeo; *RIG-1,* gene indutível por ácido retinoico I; *SAP,* proteína sérica amiloide; *ssRNA,* RNA fita simples; *TGF-βR,* receptor do fator transformador do crescimento β; *TLR4,* receptor *Toll-like* 4.

Dados de Medzhitov R: Nat Rev Immunol 1:135-142, 2001.

Além da LBP, outros PRR secretados que podem desencadear reações inflamatórias através da ativação do sistema complemento ou da interação com receptores incluem as lectinas colagenosas, como a lectina ligante de mananas A e C, as ficolinas, as proteínas surfactantes A (SP-A) e D (SP-D) e a conglutinina (presente em bovinos), que se ligam a glicanas de quitina, cápsulas bacterianas, vírus, proteína C-reativa e proteína ligante de amiloide sérico. A SP-A, por exemplo, pode se ligar e se agregar ao vírus sincicial respiratório, inibindo-o, e também ativar macrófagos.

Leucócitos, células epiteliais, células do revestimento mucoso e outras também podem expressar PRR nas membranas plasmáticas, incluindo TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 e TLR11. Os TLR pertencem a uma família de PRR de mamíferos e podem diferenciar, quimicamente, diversas classes de produtos microbianos geneticamente conservados (Tabela 3-4). A lipoproteína bacteriana, por exemplo, se liga a TLR1 e TLR2/6, a flagelina se liga a TLR5 e o LPS se liga a TLR4. *Esses* receptores desempenham um papel central na liberação das citocinas inflamatórias do sistema imune inato, na resposta a estruturas microbianas, como substâncias microbianas exógenas e produtos endógenos (consulte a Figura Web 3-6 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Além disso, é provável que os TLR atuem na resposta imunológica adaptativa, que se desenvolve durante a resposta

inflamatória aguda.

Os receptores de lectina do tipo C também são encontrados na superfície de monócitos, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas e incluem a dectina 1, que se liga à beta 1,3 glucana, assim como a dectina 2, a MBL e a molécula de adesão intercelular não integrina específica de células dendríticas (DC-SIGNs), que se ligam à manose e à frutose; os resíduos de glucanas e manose/frutose são produzidos e liberados por micobactérias e fungos. Uma vez ligados, os TLR e as lectinas de tipo C regulam uma ampla faixa de respostas imunológicas inatas e adaptativas, através de NF capa B, proteína ativadora do fator de transcrição 1 (TFAP-1) e fatores reguladores de interferon (IRF).

Receptores intracelulares, como os NLR, apresentam um domínio rico em repetições de leucina que se ligam a PAMP e xenocompostos, induzindo e/ou regulando a inflamação. NOD1 se liga a estruturas tripeptídicas derivadas de peptidoglicanas, enquanto NOD2 se liga a dipeptídeos muramil derivados de peptidoglicanas. A ligação de NOD1 e NOD2 ativa a proteína de interação com receptor (RIP), da família da serina/treonina proteína quinase (RIPK2), que, então, induz a ativação de NF capa B e leva à secreção de peptídeos antimicrobianos e citocinas inflamatórias, como IL-1β e IL-18 e IL-33, provocando a inflamação. Os dipeptídeos muramil e diversos xenocompostos e estímulos endógenos podem ativar outra família de NLR, que contém um domínio pirina denominado NLRP3 (também chamado *NALP3)*, que desencadeia a ativação de caspase 1 e de IL-1β, IL-18 e IL-33.

Dentre os PRR ativos em certas infecções virais incluem-se o gene induzido por ácido retinoico I (RIG-I) (p. ex., paramixovírus, vírus da influenza) e o gene de diferenciação associado ao melanoma 5 (MDA-5) (picornavírus). Estas moléculas detectam o RNA viral, alteram a atividade mitocondrial através de IPS-1 e ativam IRF3, para liberação de IFN-α e β, e de NF capa B, para produção de citocinas inflamatórias e peptídeos antimicrobianos.

Os endossomos expressam PRR, que também desempenham importantes papeis na detecção de infecções virais e no desencadeamento de respostas celulares que geralmente provocam atividades inflamatórias e imunológicas. TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9 são encontrados na membrana endossômica interna e se ligam ao RNA dupla fita (dsRNA) (TLR3) ou ao RNA/DNA de fita simples (ssRNA/DNA) (TLR7, TLR8, TLR9) e ativam IRF7 e NF capa B.

Moléculas endógenas (não produzidas por micro-organismos) são liberadas na resposta a lesões não infecciosas (provocadas por traumas, toxinas, neoplasias, necrose ou irritação). Uma vez que as moléculas endógenas podem desencadear reações inflamatórias, foram denominadas *alarminas*. Dentre as alarminas incluem-se o sulfato, a hialuronana, a HSP 60 (encontrada nas mitocôndrias), a HSP 70

(presente no citoplasma), a Gp 96 (localizada no retículo endoplasmático), a fibronectina, o fibrinogênio e a SP-A, que podem se ligar a PRR ou outros receptores e iniciar a sinalização celular, a inflamação e a ativação do sistema imune inato (Tabela 3-4). Essas moléculas são geralmente subestimadas ao se considerar a inflamação aguda no contexto de infecções, uma vez que os produtos microbianos, como o ácido teicoico e o LPS, são ativadores muito potentes desse processo. No entanto, é provável que as moléculas endógenas desempenhem um papel significativo na inflamação gerada contra células neoplásicas, toxinas e lesões mecânicas. Diversos xenocompostos, incluindo células apoptóticas, toxinas (maitotoxina, valinomicin, nigericina, aerolisina), moléculas geradas por estresse (radiação ultravioleta [UV], urato monossódico, pirofosfato de cálcio, fibrilas de beta amiloide), compostos xenogênicos (silicatos, amianto, hidróxido de alumínio), assim como produtos microbianos (ácido lipoteicoico, LPS), por exemplo, podem afetar a função lisossomal que, por sua vez, induz a ativação de NLRP3 (NALP3) (Fig. 3-12). Além disso, a adenosina, um subproduto da lesão celular, com hidroxilação de ATP por CD39, pode se ligar a receptores de adenosina presentes na superfície membrana de leucócitos e modular respostas inflamatórias e imunológicas. As moléculas endógenas mitigam a intensidade da resposta inflamatória por regulação da intensidade da sinalização.

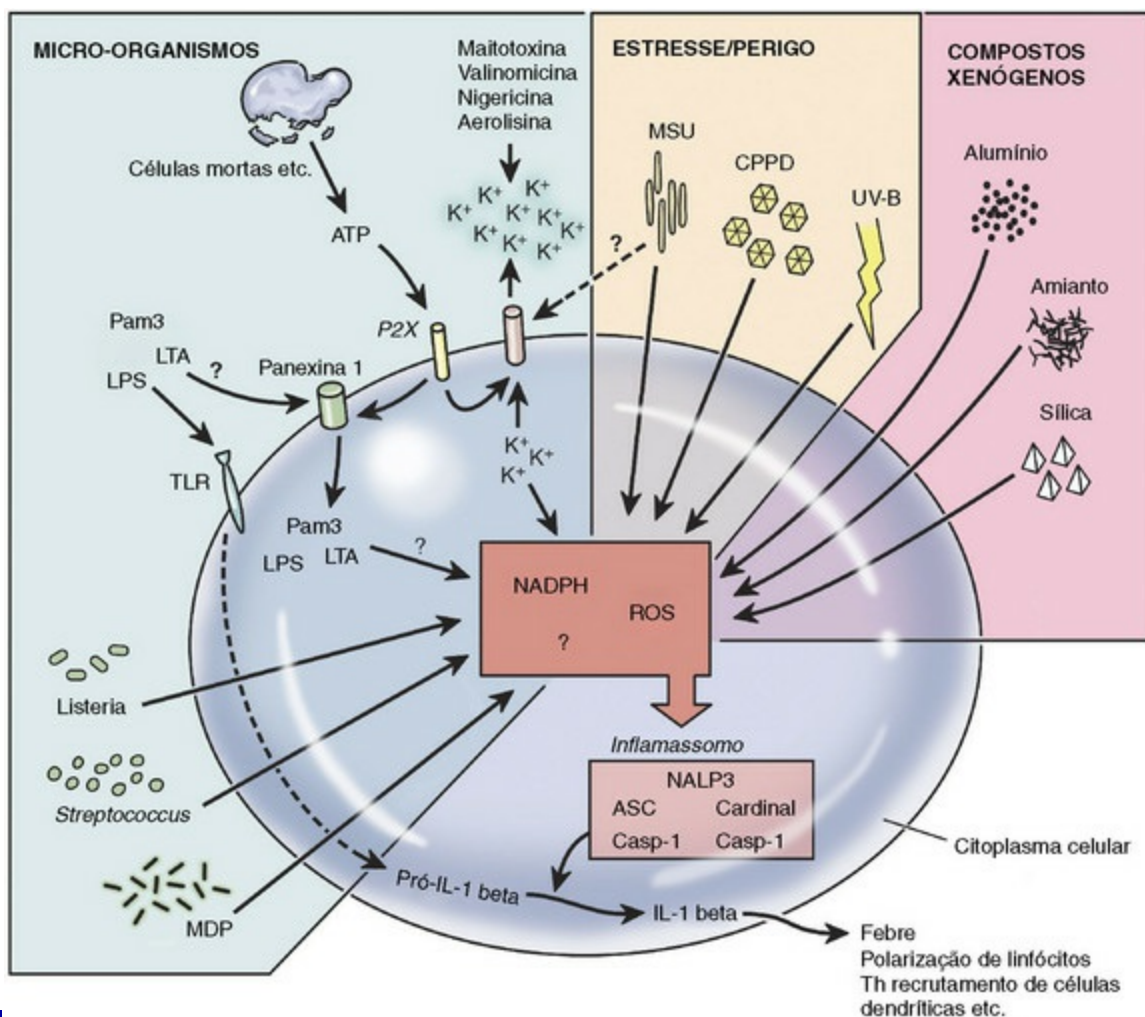



Fig. 3-12 Ativação de inflamassomos por estímulos exógenos e endógenos.
Diversos estímulos podem levar à ativação do inflamassomo NALP3. Dentre os estímulos exógenos incluem-se o lipopolissacarídeo (LPS), o ácido lipoteicoico (LTA), toxinas, cristais de urato monossódico (MSU), cristais de pirofosfato de cálcio desidratado (CPPD), ondas ultravioletas (UV) B, alumínio, amianto e sílica. Dentre os estímulos endógenos incluem-se ATP, potássio, NADPH e espécies reativas de oxigênio (ROS). Após a interação, NALP3 ativa caspase 1, que cliva a pró-IL-1 beta em IL-1 beta e também ativa IL-18 (não mostrado).

(Redesenhado de Benko S, Philpott DJ, Girardin SE: The microbial and danger signals that activate Nod-like receptores, Cytokine 43(3):368-373, 2008. Epub 2008 Aug 19.)

Peptídeos antimicrobianos e colectinas

Os peptídeos antimicrobianos, como as α e β-defensinas, as catelicidinas e outras moléculas, como peptídeos aniônicos, histatina e dermacidinas, são pequenos peptídeos com atividade microbicida contra bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, fungos, micobactérias e alguns vírus envelopados, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV). Essas moléculas são codificadas por genes das células envolvidos na resposta inflamatória, especialmente neutrófilos, e por células epiteliais da pele e das barreiras mucosas do sistema respiratório e do sistema alimentar. É provável que a atividade microbicida ocorra através da formação de

poros em membranas bacterianas e envelopes virais. Além de apresentarem atividade microbicida, os peptídeos antimicrobianos são cada vez mais conhecidos por seu papel em outras atividades relacionadas à inflamação e ao reparo de feridas. Dentre essas atividades incluem-se a quimiotaxia de leucócitos e células dendríticas, a proliferação celular, o reparo da ferida, a liberação de citocinas e o equilíbrio protease-antiprotease. Existem muitas evidências de que os peptídeos antimicrobianos conectam as respostas imunológicas inatas e adaptativas.

Há uma grande variedade de peptídeos antimicrobianos; no entanto, as defensinas receberam maior atenção por realizarem atividades que não a morte microbiana. Existem três tipos de defensinas: α, β e θ-defensinas. As α-defensinas são produzidas por neutrófilos e células de Paneth. As β-defensinas são produzidas por neutrófilos e células epiteliais. As θ-defensinas são produzidas por neutrófilos de primatas. As defensinas são proteínas catiônicas com três pares de pontes de dissulfeto intramoleculares. As α-defensinas e β-defensinas podem estimular a desgranulação de mastócitos, induzir a síntese de IL-8, induzir a quimiotaxia e a ativação de linfócitos T, macrófagos e células dendríticas e, por fim, interconectar a imunidade inata e a imunidade adaptativa. A importância das defensinas na imunidade é enfatizada pelo fato de que indivíduos infectados pelo HIV-1 que são saudáveis e em “remissão” apresentam altas concentrações de α-defensinas; acredita-se que estas moléculas aumentam a atividade de linfócitos T e podem também exercer efeitos diretos anti–HIV-1.

Proteínas de fase aguda

As proteínas de fase aguda são proteínas plasmáticas sintetizadas no fígado, cujas concentrações aumentam (ou diminuem) em 25% ou mais durante a inflamação. Essas proteínas atuam como inibidoras ou mediadoras de processos inflamatórios e incluem a proteína C-reativa, a glicoproteína ácida α_1, a haptoglobina, a proteína ligante de manose, o fibrinogênio, a α_1-antitripsina e os componentes do C3 e C4 do sistema complemento. A concentração dessas proteínas de fase aguda geralmente aumenta durante a inflamação, enquanto a concentração de pré-albumina e albumina (também proteínas de fase aguda) diminui na inflamação. As doenças inflamatórias agudas que são graves o suficiente para elevar as concentrações plasmáticas de citocinas, como a IL-1 e o TNF, aumentam os níveis sanguíneos de proteínas de fase aguda; além disso, o aumento da concentração de fibrinogênio no sangue de bovinos é clinicamente usado como indicador da presença de inflamação sistêmica. A proteína C-reativa recentemente recebeu atenção como marcadora de doenças inflamatórias, especialmente da aterosclerose em seres humanos. Além de

seu papel diagnóstico, a proteína C-reativa se liga a bactérias e fungos e também ativa o sistema complemento. Com a elevação das proteínas de fase aguda e dos níveis sistêmicos das citocinas inflamatórias, a frequência cardíaca, a pressão arterial e a regulação hipotalâmica da temperatura (por estimulação direta ou indireta de neurônios do núcleo hipotalâmico) são alteradas. As alterações anteriormente descritas também afetam a frequência respiratória e a troca gasosa.

Resumo dos mediadores químicos da inflamação aguda

Diversos estímulos exógenos e endógenos podem ativar receptores solúveis, de superfície, citoplasmáticos e endossômicos, ou simplesmente provocar danos mecânicos ou de outra natureza que levem ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória aguda. Essa resposta pode ocorrer muito rapidamente, devido à liberação de mediadores inflamatórios pré-formados ou ativados, como a histamina, as cininas, fatores do sistema complemento (como C3a e C5a) e as taquiquininas (substância P). Essas moléculas, de modo geral, afetam o calibre e a permeabilidade vascular e ativam leucócitos e células endoteliais. Ao mesmo tempo, produtos lipídicos, como as prostaglandinas, os leucotrienos e o PAF, influenciam a quimiotaxia, o tônus vascular e a atividade leucocitária, que atuam junto às quimiocinas e citocinas na ativação de células endoteliais e leucócitos e aumentam a infiltração neutrofílica. O NO liberado por macrófagos e as células endoteliais induzem vasodilatação e também podem contribuir no dano tecidual causado por outras espécies reativas de oxigênio. Os mediadores inflamatórios se ligam a receptores que, subsequentemente, induzem a sinalização citoplasmática e a ativação celular, resultando na produção de outras citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, peptídeos antimicrobianos e outras moléculas inflamatórias que podem exacerbar ou inibir o processo inflamatório. Os neutrófilos ativados que expressam moléculas de adesão (como as integrinas) entram no tecido inflamado e podem liberar enzimas hidrolíticas e outras substâncias presentes nos grânulos que aumentam ainda mais o dano tissular. Sistemicamente, há aumento da concentração de proteínas de fase aguda, citocinas, quimiocinas, fragmentos do sistema complemento e proteínas inflamatórias, que podem afetar a temperatura corpórea, a função cardiovascular, a locomoção, o sono, o apetite e outras atividades (Tabela 3-5).

Tabela 3-5 Exemplos de Diferentes Tipos de Respostas Inflamatórias e Clínicas a Substâncias

	TIPO DE SUBSTÂNCIA INFLAMATÓRIA		
	Alérgeno Cutâneo	**Infecção Dérmica por Bactérias Gram-negativas**	**Septicemia por Bactérias Gram-negativas**
Substância	Alérgeno	LPS, toxinas	LPS, toxinas
Sítio	Epiderme/derme	Derme	Sangue
Molécula desencadeadora	Ligação cruzada de imunoglobulina E, ligante de célula dendrítica	TLR4, CD14, NOD1	Fator de Hageman, sistema complemento, TLR4
Resposta principal	Histamina, leucotrienos	IL-1, IL-18, TNF, prostaglandinas, PAF, produtos de neutrófilos	Cininas, bradicinina, PAF, prostaglandinas, IL-1, TNF
Extensão da resposta	Local	Local	Sistêmica
Achados clínicos	Aumento de volume, prurido (broncoconstrição)	Aumento de volume, exsudato (pus)	Febre, náusea, mal-estar
Resolução desejada	Reação limitada, que se resolve em horas/dias	Reação limitada, que se resolve em dias	Transiente, se resolve
Possíveis sequelas	Graves vergões e exacerbações, anafilaxia	Celulite levando à ulceração, fibrose/granuloma final	Choque séptico

CD14 = receptor da proteína ligante de LPS.

Fator de Hageman = fator de coagulação.

IL-1, Interleucina 1; *IL-18,* interleucina 18; *LPS,* lipopolissacarídeo (endotoxina); *PAF,* fator ativador de plaquetas; *NOD1,* domínio de ligação e oligomerização de nucleotídeo; *TLR4,* receptor *Toll-like* 4; *TNF,* fator de necrose tumoral.

Fase reparadora da resposta inflamatória aguda

Resultados da resposta inflamatória aguda

Os quatro principais resultados da inflamação aguda são os seguintes:

- Resolução (o retorno à normalidade estrutural e funcional)
- Cicatrização por fibrose
- Formação de abscessos
- Progressão para inflamação crônica

A gravidade do dano tecidual, a capacidade de regeneração celular e as características físicas ou biológicas da causa da lesão determinam tais resultados. Na resposta inflamatória aguda (Fig. 3-13) o resultado desejado é a resolução, ou seja, o retorno completo à normalidade estrutural e funcional. A resolução ocorre se:

- A resposta inflamatória aguda for completada na sequência correta.
- Os macrófagos e os vasos linfáticos removerem o exsudato.
- O agente ou a substância incitante for eliminada.
- O estroma (tecido conjuntivo) do tecido acometido estiver intacto e puder sustentar a regeneração das células epiteliais.
- As células epiteliais ulceradas ou necróticas forem substituídas por regeneração das células epiteliais adjacentes, localizadas em membrana basal intacta.

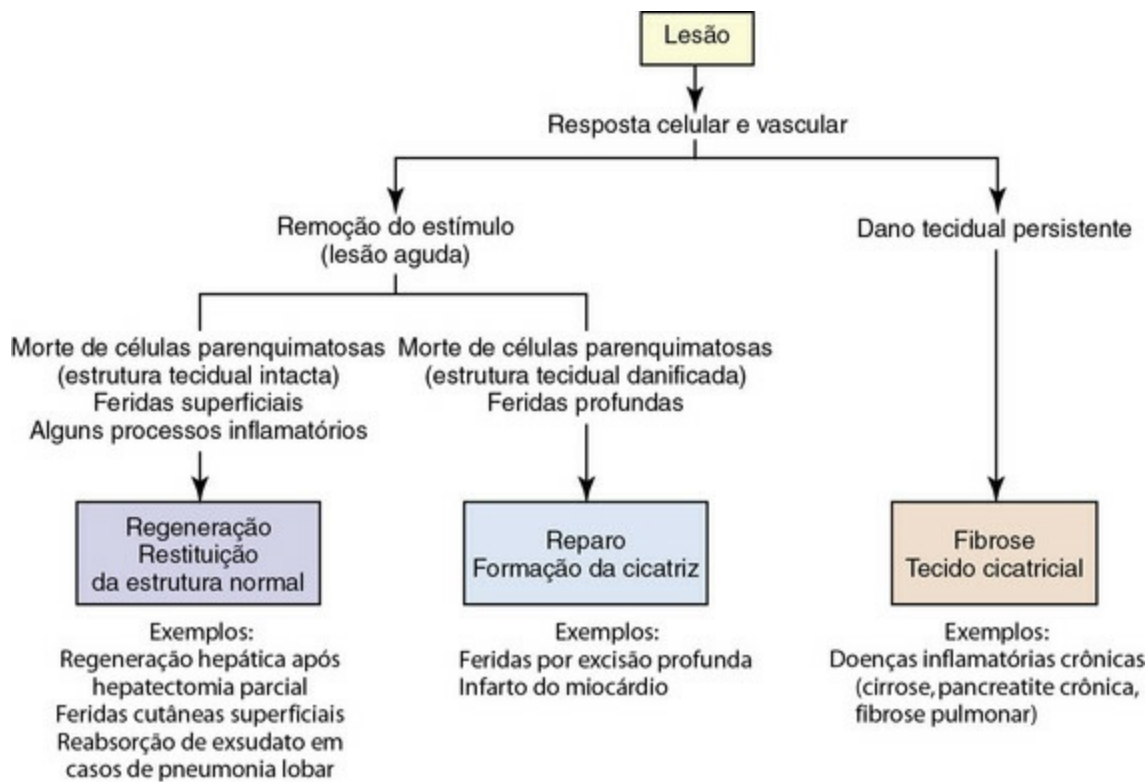



Fig. 3-13 Reparo, regeneração e fibrose após lesão e inflamação.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Do ponto de vista do mecanismo biológico, o primeiro estágio crítico da resolução envolve a morte e/ou a remoção da causa incitadora, a remoção de mediadores químicos por neutralização ou decaimento, o retorno ao fluxo vascular e à permeabilidade capilar normal, a interrupção da migração de leucócitos, a morte por apoptose dos neutrófilos restantes no exsudato, a remoção do exsudato por meio da fagocitose monócito-macrofágica e a drenagem aos linfonodos regionais (Fig. 3-14). As respostas inflamatórias de neutrófilos, monócitos e macrófagos são ainda inibidas pela inativação por quimiocinas e pela liberação de produtos como a lipoxina A4, as resolvinas, a anexina A, a lactoferrina e a lisofosfatidilcolina.

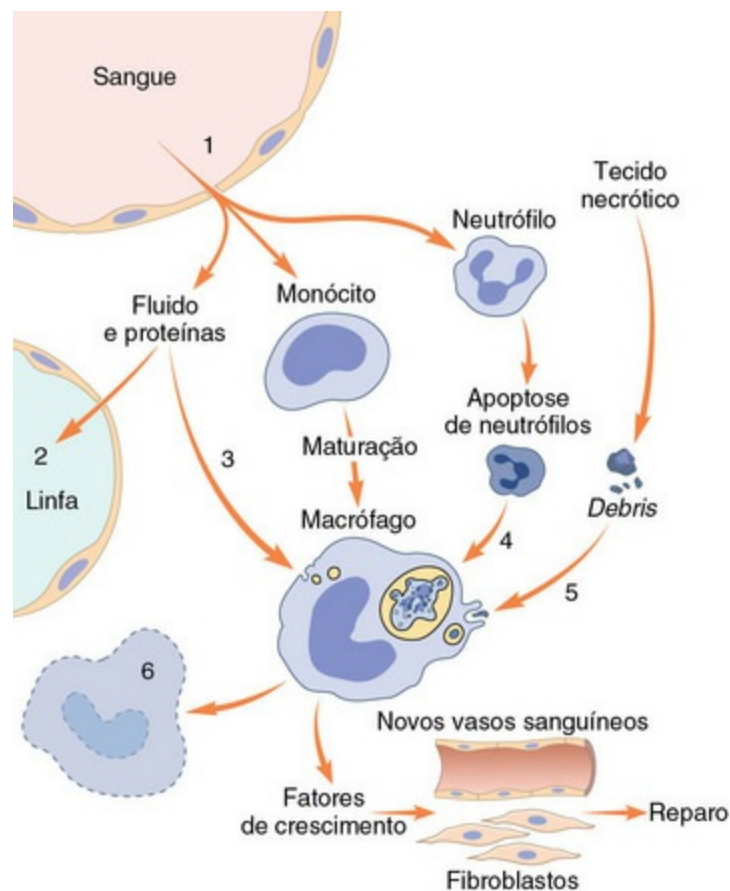



Fig. 3-14 Eventos na resolução da inflamação.

1, Retorno da permeabilidade vascular normal; *2,* drenagem do fluido e das proteínas presentes no edema por vasos linfáticos ou *3,* por pinocitose em macrófagos; *4,* fagocitose de neutrófilos apoptóticos e *5,* fagocitose de *debris* necróticos; e *6,* eliminação de macrófagos. Os macrófagos também produzem fatores de crescimento que iniciam o subsequente processo de reparo. Note o papel central dos macrófagos na resolução.

(Modificado de Haslett C, Henson PM: Resolution of inflammation. In Clark R, Henson PM, editors: The molecular and cellular biology of wound repair, New York, 1996, Plenum Press.)

A regeneração é o segundo estágio de resolução e depende da disponibilidade de células epiteliais progenitoras e da presença de estroma funcional e de membranas basais intactas para a ocorrência de migração celular ordenada. Como exemplo, a necrose tubular renal aguda pode ser causada por antibióticos da classe dos aminoglicosídeos, e resulta no descolamento e na necrose de células epiteliais tubulares da membrana basal tubular. Se o estroma e a membrana basal estiverem intactos, as células epiteliais progenitoras podem se dividir e migrar, substituindo as células perdidas e recuperando a função normal do túbulo. Se a membrana basal não estiver intacta para orientar a proliferação celular, não haverá formação de túbulos funcionais. Em vez disso, as células epiteliais tubulares regenerativas sofrem atrofia ou formam pequenos agregados com células sinciciais gigantes. Simultaneamente, o suprimento microvascular regional deve ser restaurado, o que ocorre pela proliferação de células endoteliais em resposta a moléculas como o VEGF.

Nomenclatura da resposta inflamatória (diagnósticos morfológicos)

A nomenclatura, um sistema de nomes dados a estruturas e processos em uma disciplina científica, usada na patologia veterinária, dá aos clínicos diagnósticos morfológicos, descrições precisas do processo, o tipo de inflamação e a doença. Um diagnóstico morfológico possui seis componentes, listados na seguinte sequência: grau de gravidade, duração, distribuição, exsudato, modificador e tecido (Tabela 3-6). Com base nos resultados de um exame *post-mortem* e/ou da avaliação histológica de amostras teciduais, um patologista constrói o diagnóstico morfológico incluindo, em ordem sequencial, os componentes da nomenclatura que melhor descrevem as amostras. Por exemplo, usando o rim como tecido lesionado, o componente central do diagnóstico morfológico é o nome do tecido, derivado de seu termo em latim, "*nefro-*". Se o rim está inflamado, o prefixo "*nefro-*" é combinado ao sufixo "*ite*" (inflamação ou doença de), formando a palavra "nefrite", significando inflamação do rim. Os outros componentes do diagnóstico morfológico, assim como grau, duração, distribuição, exsudato e modificador, sucedem a nefrite e são usados para descrever as características do processo inflamatório. O padrão de distribuição da lesão inflamatória não apenas indica sua localização, mas também, em muitos casos, o mecanismo de lesão. Estes padrões de distribuição, como mostrado na Figura 3-15, incluem focal, multifocal, localmente extensiva e difusa. Estes termos são discutidos em detalhes em cada sistema orgânico. As sutilezas deste processo são aprendidas durante o treinamento avançado na disciplina de patologia. Os termos que descrevem o grau e a duração da inflamação evoluem nos anos de experiência profissional, e é improvável que sejam completamente dominados por estudantes de medicina veterinária durante seu treinamento profissional.

Tabela 3-6 A Nomenclatura de um Diagnóstico Morfológico

Grau	Duração	Distribuição	Exsudato	Modificador	Tecido
Mínimo	Aguda	Focal	Seroso	Necrótico	Nefrite
Brando	Subaguda	Multifocal	Catarral	Broncointersticial	Cistite
Moderado	Crônica	Localmente extensiva	Fibrinoso	Hemorrágico	Enterite
Intenso (grave)	Crônico-ativa	Difusa (intersticial)	Supurativo	Embólico	Pneumonia*
		Cranioventral†	Granulomatoso		Hepatite

Esta tabela é um exemplo de como a nomenclatura pode ser usada na construção de um diagnóstico morfológico, mas não pretende incluir todas as alterações e pode ser diferente dos esquemas empregados em outras escolas de medicina veterinária.

*No pulmão, é comum usar o termo pneumonia para indicar a inflamação do órgão.

†Termo usado apenas em doenças pulmonares.

Focal
Multifocal
Localmente extensa
Difusa

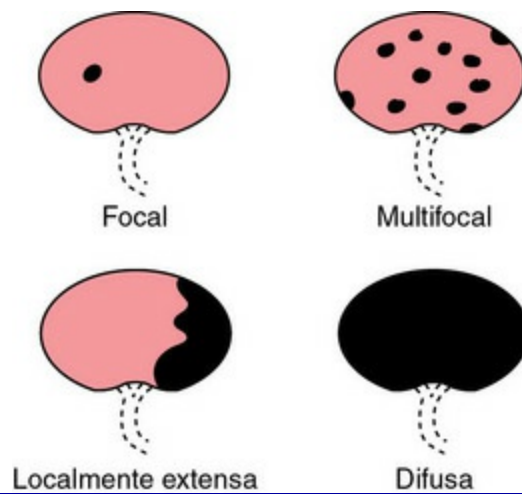



Fig. 3-15 Padrões de distribuição de lesão usados na construção de diagnósticos morfológicos, por exemplo, no rim.

(De Slauson DO, Cooper BJ: Mechanisms of disease: a textbook of comparative general pathology, ed 3, St Louis, 2002, Mosby.)

Os diagnósticos morfológicos podem também usar o sufixo "*ose*" (doença ou condição anormal) ou "*opatia*" (doença). Nesse contexto, tais doenças ou alterações se referem àquelas provocadas por processos degenerativos ou relacionados ao envelhecimento, sem inflamação. Assim, a mesma nomenclatura pode ser usada no diagnóstico de uma doença degenerativa no rim, usando o termo *nefrose* ou *nefropatia.* Os outros componentes são, então, adicionados à nefrose ou nefropatia, descrevendo as características do processo degenerativo. Por fim, algumas doenças metabólicas e neoplásicas não se encaixam nessa nomenclatura, mas diagnósticos morfológicos igualmente válidos podem ser construídos. O fígado que apresenta aumento de volume, consistência macia e friável, coloração amarelada e acúmulo de tecido adiposo pode ser morfologicamente diagnosticado como lipidose hepática, enquanto uma massa sólida, firme, branca e expansível no fígado pode ser morfologicamente diagnosticada como "linfoma hepático maligno".

Classificação morfológica dos exsudatos nas lesões inflamatórias agudas

A aparência macroscópica e microscópica de diferentes tipos de reação inflamatória aguda no tecido pode geralmente ser classificada de acordo com os componentes vasculares e celulares da resposta, formando assim uma base para o entendimento da patogênese. As lesões histopatológicas da inflamação aguda são mais comumente agrupadas em cinco categorias: serosa, catarral, fibrinosa, supurativa ou purulenta e hemorrágica, ou ainda combinações dessas categorias, como fibrinossupurativa.

Padrões histopatológicos similares também são observados na inflamação crônica (linfoistiocítico ou granulomatoso [macrófagos, células gigantes multinucleadas, linfócitos, plasmócitos, fibrose]).

Deve-se notar que as lesões histopatológicas da inflamação aguda geralmente representam (1) um contínuo de alterações progressivas do mesmo tipo de inflamação, desenvolvidas com o passar do tempo, ou (2) diferentes tipos de respostas inflamatórias que ocorrem ao mesmo tempo, nas mesmas áreas ou não de um tecido. Assim, a rinite, por exemplo, pode progredir em uma sequência de serosa a catarral a mucopurulenta a purulenta. Se o estímulo incitante for grave, as alterações podem rapidamente progredir de serosas a fibrinosas a hemorrágicas.

Inflamação serosa

Inflamação serosa é o termo usado para descrever um padrão de inflamação aguda em que a resposta tecidual consiste no extravasamento ou acúmulo de fluido com baixa concentração de proteína plasmática e baixos números de leucócitos. Este material aquoso é liberado de pequenas fendas entre as células endoteliais e da hipersecreção de glândulas serosas inflamadas. Essa resposta é essencialmente um transudato (gravidade específica $< 1{,}012$) e é observada em casos de (1) lesão térmica cutânea, como em queimaduras e fotossensibilizações, em que podem ser observadas bolhas preenchidas por fluido, ou (2) respostas alérgicas agudas caracterizadas por lacrimejamento e rinorreia, com transudato claro e transparente.

Macroscopicamente, as lesões com inflamação serosa apresentam, por exemplo, (1) quantidade excessiva de fluido aquoso claro a ligeiramente amarelado, que extravasa de cortes do tecido, ou (2) vesículas protuberantes e preenchidas por líquido acima da superfície da membrana mucosa da cavidade nasal (rinite serosa) ou da pele (Fig. 3-16). À microscopia, as fibras do tecido conjuntivo são separadas, geralmente por grandes espaços, e os capilares e as vênulas pós-capilares são dilatados e contêm eritrócitos (hiperemia ativa). O revestimento de células endoteliais desses vasos pode ser achatado ou hipertrofiado.

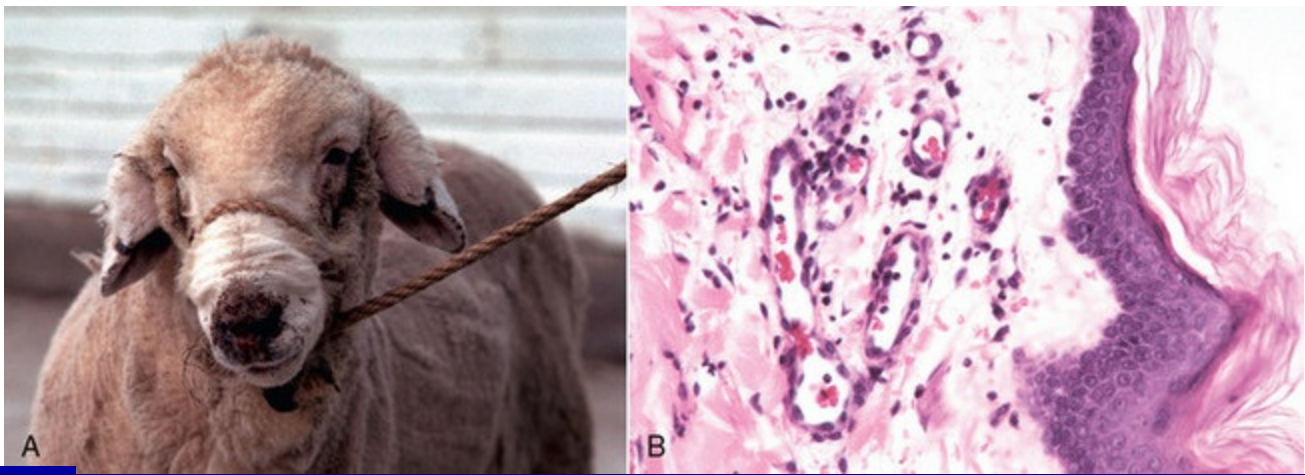



Fig. 3-16 Exsudato seroso/edema subcutâneo, fotossensibilização, pele das narinas e dos pavilhões auriculares, ovelha.

A, A pele não pilosa das narinas é recoberta por uma crosta resultante da desidratação do exsudato seroso liberado de vasos sanguíneos lesionados após uma curta exposição ao sol. Os pavilhões auriculares apresentam edema e estão caídos. **B,** Microscopicamente, há moderada expansão da derme superficial, com edema secundário ao extravasamento vascular (inflamação serosa). As vênulas pós-capilares estão dilatadas (hiperemia ativa) e há leucócitos ao redor das células endoteliais. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Inflamação catarral

Inflamação catarral ou mucoide é o termo usado para descrever um padrão de inflamação aguda em que a resposta tecidual é composta por secreção ou acúmulo de um fluido gelatinoso espesso, contendo abundante muco e mucinas de membranas mucosas. Essa resposta é mais comumente observada em tecidos com abundantes células caliciformes e glândulas de muco, assim como em certos tipos de doenças alérgicas crônicas e doenças autoimunes gastrointestinais e em inflamações crônicas das vias aéreas do trato respiratório (asma crônica). Macroscopicamente, a superfície ou a superfície de corte do tecido acometido pode ser recoberta ou conter fluido ligeiramente opaco e espesso (Fig. 3-17). À microscopia, a lesão pode apresentar hiperplasia das células epiteliais de glândulas de muco e células caliciformes, assim como fibras de tecido conjuntivo separadas por mucinas.

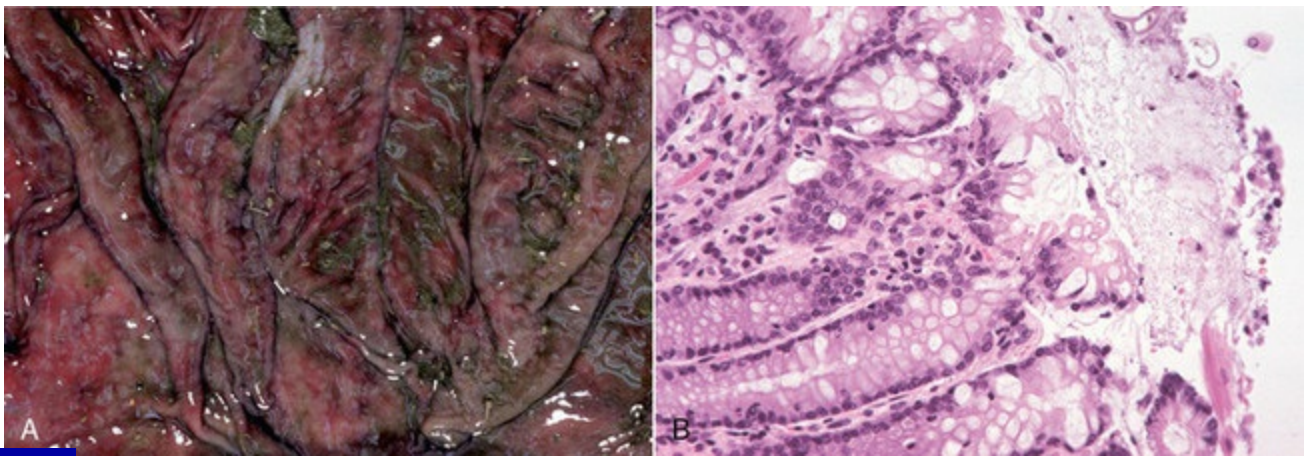



Fig. 3-17 Inflamação catarral.

A, Abomaso, vaca. A mucosa epitelial é moderadamente espessada, recoberta por uma brilhante camada de muco claro, e apresenta uma sutil aparência nodular causada pelo acúmulo de produtos secretados mucinosos (exsudato catarral) nas pregas gástricas. **B,** Cólon, vaca. Microscopicamente, observa-se colite catarral com hiperplasia das células epiteliais mucosas e aumento do acúmulo de muco na superfície mucosa. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Inflamação fibrinosa

Inflamação fibrinosa é o termo usado para descrever um padrão de inflamação aguda em que a resposta tecidual é composta pelo acúmulo de fluido com alta concentração de proteínas plasmáticas (gravidade específica > 1,02) e baixos números de leucócitos. Esta resposta é um exsudato. A inflamação fibrinosa é observada em lesões mais graves de células endoteliais, que permitem o extravasamento de proteínas de grande peso molecular, como o fibrinogênio. O fibrinogênio extravasa de capilares e vênulas póscapilares durante a fase fluida da resposta inflamatória aguda e é polimerizado, fora dos vasos, em fibrina, uma proteína homogênea e de coloração rosada (eosinofílica) quando corada com hematoxilina e eosina (H&E). Esta lesão é mais comumente causada por micro- organismos infecciosos e é observada nas membranas serosas das cavidades corpóreas, como aquelas revestidas por pleura (pleurite fibrinosa), pericárdio (pericardite fibrinosa), peritônio (peritonite fibrinosa), membranas sinoviais articulares (sinovite fibrinosa) e meninges (leptomeningite fibrinosa). Exemplos comuns incluem lesões em alvéolos pulmonares na pneumonia fibrinosa *(Mannheimia haemolytica),* na pneumonia intersticial atípica (como a provocada por 3-metil indol) e em infecções virais respiratórias (como as causadas pelo herpesvírus bovino 1). A camada distinta formada por fibrina que recobre uma úlcera é denominada *pseudomembrana fibrinosa* e, ao revestir a superfície dos pneumócitos de modo curvilíneo e conter *debris* celulares necróticos, como observado nas infecções pelo vírus sincicial respiratório

bovino (BRSV), é denominada *membrana hialina.*

Macroscopicamente, as superfícies do tecido acometido apresentam coloração vermelha (hiperemia ativa) e são recobertas por um exsudato espesso, que forma cordões, elástico e de coloração branco-acinzentado a amarelo que pode ser removido (diferentemente do observado em respostas fibrosas) (Fig. 3-18 e Fig. 3-4). Um clássico exemplo de inflamação fibrinosa é observado na pneumonia fibrinosa causada pela infecção aguda por *Mannheimia haemolytica*, em que os alvéolos e o estroma de tecido conjuntivo (septos interlobulares e pleura) contêm um exsudato notavelmente fibrinoso que rapidamente passa a ser infiltrado por neutrófilos, resultando em um exsudato fibrinossupurativo. Outro exemplo de inflamação fibrinosa ocorre na infecção pelo herpesvírus bovino 1. Este vírus danifica as células epiteliais do trato respiratório, resultando em uma resposta inflamatória fibrinosa aguda. Etiologias não infecciosas, como o calor e a inalação de fumaça, podem levar à formação de exsudato fibrinoso na traqueia. Microscopicamente, capilares e vênulas pós-capilares são dilatados e apresentam eritrócitos (hiperemia ativa) e reatividade (hipertrofia) das células endoteliais. O estroma do tecido conjuntivo ou das superfícies mesoteliais do órgão afetado contém ou é recoberto por camadas de coloração vermelha de fibrina, albumina e outras proteínas plasmáticas coaguladas e/ou polimerizadas. O exsudato fibrinoso geralmente é logo infiltrado por neutrófilos, resultando em uma inflamação fibrinossupurativa.

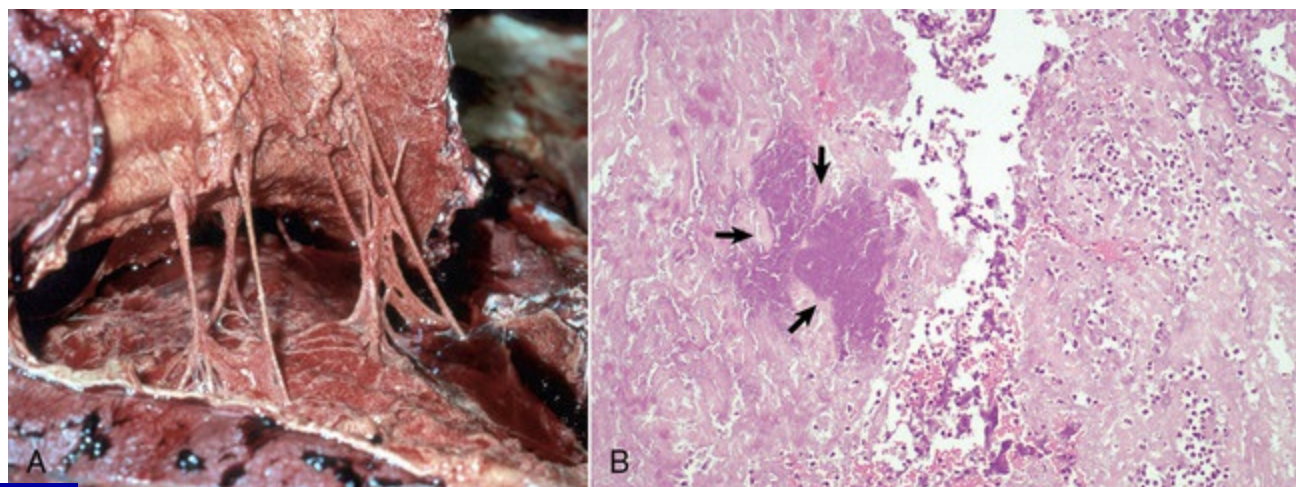



Fig. 3-18 Inflamação fibrinosa, cavidade pleural, pleuras visceral e parietal, cavalo.

A, As superfícies pleurais são recobertas por um exsudato amarelo-acinzentado, espesso e friável, composto por fibrina e outras proteínas plasmáticas. Este exsudato pode ser facilmente removido, e não deve ser confundido com adesões fibrosas. Esta última resposta se desenvolve com o passar do tempo e consiste em um material de aparência semelhante, contendo fibras de colágeno que dão força tensora e formam adesões entre superfícies opostas que apenas podem ser desfeitas com certa dificuldade. **B,** Microscopicamente, há camadas de material vermelho homogêneo (exsudato fibrino-fibrinoso), contendo alguns neutrófilos e um foco de bactérias *(setas)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Inflamação supurativa

Inflamação supurativa é o termo usado para descrever um padrão de inflamação aguda em que a resposta tecidual é composta pelo acúmulo de fluido com alta concentração de proteínas plasmáticas (gravidade específica > 1,02) e altos números de leucócitos, predominantemente neutrófilos. Este material é um exsudato comumente conhecido como *pus*. O pus pode ser um líquido cremoso, mas, se desidratado, pode ser mais caseoso e apresentar consistência mais firme e ocasionalmente é laminado, como observado em algumas doenças, como a linfadenite caseosa ovina. Uma coleção de pus circunscrita por uma cápsula fibrosa que é macroscopicamente visível é denominada *abscesso*; se visível apenas à microscopia, é denominada *microabscesso*.

O denso acúmulo neutrofílico (pus) pode também ser distribuído em camadas teciduais, como planos fasciais e tecidos conjuntivos subcutâneos, sendo denominado *celulite* ou *inflamação flegmonosa* (*flegmão*). Ao invés de produzir um abcesso focal, os neutrófilos evocam um exsudato aquoso supurativo que se distribui pelos planos fasciais e espaços teciduais, como em alguns casos de infecção por *Clostridium* em ruminantes ou extensas infecções Gram-positivas (estafilocócicas). A inflamação supurativa, os microabscessos, os abscessos e os exsudatos são mais comumente causados por bactérias, incluindo *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. e *Escherichia coli*, e podem ocorrer em muitos órgãos. Esses micro-organismos podem também provocar meningite bacteriana supurativa no sistema nervoso central (SNC). Os abscessos no cérebro de equinos, causados por *Streptococcus equi*, e os microabscessos cerebrais de bovinos provocados por *Listeria monocytogenes* são bons exemplos de inflamação supurativa. A inflamação supurativa induzida por bactérias também ocorre comumente (1) na pelve e nos túbulos renais (pielonefrite), (2) nos brônquios dos pulmões (broncopneumonia), (3) nas cavidades nasais e sinusais (rinite e sinusite), (4) no epitélio glandular da próstata (prostatite), (5) no lúmen da vesícula biliar (colecistite) e da bexiga urinária (urocistite) e (6) nos ácinos e dutos da glândula mamária (mastite). A inflamação supurativa não resolvida pode progredir para inflamação crônica.

Macroscopicamente, as superfícies e/ou os tecidos conjuntivos dos órgãos afetados são hiperêmicos e recobertos por, respectivamente, pus espesso de coloração branco-acinzentada a amarela (Fig. 3-19). Em alguns casos o pus pode ser misturado à fibrina, formando um exsudato fibrinossupurativo. À microscopia, os tecidos acometidos apresentam grande número de neutrófilos; muitos são degenerados e

geralmente combinados a *debris* de células necróticas, bactérias, proteínas plasmáticas e fibrina.

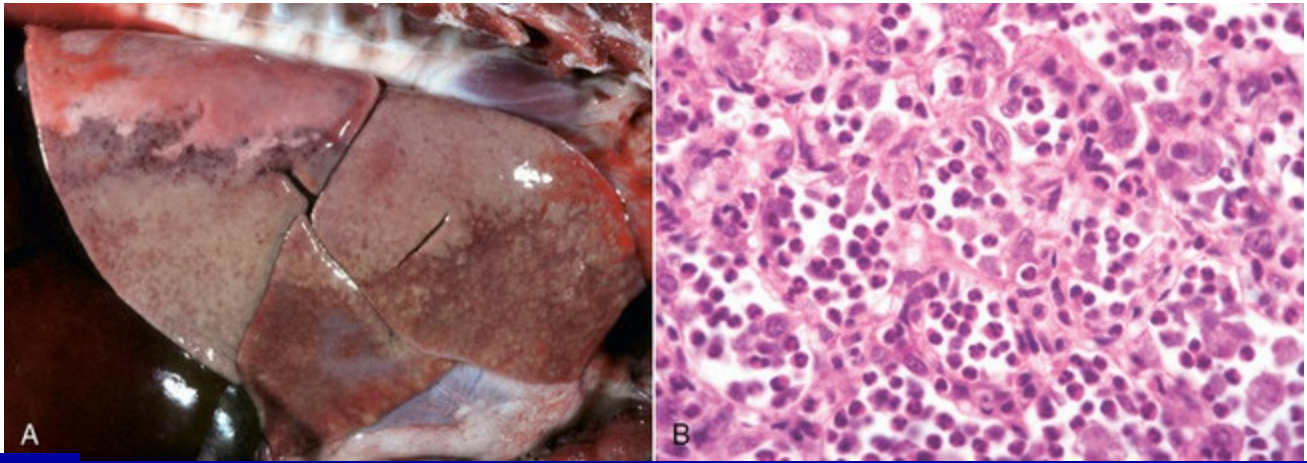



Fig. 3-19 Inflamação supurativa (purulenta), broncopneumonia bacteriana secundária, cinomose, filhote de cão.

A, As áreas cranioventrais do pulmão são firmes e apresentam coloração entre o bege e o marrom. Esta lesão é causada por neutrófilos que migraram para os alvéolos em uma resposta inflamatória aguda secundária à infecção bacteriana do órgão. **B,** Microscopicamente, o alvéolo contém numerosos neutrófilos (exsudato supurativo) e pneumócitos destruídos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Inflamação crônica

A inflamação crônica é aquela de duração prolongada (semanas, meses, anos) que ocorre (1) quando a resposta inflamatória aguda não consegue eliminar o estímulo incitante, (2) depois de repetidos episódios de inflamação aguda ou (3) na resposta a características bioquímicas únicas e/ou fatores de virulência presentes no estímulo ou micro-organismo incitante. A Tabela 3-7 lista algumas das causas mais comuns de inflamação crônica em animais domésticos. Os mecanismos biológicos que provocam a inflamação crônica incluem persistência/resistência, isolamento no tecido, não responsividade, autoimunidade e mecanismos não identificados.

- Persistência/resistência: infecções persistentes, como aquelas causadas por *Mycobacterium* spp., *Nocardia* spp., micoses profundas (como as provocadas por *Blastomyces dermatitidis* (consulte a Figura Web 3-11 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult) e *Histoplasma capsulatum*) e parasitoses (como aquelas causadas por larvas de *Toxocara canis*) podem evitar e/ou resistir à fagocitose por neutrófilos e macrófagos. Esses patógenos ainda podem impedir a fusão de lisossomos primários e secundários após serem internalizados por essas

células. Tais micro- organismos geralmente também não produzem moléculas biológicas que causam grave lesão tissular, mas sua presença contínua incita o desenvolvimento de respostas inflamatórias e imunológicas crônicas. Alguns agentes microbianos podem induzir a apoptose de macrófagos e evitar sua internalização por macrófagos adjacentes. A destruição tecidual, a inflamação granulomatosa e a fibrose são sequelas comuns de agentes infecciosos persistentes/resistentes.

- Isolamento: alguns micro-organismos, como *Streptococcus* e *Staphylococcus* spp., não são naturalmente resistentes à fagocitose e/ou à destruição, mas são capazes de se isolar das respostas imunológicas inatas e adaptativas eficazes e de drogas antimicrobianas, "escondendo-se" no pus.
- Não responsividade: certos materiais estranhos são praticamente indestrutíveis e, portanto, não são responsivos à fagocitose e/ou à degradação enzimática. Dentre tais materiais incluem-se materiais vegetais, pólen de gramíneas, pó de sílica, fibras de amianto, alguns materiais de sutura e próteses cirúrgicas.
- Autoimunidade e defeitos leucocitários: alterações na regulação das respostas imunológicas adaptativas a antígenos próprios levam ao desenvolvimento de doenças autoimunes, como a poliarterite nodosa, acompanhadas por respostas inflamatórias crônicas. Os defeitos de função leucocitária podem também resultar em inflamações crônicas. A perda da função oxidativa de NADPH em pacientes humanos acometidos por doenças granulomatosas crônicas, por exemplo, prejudica a formação de radicais livres e a morte oxidativa, permitindo assim a persistência dos agentes microbianos ou dos materiais internalizados.
- Mecanismos não identificados: em algumas doenças, como a meningoencefalite granulomatosa canina, a causa da inflamação crônica ainda é desconhecida.

Tabela 3-7 Alguns Exemplos de Doenças que Podem Causar ou Originar Inflamações Crônicas em Animais Domésticos

Agentes Microbianos	Toxinas	Doenças Autoimunes	Corpos Estranhos	Outros
Bactérias: *Brucella* spp.	Ervilhaca pilosa (Vicia villosa)	Lúpus eritematoso	Suturas retidas	Meningoencefalite granulomatosa canina
Mycobacterium spp.: lepra canina/felina		Dermatite de contato alérgica	Fibras vegetais	Granuloma por lambedura
M. avium-intracellulare		Dermatite de contato por irritação	Sílica	Granuloma nodular estéril
M. bovis tuberculosis atípica (p. ex., *M. marinum*)		Artrite reumatoide	Amianto	Granuloma por esperma
Rhodococcus equi		Poliarterite nodosa	Berílio	Calázio
Vírus: Circovírus suíno			Fumaça inalada	Granulomas eosinofílicos de cães, gatos, equinos (Tabela 3-8)
Fungos: *Trichophyton* spp.			Pó inalado	
Microsporum spp.				
Aspergillus spp.				
Protozoários/parasitas:				
Leishmania spp.				
Trypanosoma spp.				
Draschia spp.				
Habronema spp.				

A resposta inflamatória crônica é mantida por citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios que são liberados e incitam (1) a inflamação contínua mediada por infiltração e ativação de linfócitos, macrófagos, plasmócitos e células gigantes multinucleadas (MGC); (2) a destruição tecidual (necrose); (3) a proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno (desmoplasia e/ou fibroplasia); (4) a angiogênese e a neovascularização (tecido de granulação formação) e (5) o início da cicatrização de feridas (reepitelialização e reparo tissular).

Aspectos benéficos e danosos da inflamação crônica

O corpo inicialmente responde à lesão através da inflamação aguda. Se a resposta inflamatória aguda não consegue destruir o agente incitante ou a substância persistente, a inflamação crônica tenta fazê-lo através de diversas células, como as células NK, linfócitos e macrófagos, e da resposta imunológica adaptativa. Caso tais respostas sejam ineficazes, o agente ou a substância incitante é, então, “emparedada” com o colágeno produzido por fibroblastos, encapsulando-a e, funcionalmente, “retirando-a” do organismo. Alguns tipos de respostas, como as reações granulomatosas lepromatosas (difusas), não formam cápsulas fibrosas ou paredes definidas e, em vez disso, separam o agente ou a substância por densos acúmulos de macrófagos e fibroblastos que são dispostos de forma irregular. De modo geral, esta resposta pode ser benéfica e, com o passar do tempo, pode levar ao retorno da atividade normal. Pequenos granulomas ou abscessos no pulmão, no fígado ou mesmo em algumas áreas da pele, com o tempo, passam a não ser percebidos pelo sistema imune inato e adaptativo e não provocam dor ou interferência mecânico à movimentação ou função.

Por outro lado, a inflamação crônica pode ser prejudicial. Os leucócitos mononucleares (macrófagos, linfócitos e células NK) infiltrados nas áreas de inflamação crônica ocupam espaço e geralmente deslocam, substituem e ocasionalmente obliteram o tecido original. Ao mesmo tempo, há formação de novos vasos sanguíneos, proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno e, caso a lesão se expanda, a resposta inflamatória pode afetar a função dos tecidos e/ou células adjacentes e, por fim, o funcionamento de todo o órgão. Lesões inflamatórias intestinais crônicas em cães e gatos com doença inflamatória intestinal (DII), por exemplo, podem induzir perda de peso e debilidade progressiva. Além disso, a inflamação crônica em cérebros de cães com meningoencefalite granulomatosa pode destruir neurônios e as células da glia, prejudicar e obstruir o fluxo de líquor no sistema ventricular e elevar a pressão intracraniana, o que pode alterar a cognição e a movimentação do animal.

A extensão de debilidade observada em animais com lesões inflamatórias crônicas depende da localização do processo e do grau de acometimento tecidual. Até mesmo lesões cerebrais crônicas muito pequenas podem rapidamente provocar sinais clínicos, seja pela destruição do neuroparênquima ou, talvez, por alteração do fluxo ou da reabsorção de líquor. Por outro lado, algumas lesões inflamatórias crônicas disseminadas, como aquelas observadas na doença inflamatória intestinal de cães e gatos e na doença de Johne dos bovinos, podem acometer extensas áreas do intestino e geralmente precedem os sinais clínicos (diarreia) por meses ou mesmo anos. Outras doenças, como os abscessos embólicos hepáticos ou pulmonares ou ainda granulomas tuberculoides disseminados, podem ser debilitantes com o passar do tempo por provocarem perda de função parenquimatosa e a liberação contínua de mediadores inflamatórios, como TNF e IL-1, que afetam a temperatura e o apetite.

Na inflamação crônica, a primeira intervenção clínica é a remoção, se possível, do fator incitante. Assim, antibióticos e antifúngicos são usados em casos de infecções bacterianas e micóticas. Alguns corpos estranhos podem ser cirurgicamente removidos, e alérgenos imunológicos, antígenos e substâncias não degradáveis podem ser identificados, opsonizados, quelados ou sequestrados. Infelizmente, poucas terapias médicas resolvem completamente certos tipos de inflamação crônica, especialmente após o desenvolvimento de granulomas e/ou cicatrização tecidual extensa. No futuro, talvez a remoção cirúrgica de grandes lesões possa ser seguida por terapias gênicas ou com células-tronco que eliminem, de forma eficaz, determinados tipos de granulomas, como aqueles causados por infecções micobacterianas, ou induzam a apoptose de fibroblastos, miofibroblastos e macrófagos.

Progressão da resposta inflamatória aguda à inflamação crônica, à fibrose e à formação de abscessos

As respostas inflamatórias agudas podem ser completamente resolvidas, com o retorno do tecido à sua estrutura e função normais ou o reparo por cicatrização (Fig. 3-20). Caso a resolução completa da resposta inflamatória aguda não seja possível, quatro desfechos podem ser observados: (1) progressão à inflamação crônica/granulomatosa, (2) cicatrização por fibrose, (3) cicatrização com aumento da celularidade (gliose cerebral, hiperplasia de células de Kupffer ou hiperplasia de células mesangiais glomerulares) ou (4) formação de abscessos. Esses desfechos são determinados pela gravidade do dano tecidual, pela capacidade de regeneração das células e pelas características biológicas do agente ou da substância (p. ex., ceras micobacterianas, fibras vegetais pouco degradáveis) que provocou a lesão.

Dano tecidual ou necrose
Inflamação aguda
Grande resposta neutrofílica com destruição tecidual
Formação de abscessos
Neutralização do dano Dano tecidual mínimo
Neutralização do dano, com destruição tecidual
Persistência do agente etiológico, com destruição tecidual
Organização através de fagocitose e formação de tecido de granulação
Organização com inflamação contínua
Resolução
Cicatrização por reparo
Inflamação crônica

Fig. 3-20 Os resultados da lesão tissular e da inflamação aguda não resolvida.

(Modificado de Young B, O'Dowd G, Stewart W: Wheater's basic pathology: a text, atlas and review of histopathology, ed 5, New York, 2010, Churchill Livingstone.)

Progressão à inflamação crônica/granulomatosa

A progressão à inflamação crônica/granulomatosa ocorre quando a resposta inflamatória aguda não é capaz de eliminar o agente ou a substância. Esta incapacidade é caracterizada por:

- Persistência do estímulo incitante por longos períodos (semanas a meses)
- Lesão tissular e necrose extensa (queimadura de terceiro grau)
- Desvio dos elementos celulares da resposta inflamatória de neutrófilos a linfócitos, macrófagos e ocasionalmente células gigantes multinucleadas
- Reorganização extensa do tecido conjuntivo seguida por fibrose (fibroplasia)

Exemplos de agentes e substâncias que geralmente provocam respostas inflamatórias crônicas incluem as micoses sistêmicas, como as provocadas por *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*; patógenos bacterianos intracelulares, como *Nocardia, Brucella, Mycobacterium* ou *Salmonella* spp.; protozoários, como *Leishmania* ou *Trypanosoma* spp.; parasitas, como *Toxocara* ou *Habronema*; autoantígenos, como aqueles relacionados aos granulomas por esperma ou doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso; e corpos estranhos (pólens de plantas, gravetos, metais, amianto ou material de sutura). Tais agentes induzem a liberação contínua de mediadores inflamatórios de células parenquimatosas ubíquas e leucócitos, provocando infiltração e ativação neutrofílica, infiltração de linfócitos T, células NK e, talvez, mastócitos ou eosinófilos e proliferação de fibroblastos e células endoteliais. Algumas citocinas inflamatórias, como o TGF-β, podem interferir na regeneração de células epiteliais e parenquimatosas (ver a Seção Cicatrização de Feridas e Angiogênese).

Cicatrização por fibrose

A cicatrização por fibrose ocorre após lesões tissulares em que há necrose da estrutura tecidual formada por elementos do estroma (tecido conjuntivo) e de células epiteliais necessárias à regeneração e reconstituição eficaz dos elementos parenquimatosos do tecido. Após a necrose, o tecido morto e o exsudato inflamatório agudo são removidos por macrófagos (fagocitose por células do sistema monocítico-macrofágico) e o espaço é preenchido pelo tecido fibrovascular (tecido de granulação) comumente observado no processo de cicatrização. O tecido de granulação acaba sendo substituído pelo tecido conjuntivo fibroso imaturo, que possui pouco colágeno e, então, pelo tecido conjuntivo maduro, que é rico em colágeno, resolvendo a ferida e formando uma cicatriz. A integridade estrutural pode ser restabelecida, mas a integridade funcional depende da extensão da perda de células parenquimatosas. Em graves queimaduras cutâneas ou lacerações extensas, por exemplo, a cicatriz dérmica acaba substituindo as estruturas dérmicas perdidas e, em extensão limitada, restaura a integridade estrutural; no entanto, a integridade funcional da pele é extremamente limitada, devido à perda de glândulas anexas e folículos pilosos e à redução da

amplitude de movimentação, pela presença do tecido cicatricial, das articulações de membros e dedos. O grau e a extensão da proliferação de fibroblastos e miofibroblastos em tais feridas dependem, em grande parte, de mediadores como o TGF-β e a IL-13 (ver a Seção Cicatrização de Feridas e Angiogênese).

Formação de abscessos

A formação de abscessos (Fig. 3-21) ocorre quando a resposta inflamatória aguda não é capaz de rapidamente eliminar o estímulo incitante, e as enzimas e os mediadores inflamatórios dos neutrófilos presentes no exsudato liquefazem o tecido acometido, gerando pus. A enzima mieloperoxidase, encontrada nos neutrófilos, contribui para a necrose dessas células e a liquefação. A presença de mieloperoxidase é um fenômeno evolutivo; répteis e aves não a possuem e são, portanto, incapazes de liquefazer os neutrófilos e formar pus. Os abscessos podem ser de origem séptica ou estéril. Os abscessos sépticos são mais comumente originários de infecções bacterianas, enquanto os abscessos estéreis são provocados por corpos estranhos incompletamente degradados ou por falhas na absorção de medicamentos administrados de forma injetável. Bactérias piogênicas, como *Staphylococcus* e *Streptococcus* spp., comumente provocam abscessos sépticos. Essas bactérias entram no tecido por via hematógena ou por extensão cutânea direta após traumas. O pus presente em um abscesso pode apresentar consistência serosa a purulenta a caseosa e cor branca a amarela a verde, dependendo do agente ou da substância incitante. A cor do exsudato geralmente depende dos pigmentos produzidos pelas bactérias e suas espécies; por exemplo, exsudatos amarelos são observados em abscessos causados por *Staphylococcus*, *Streptococcus* spp. e *Corynebacterim ovis;* o exsudato verde é causado por *Pseudomonas aeruginosa*; e, por fim, o exsudato vermelho é encontrado em abscessos formados por *Serratia marcescens*.

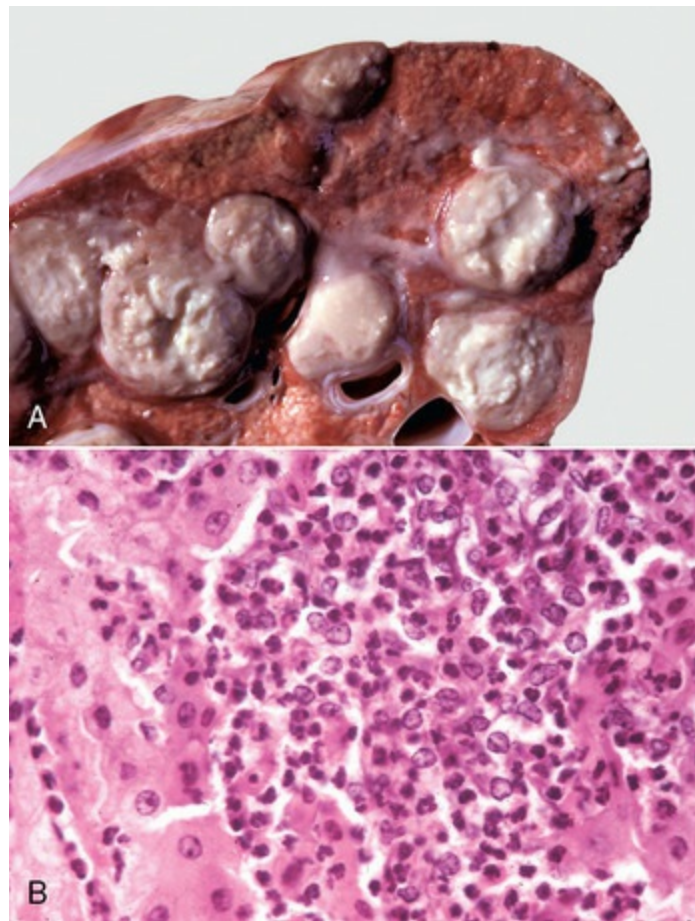



Fig. 3-21 Formação de abscessos.

A, Abscesso, pulmão, vaca. Um corte de pulmão apresentando numerosos abscessos. Note o exsudato de coloração branco-acinzentado e sua protrusão a partir da superfície de corte. **B,** O exsudato mostrado em **A** é composto por *debris* celulares e um grande número de neutrófilos, além de alguns macrófagos degenerados, linfócitos e bactérias (estas últimas não são visíveis à coloração H&E). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Após o estabelecimento de uma resposta inflamatória aguda, o abscesso é composto por uma coleção de neutrófilos misturados a *debris* celulares, macrófagos e fibroblastos com infiltrado linfocitário variável. Experimentalmente, tal abscesso pode se formar em dois a três dias, dependendo do agente ou da substância. Os fibroblastos presentes nesse sítio começam a produzir colágeno e proteínas da ECM que podem formar uma área "delgada" de tecido conjuntivo vascularizado. Antibióticos podem penetrar nessa área e entrar no exsudato. Em caso de persistência de um abscesso séptico, essa área de tecido conjuntivo adjacente ao exsudato pode amadurecer e formar uma cápsula fibrosa, que é espessa e, em grande parte, impermeável, em uma tentativa de "emparedar" a lesão e separá-la do tecido normal. A formação de uma parede capsular leva semanas. Esses abscessos podem ser difíceis de resolver mesmo com a instituição de antibioticoterapia sistêmica (hematógena) ou local (por difusão tópica). Em abscessos extensos, com muito pus, o próprio pus pode

diluir o antibiótico e impedir que a droga atinja sua concentração ideal para matar as bactérias. É por essas razões que abscessos extensos geralmente são lancetados, para drenagem do pus. Abscessos estéreis não requerem o uso de antibióticos ou outras drogas para destruição do agente ou da substância incitante, mas requerem degradação da cápsula com uso de lanceta ou outros métodos.

Inflamação granulomatosa e formação de granulomas

A inflamação granulomatosa é um distinto tipo de inflamação crônica em que células do sistema monocítico-macrofágico são predominantes e tomam a forma de macrófagos, macrófagos epitelioides (macrófagos ativados) e MGC. Na inflamação granulomatosa as células são dispersas em lâminas distribuídas de forma aleatória (difusa ou lepromatosa) no interior de planos parenquimatosos e de tecido conjuntivo (Fig. 3-22, *A)*, enquanto em um granuloma (granuloma tuberculoide) essas lâminas são dispostas em massas ou nódulos distintos (Fig. 3-22, *B*).

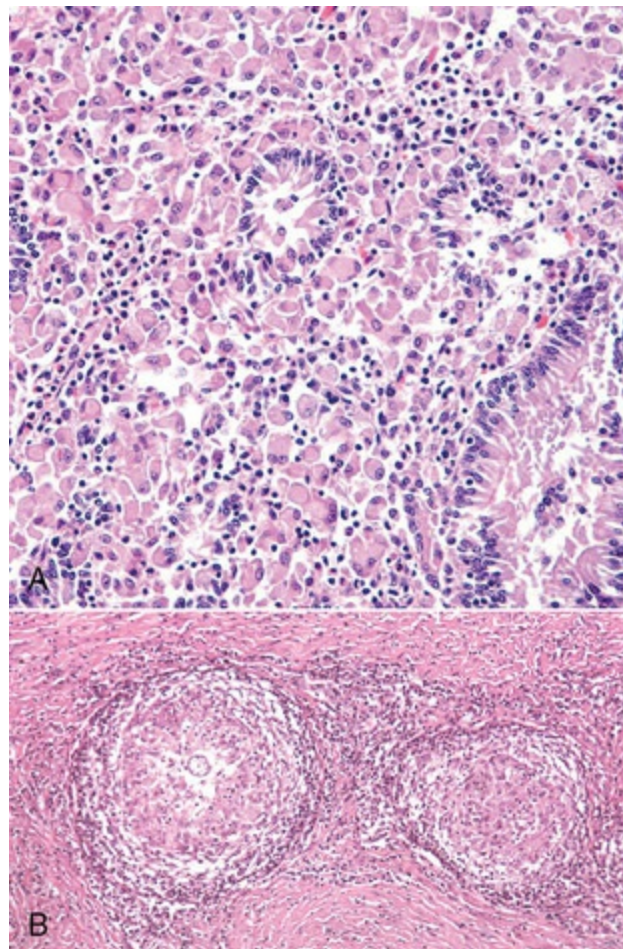



Fig. 3-22 Inflamação granulomatosa e granulomas.

A, Inflamação granulomatosa associada à doença de Johne, íleo. A lâmina própria contém uma sólida camada de células inflamatórias granulomatosas, características da inflamação granulomatosa lepromatosa (difusa). Coloração H&E. **B,** Granuloma nodular (tuberculoide) provocado por coccidioidomicose. Os granulomas são redondos a ovais e apresentam um centro formado por células

inflamatórias granulomatosas e uma zona periférica de fibroblastos, que podem produzir uma cápsula fibrosa. O granuloma à esquerda contém um único elemento fúngico central. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

A inflamação granulomatosa é secundária à resposta a antígenos endógenos ou exógenos ou é idiopática, como observado na meningoencefalite granulomatosa de cães. O desenvolvimento e a regulação da inflamação granulomatosa requerem múltiplos fatores: (1) o agente incitante, geralmente antígenos não digeríveis, pouco degradáveis e persistentes (p. ex., *Mycobacterium* spp.); (2) a resposta imunológica do hospedeiro (p. ex., mediada por T_H e neutrófilos); e (3) a interação de diversas citocinas, quimiocinas e outros mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios produzidos pelas células presentes no interior da lesão inflamatória crônica.

A classificação patológica da inflamação granulomatosa evoluiu ao longo dos anos, dado o aumento do entendimento de sua patogênese e os avanços da biologia molecular. Em nome da simplicidade, este capítulo discute duas formas morfológicas de inflamação granulomatosa: os granulomas difusos (lepromatosos), que são atualmente creditados ao desenvolvimento de respostas imunológicas tendendo a T_H2, e os granulomas nodulares (tuberculoides), hoje considerados decorrentes de respostas imunológicas de predominância T_H1. Estes dois termos são derivados das lesões granulomatosas observadas em seres humanos, que são cada vez mais bem definidas imunológica e molecularmente.

Granulomas Nodulares (Tuberculoides) (Granulomas com Tendência a T_H1)

Dentre os exemplos de granulomas nodulares (tuberculoides) estão aqueles provocados por *Mycobacterium bovis* ou *Mycobacterium tuberculosis* (Fig. 3-23) e por algumas micoses sistêmicas, como a coccidioidomicose (consulte a Figura Web 3-12 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Macroscopicamente, os granulomas nodulares apresentam coloração cinza a branca, são redondos ou ovais e firmes a endurecidos; já a inflamação granulomatosa difusa geralmente é cinza a branca, passível de expansão, mas mal demarcada em relação ao tecido adjacente, e firme. Os granulomas tuberculoides (nodulares) se desenvolvem em respostas de tipo T_H1 e são observados em muitas espécies, mas foram extensamente descritos em seres humanos, bovinos e macacos *rhesus*. Uma vez que o portal de entrada do patógeno geralmente é o trato respiratório, essas lesões são observadas no pulmão, com acometimento secundário de outros órgãos parenquimatosos, e induzem a formação de granulomas. À microscopia, os granulomas nodulares (tuberculoides) podem ou

não apresentar uma porção central de *debris* celulares necróticos (granulomas caseosos e não caseosos) (Fig. 3-23). Os granulomas de ambos os tipos geralmente são ovais a redondos e podem ser irregulares e multinodulares, com tamanhos variáveis, de microscópicos a muito extensos.

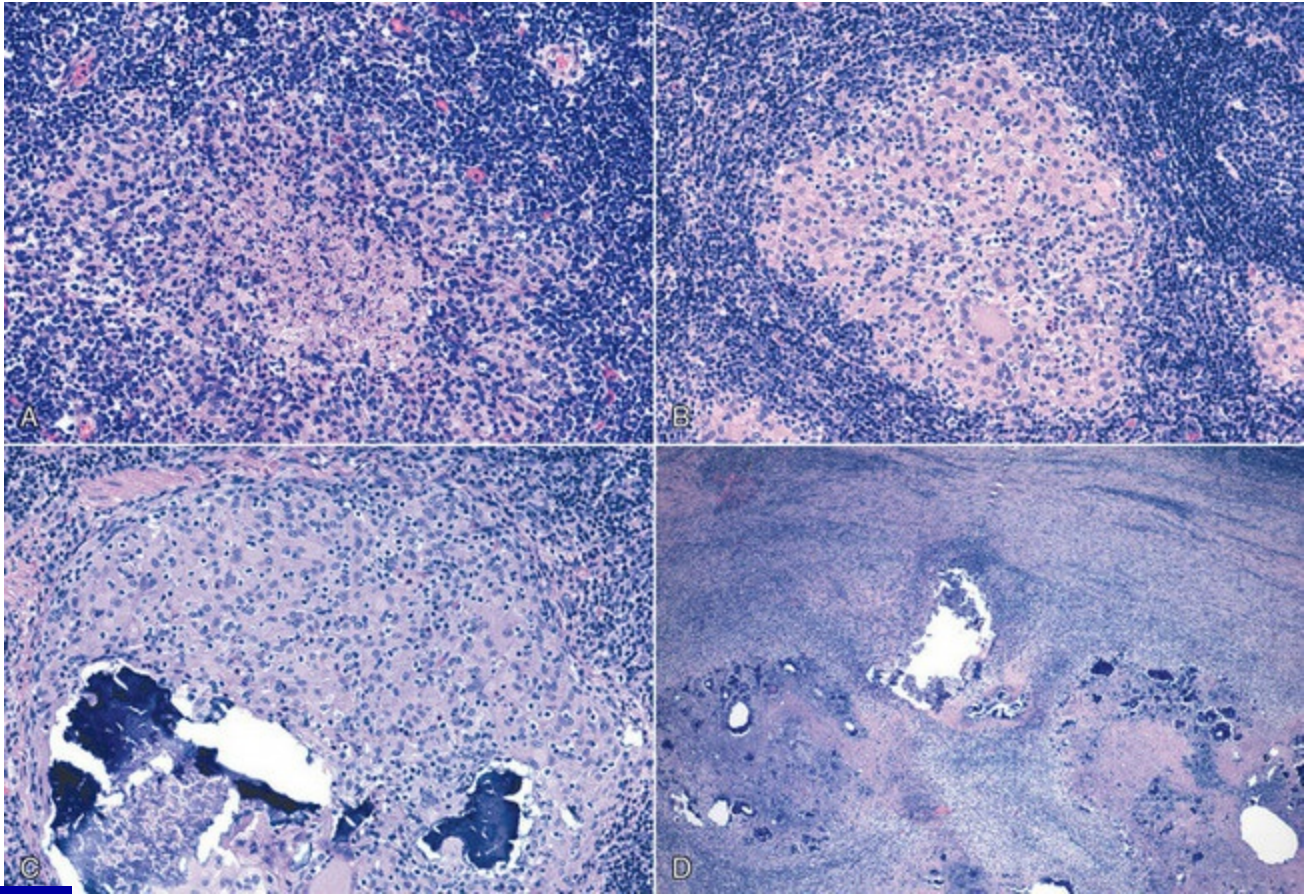



Fig. 3-23 Inflamação granulomatosa de tipo nodular (tuberculoide, T_H1).

Uma série de micrografias de linfonodos de bovinos experimentalmente infectados com *Mycobacterium bovis* ilustra os estágios da formação de granulomas T_H1. **A,** Granuloma em estágio I. As lesões iniciais apresentam uma região central de *debris* celulares com ocasionais neutrófilos e macrófagos cercados por uma zona de macrófagos de disposição irregular e muitos linfócitos. **B,** Granuloma em estágio II. Dias depois, os granulomas são compostos por numerosos macrófagos agregados em uma região oval com alguns macrófagos epitelioides e pequenas células gigantes multinucleadas. Este centro é cercado por densos infiltrados de linfócitos. **C,** Granuloma em estágio III. O granuloma maduro apresenta uma área central de mineralização e numerosos macrófagos, células gigantes multinucleadas e macrófagos epitelioides. **D,** Granuloma em estágio IV. Com a persistência prolongada do antígeno, as reações granulomatosas com áreas de mineralização coalescem e acometem outros tecidos adjacentes e são cercadas por densos infiltrados de linfócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. Palmer, USDA/ARS-National Animal Disease Center, Ames, Iowa.)

Os granulomas não caseosos geralmente são redondos a ovais e, à microscopia, são compostos por numerosos macrófagos e números variáveis de macrófagos

epitelioides, ocasionalmente células gigantes multinucleadas, e uma zona periférica formada por fibroblastos, linfócitos e plasmócitos. Os granulomas caseosos apresentam as mesmas características morfológicas que os granulomas não caseosos; no entanto, seu centro é formado por uma pasta necrótica de *debris* com coloração acinzentada, esbranquiçada ou amarelada (espessa e desidratada) de aparência semelhante a queijo (*caseus*, em latim). Os granulomas caseosos são mais comumente observados na tuberculose. Microscopicamente, os granulomas caseosos apresentam uma porção central de *debris* celulares, que é cercada por uma densa zona de macrófagos que podem ser epitelioides; nas camadas mais externas da lesão estes macrófagos são cada vez mais associados a linfócitos, plasmócitos e fibroblastos.

As zonas mais externas dos granulomas caseosos e não caseosos são frequentemente similares e compostas por fibroblastos que depositam colágeno e proteínas da ECM, criando uma densa região fibrosa que pode formar uma cápsula. Assim, um granuloma bem formado apresenta três áreas morfológicas distintas. A área mais interna dos granulomas não caseosos geralmente contém um centro formado por macrófagos e células gigantes multinucleadas; nos granulomas caseosos esta é uma área de necrose celular. Esses centros são cercados por uma área intermediária contendo macrófagos, macrófagos epitelioides e células gigantes multinucleadas. A área mais externa, que cerca toda a lesão, é composta por linfócitos T e B, plasmócitos, macrófagos e uma cápsula fibrosa (Fig. 3-24).

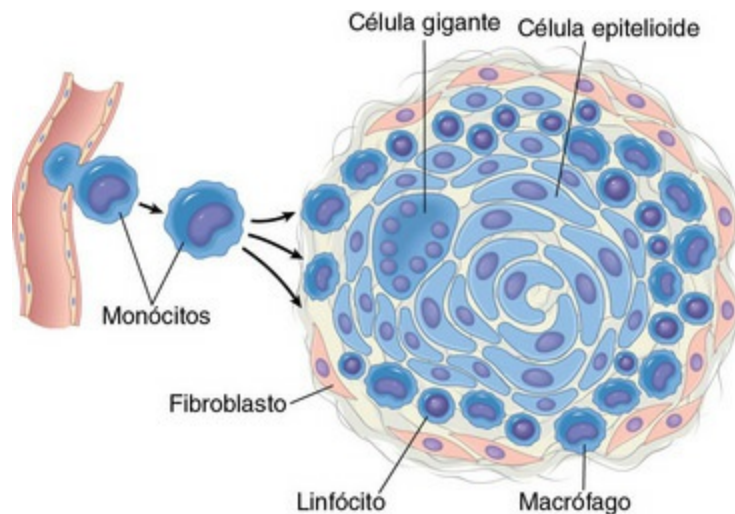



Fig. 3-24 Ilustração esquemática da formação de um granuloma.

(Modificado de Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

As micobactérias e seus antígenos são encontrados nesses granulomas de forma muito esparsa, e comumente não são detectados em colorações ácido-álcool resistentes e imunoistoquímicas para antígenos micobacterianos. Granulomas

tuberculoides podem apresentar mineralização, mas isso depende da espécie animal afetada. A mineralização é comum em bovinos, menos frequente em suínos e incomum em ovinos. Micobactérias "atípicas", como a *Micobacterium marinum,* podem também provocar granulomas nodulares (tuberculoides) em tecidos subcutâneos de cães, gatos e outras espécies, e pouquíssimos micro-organismos são detectados às colorações. Certos antígenos persistentes e pouco degradáveis, como aqueles derivados de corpos estranhos e micro-organismos como *Nocardia* spp., podem apresentar agregados proteináceos eosinofílicos, formados por imunoglobulinas, em suas superfícies externas, que podem ser observados à histologia e são chamados *proteínas de Splendore-Hoeppli.*

As etapas de formação de um granuloma tuberculoide (nodular) (Fig. 3-23) são as seguintes:

1. Granuloma de estágio I. Dias após a infecção, o sítio lesional é infiltrado por neutrófilos, monócitos, macrófagos, linfócitos T γ/δ e células NK. Há formação de macrófagos epitelioides.
2. Granuloma de estágio II. Dentre 48 horas e diversos dias e semanas, as lesões passam a conter macrófagos, macrófagos epitelioides, bordas delgadas de tecido conjuntivo fibroso, números variáveis de células NK, linfócitos Tγ/δ, Tα/β e B. Pode haver formação de MGC.
3. Granuloma de estágio III. De semanas a um mês a área central pode vir a apresentar cáseo ou se tornar densa, contendo macrófagos, e sofrer mineralização. Linfócitos, plasmócitos, uma zona de fibroblastos e uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso cercam esta área.
4. Granuloma de estágio IV. De várias semanas a meses, a lesão pode ser emparedada por uma densa cápsula, e as regiões no interior da lesão podem sofrer mineralização e acometer o tecido adjacente. A parede da cápsula ocasionalmente é degradada quando os micro-organismos são liberados das regiões internas da lesão.

Granulomas Difusos (Lepromatosos) (Granulomas com Tendência a T_H2)

Mycobacterium leprae, o agente etiológico da lepra humana, produz agregados não caseosos de macrófagos e células inflamatórias crônicas, geralmente ao redor de fibras nervosas da porção distal dos membros e na mucosa do trato respiratório superior (sítios corpóreos com temperaturas mais baixas que a central) nos seres humanos infectados. Esse tipo de inflamação granulomatosa parece ser formado em respostas imunológicas adaptativas com predominância T_H2, e é observado na

medicina veterinária durante os estágios clínicos de doença de Johne em bovinos e ovinos.

Essas lesões podem ser mal delineadas (p. ex., bordas mal definidas) e ter distribuição disseminada, alta carga bacteriana intracelular, relativamente poucos linfócitos, numerosos macrófagos que se estendem ao tecido adjacente geralmente sem cápsula distinta e graus variáveis de fibrose, e não apresentam cáseo. Lesões granulomatosas similares são observadas em animais. As lesões da lepra felina e dos granulomas lepromatosos caninos são formadas de maneira similar às da lepra humana. A *Mycobacterium avium- intracellulare paratuberculosis* — o agente etiológico da doença de Johne nos bovinos, ovinos e caprinos — também induz uma inflamação granulomatosa difusa (lepromatosa), composta por lâminas difusas de macrófagos com poucos linfócitos e plasmócitos. Essa lesão é mais comumente observada na lâmina própria do íleo e do cólon (Fig. 3-25) e nos linfonodos mesentéricos. Colorações especiais, como a ácido-álcool resistente e a imunoistoquímica específica a antígenos bacterianos, podem ser usadas para identificar esse patógeno no interior do citoplasma de macrófagos e nas áreas extracelulares (consulte a Figura Web 3-13 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Uma vez que nesas doenças as bactérias são encontradas em grandes números, são comumente identificadas através dessas técnicas. Os granulomas nodulares (tuberculoides), definidos a seguir, não são observados em lesões da doença de Johne. Por fim, a infecção por *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* também é observada no pulmão e em outros órgãos de aves, e geralmente induz lesões compostas por lâminas similares de macrófagos contendo quantidades abundantes de bactérias, detectáveis por meio do uso de colorações especiais.

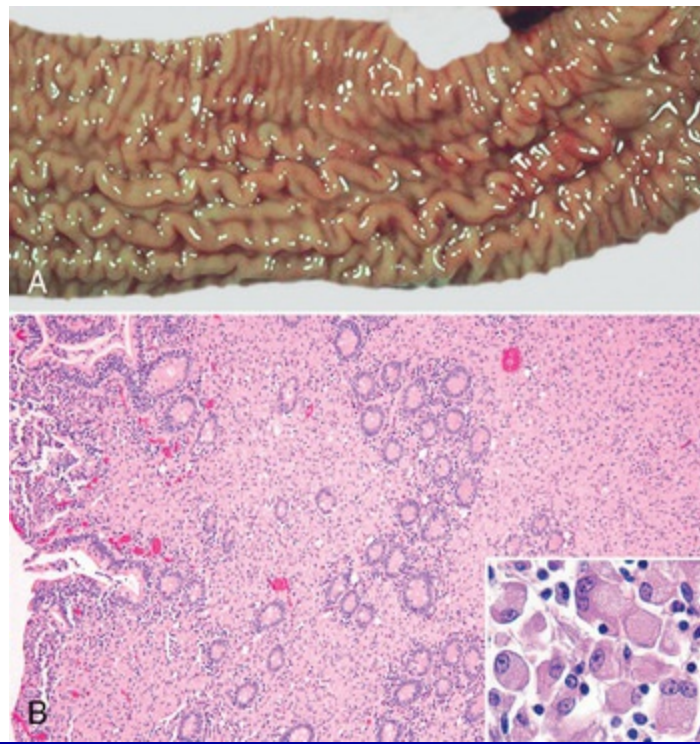



Fig. 3-25 Inflamação granulomatosa de tipo difuso (lepromatoso), doença de Johne (*Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*), íleo, vaca.

A, A mucosa é espessada, dada a presença de um denso infiltrado de células inflamatórias granulomatosas na lâmina própria. O lúmen do intestinal está à esquerda. **B,** A lâmina própria contém numerosos macrófagos dispostos em lâminas. O lúmen do íleo está à esquerda; algumas criptas ainda podem ser observadas na área central da amostra. Coloração H&E. **Inserto,** Maior aumento de macrófagos presentes no exsudato inflamatório granulomatoso. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McCracken, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee, and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. J. Hostetter, College of Veterinary Medicine, Iowa State University. **Inserto** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Sarcoides equinos

Os sarcoides observados em pacientes humanos são lesões granulomatosas. Por outro lado, os sarcoides equinos não são correlatos dos sarcoides humanos. Os sarcoides que se desenvolvem na pele de equinos não são granulomas, como em seres humanos, mas sim tumores cutâneos localmente agressivos e a neoplasia dermatológica mais comumente relatada nessa espécie. São compostos por fibroblastos em proliferação e não contêm os numerosos macrófagos, linfócitos e plasmócitos observados nos sarcoides humanos. O papilomavírus bovino (BPV) de tipos 1 e 2 e a proteína transformadora principal, E5, são associados aos sarcoides equinos, mas parecem não produzir vírions infecciosos. A proteína E5 pode auxiliar a persistência do vírus e o desenvolvimento da lesão por regular negativamente a expressão do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe I, reduzindo, assim, a vigilância

imunológica. O modo de transmissão da infecção por BPV não foi determinado.

Granulomas eosinofílicos

Em certos tipos de inflamação crônica são observados densos infiltrados de eosinófilos com macrófagos e números variáveis de linfócitos e plasmócitos (consulte a Figura Web 3-14 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Devido à presença de eosinófilos, essas lesões são chamadas *granulomas eosinofílicos* (Tabela 3-8). Alguns granulomas ricos em eosinófilos se desenvolvem na resposta a parasitas em migração, como o *Toxocara canis* (*larva migrans*). No granuloma eosinofílico de gatos, na estomatite eosinofílica de cães e na dermatite eosinofílica de equinos suspeita-se que a resposta ao antígeno é direcionada a T_H2; no entanto, nenhum antígeno específico foi identificado.

Tabela 3-8 Granulomas Eosinofílicos de Animais Domésticos

Espécie	**Tipo de Granuloma Eosinofílico**
Felina	Placa, granuloma e dermatite eosinofílica
Canina	Granuloma eosinofílico da cavidade oral de huskies e outros cães
Equina	Granuloma colagenolítico equino, necrose nodular axilar e dermatose papular unilateral
Todas as espécies	Granulomas eosinofílicos (T_H2) secundários a infecções parasitárias

T_H2, Linfócitos T *helper* tipo 2.

Macroscopicamente, os granulomas eosinofílicos de gatos se apresentam como pápulas, nódulos, placas (ocasionalmente lineares) e úlceras na pele. Essas lesões também podem ser nodulares ou ulceradas e acometer a mucosa oral e os coxins dos membros. À microscopia, a resposta inflamatória é composta por eosinófilos, macrófagos e áreas de densa eosinofilia ao redor de fibras de colágeno (Fig. 3-26). Por muitos anos, as áreas ricas em colágeno e densamente eosinofílicas foram consideradas regiões de degradação dessas moléculas; no entanto, o material eosinofílico é composto, em grande parte, pela proteína básica principal (MBP), uma proteína presente em abundância nos grânulos dos eosinófilos. Aparentemente, há desgranulação de eosinófilos nessas regiões, liberando MBP, que se acumula com o passar do tempo. Alguns granulomas eosinofílicos não formam granulomas nodulares distintos, e o conteúdo celular das lesões (p. ex., o número de macrófagos e eosinófilos) pode ser bastante variável. No entanto, as lesões são de natureza crônica

e contêm quantidades suficientes de macrófagos e outras células inflamatórias crônicas para serem classificadas como granulomas pela maioria dos patologistas.

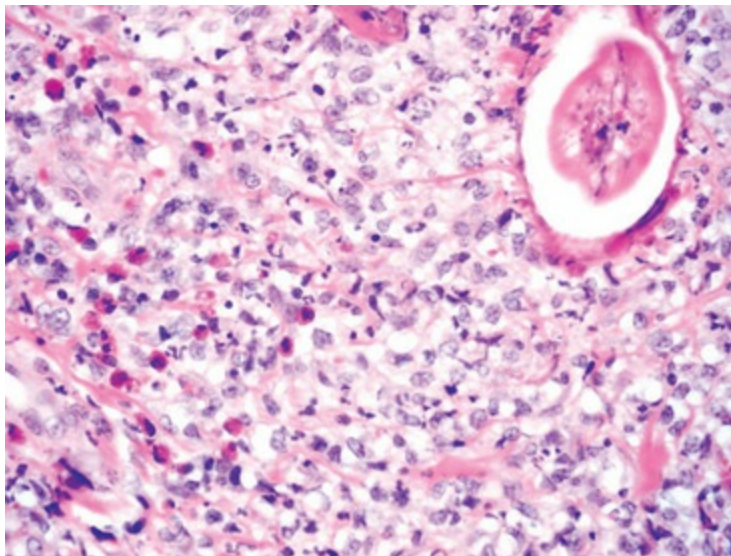



Fig. 3-26 Granuloma com eosinófilos.

Região cutânea de um cavalo contendo um parasita (*Habronema* sp) que provocou intensa reação granulomatosa, composta por macrófagos bastante próximos e eosinófilos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.R. Ackermann, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)

Outras doenças inflamatórias crônicas/granulomatosas

Informações sobre este tópico, incluindo a leishmaniose visceral e as Figuras Web 3-15 e 3-16 estão disponíveis no site VetConsult em *www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Lesões macroscópicas e microscópicas e nomenclatura da resposta inflamatória crônica

O termo *inflamação crônica* implica dois processos subjacentes e geralmente simultâneos: a fibroplasia e a infiltração celular. Uma dessas respostas tende a ser predominante. A fibroplasia, a formação de tecido conjuntivo fibroso, inclui qualquer estágio do processo desse tecido, do "imaturo", com vasos sanguíneos recém-formados, ao "maduro", que contém o tecido de granulação rico em colágeno e remodelado. Os infiltrados celulares são compostos predominantemente por macrófagos, linfócitos e plasmócitos, dependendo do agente ou da substância incitante e da duração do processo inflamatório. É importante entender o mecanismo desses processos para aplicá-los ao diagnóstico macroscópico e histopatológico. Para os clínicos, esses termos implicam a duração da enfermidade, enquanto para os

patologistas indicam as características da resposta tissular à lesão.

Macroscopicamente, as lesões inflamatórias crônicas apresentam coloração cinza a branca e são firmes, com superfície nodular no caso dos granulomas ou superfície irregular ou pontilhada no caso da fibrose. A cor acinzentada ou esbranquiçada é, em grande parte, resultante da infiltração de macrófagos e linfócitos, da proliferação de fibroblastos e da deposição de tecido conjuntivo fibroso. A textura firme é atribuída ao tecido conjuntivo fibroso (fibroblastos e células endoteliais) e à consolidação (ou seja, solidificação) dos leucócitos no exsudato. O formato irregular se deve ao acúmulo de leucócitos, à fibrose/cicatrização e à contração da lesão por miofibroblastos presentes no interior do tecido conjuntivo fibroso (ver a Seção Cicatrização de Feridas e Angiogênese).

Os pulmões de cães infectados por *Blastomyces dermatitidis* geralmente têm aparência nodular, devido à formação de numerosos granulomas e/ou piogranulomas. A diferença de termos como *granuloma* e *piogranuloma* depende do número de neutrófilos presentes no exsudato inflamatório ou no centro do granuloma, e geralmente reflete a interpretação do patologista.

A superfície pontilhada dos rins de cães, gatos ou animais de outras espécies pode ser observada, por exemplo, na nefrite intersticial crônica ou na pielonefrite crônica. Frequentemente essas superfícies correspondem a áreas onde o tecido fibroso, formado no interior do parênquima renal durante a resposta inflamatória crônica, traciona a cápsula renal como parte do processo de cicatrização. Na pielonefrite crônica, as bandas inflamatórias geralmente se irradiam da medula ao córtex e à cápsula renal e obliteram, cercam ou separam os túbulos corticais e os glomérulos. Adesões fibrosas entre o córtex e a cápsula renal podem ser observadas. Esse tecido conjuntivo fibroso pode também conter linfócitos, plasmócitos e macrófagos.

Macroscopicamente, os abscessos, os granulomas e as áreas de fibrose que se desenvolvem devido à persistência da inflamação crônica em geral são facilmente observados. A fibrose grave resulta em uma área de coloração cinza a branca, com extensa contração; já os abscessos tendem a ser redondos, com uma cápsula fibrosa e uma área central de pus. Macroscopicamente, os três principais diagnósticos diferenciais de uma massa nodular branca, firme, oval a irregular massa são o abscesso, o granuloma e a neoplasia. Mais comumente, a realização de histopatologia é necessária para a diferenciação desses três diagnósticos, uma vez que sua aparência macroscópica pode ser muito similar.

À microscopia, as respostas inflamatórias crônicas são classificadas em categorias baseadas no tipo e na distribuição de células inflamatórias no exsudato. Essas categorias são (1) inflamação crônica linfocitária/linfoistiocítica, (2)

inflamação crônica fibrótica, (3) inflamação crônica ativa (purulenta), (4) inflamação granulomatosa (não caseosa), (5) inflamação piogranulomatosa, (6) granulomas e (7) piogranulomas.

- A inflamação crônica é composta por linfócitos e plasmócitos misturados a macrófagos e é comumente observada (Fig. 3-27). Ocasionalmente, há predominância de linfócitos e macrófagos em relação aos plasmócitos, e tais lesões podem ser denominadas linfoistiocíticas. *Histiocítico* é um termo usado para indicar a infiltração macrofágica; alguns patologistas, porém, usam o termo *macrofágico*. Este tipo de resposta inflamatória é caracteristicamente observado nos primeiros estágios da resposta inflamatória crônica e na resposta a micro-organismos específicos, como vírus, e em superfícies mucosas, na resposta à estimulação antigênica.
- A inflamação crônica fibrótica é uma região de inflamação crônica predominantemente composta por tecido conjuntivo fibroso. Este tipo de inflamação pode ser observado na pericardite traumática crônica de bovinos, em que há áreas de fibrose pericárdica recobertas por fibrina, e na fibrose crônica adjacente a regiões de necrose pulmonar, e se forma na pleura de bovinos acometidos pela pleuropneumonia contagiosa e nas pneumonias crônicas causadas por *Mannheimia haemolytica*.
- A inflamação crônica ativa possui os mesmos componentes celulares que a inflamação crônica, mas também contém neutrófilos, fibrina e proteínas plasmáticas que são constituintes da resposta inflamatória aguda. A inflamação crônica ativa é observada quando o estímulo incitante não foi removido do exsudato na resposta inflamatória crônica e continua a provocar uma resposta inflamatória aguda. Deve-se ter cuidado para não confundir o diagnóstico morfológico de inflamação crônica ativa com a doença hepática de cães denominada *hepatite crônica ativa*.
- A inflamação granulomatosa possui um exsudato celular básico composto, predominantemente, por macrófagos ativados e, em alguns casos, também macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas e números menores de linfócitos e plasmócitos. A inflamação granulomatosa pode ser disposta de forma difusa ou aleatória, como observado em mucosas intestinais espessadas (ou seja, na lâmina própria) de bovinos acometidos pela doença de Johne (Fig. 3-25). Enquanto a presença de poucos macrófagos em uma lesão é indicativa de inflamação crônica, a inflamação é considerada granulomatosa quando há agregação dessas células e substituição de porções do estroma normal.

- A inflamação piogranulomatosa apresenta o mesmo exsudato celular que a inflamação granulomatosa, mas também contém infiltrados multifocais/aleatórios de neutrófilos, fibrina e proteínas plasmáticas, que são constituintes da resposta inflamatória aguda. A inflamação piogranulomatosa ocorre quando o estímulo incitante não foi removido do exsudato na resposta inflamatória granulomatosa e continua a provocar uma resposta inflamatória aguda. Uma área granulomatosa de aparência nodular contendo neutrófilos é chamada *piogranuloma* (ver a seguir). A inflamação piogranulomatosa é geralmente observada em infecções causadas por *Blastomyces dermatitidis* e tende a ser multinodular. O termo piogranulomatoso é ocasionalmente usado com pouco critério, podendo ser, por exemplo, empregado em lesões que estão em transição da inflamação aguda à inflamação crônica ou durante a fase de "limpeza" da cicatrização.
- Os granulomas são um tipo distinto de resposta inflamatória granulomatosa, observado na presença de infiltração neutrofílica em uma área bem-definida, formando, assim, uma massa distinta à observação macroscópica. Os granulomas podem ser, como anteriormente descrito, caseosos ou não caseosos.
- Um piogranuloma é um granuloma nodular com uma área central de neutrófilos.

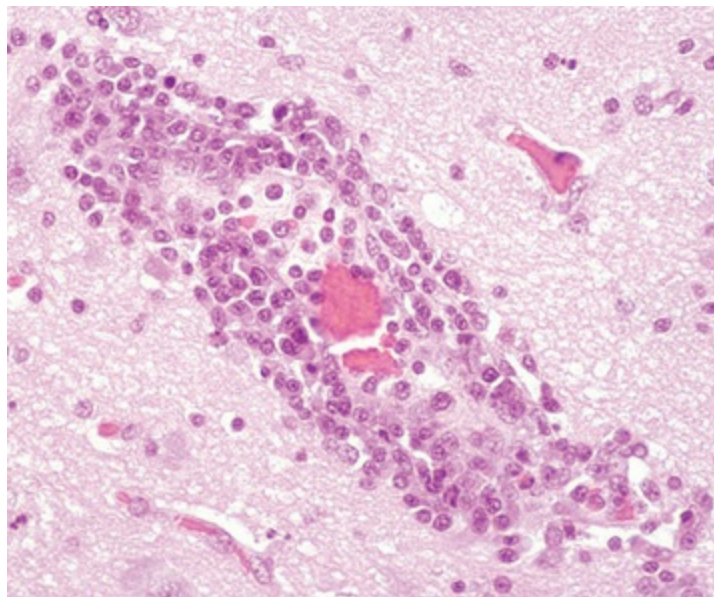



Fig. 3-27 Inflamação crônica, cinomose, cérebro, guaxinim.

Na sua forma mais simples, a inflamação crônica, como observada em algumas infecções virais, consiste em um exsudato de linfócitos com ocasionais macrófagos e plasmócitos. Em muitos tecidos, especialmente no sistema nervoso central, essas células podem apresentar um padrão de distribuição perivascular. Em certas espécies animais (espécies silvestres, equinos) e doenças de determinadas etiologias (parasitárias, protozoóticas, virais), exsudatos inflamatórios perivasculares crônicos podem também conter números variáveis de eosinófilos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Mecanismos celulares das respostas inflamatórias crônicas

Linfócitos

Os linfócitos desempenham um importante papel na maioria das lesões inflamatórias crônicas, especialmente nas doenças autoimunes e naquelas em que há persistência do antígeno. Como os macrófagos, os linfócitos entram em áreas de inflamação aguda não resolvida em 24 a 48 horas, sendo atraídos por quimiocinas, citocinas e outros estímulos. À histologia, os linfócitos tendem a estar agregados ao redor de vasos sanguíneos e granulomas, ou distribuem-se de forma aleatória no tecido lesionado (Fig. 3-27). Nas encefalites virais, os linfócitos são comumente distribuídos em padrão perivascular, principalmente na substância cinzenta. Em outros tipos de doenças, como a estomatite linfoplasmocitária e a pododermatite de gatos, os linfócitos e os plasmócitos são os tipos predominantes.

Linfócitos T γ/δ

Os linfócitos T γ/δ geralmente são o primeiro tipo de linfócitos T a chegar a uma lesão inflamatória crônica, e podem participar do desenvolvimento de granulomas. Este mecanismo é evidenciado pelo fato de que camundongos que não possuem linfócitos T γ/δ apresentam defeitos na formação de granulomas. No entanto, o papel dos linfócitos T γ/δ no estabelecimento e na persistência de granulomas não foi completamente determinado. Os bovinos apresentam altos números de linfócitos Tγ/δ na circulação em relação aos demais linfócitos T, e são um excelente modelo para determinação da função dessas células na formação de granulomas clássicos associados à infecção por *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium bovis* e na formação das lesões granulomatosas difusas observadas nas infecções por *Mycobacterium avium-paratuberculosis*.

Linfócitos T α/β (CD4/CD8)

Os linfócitos T α/β (linfócitos CD4 e CD8) entram nas áreas de inflamação crônica e são importantes na regulação do tipo de resposta imunológica adaptativa que será desenvolvida, ou seja, uma resposta inflamatória crônica e/ou a formação de granulomas T_H1, T_H2 ou T_H0. Sob a influência de citocinas, esses linfócitos podem ainda se diferenciar em (1) linfócitos efetores de memória, que entram nos sítios extralinfonodais de inflamação, e (2) linfócitos de memória central, que permanecem no sangue e em órgãos linfoides. Os linfócitos de memória participam da persistência

da resposta inflamatória crônica e da formação de granulomas.

Respostas imunológicas T_H1, T_H2, T_H17 e T reg

A base do mecanismo de desenvolvimento e persistência da inflamação crônica é ligeira a profundamente diferente, dependendo do agente incitante ou da doença. Enquanto os tipos celulares (p. ex., monócitos, macrófagos, linfócitos T e B e células NK) são características constantes da inflamação crônica, seu número relativo e sua função podem ser bastante variáveis. Os linfócitos T $CD4^+$ (linfócitos T *helper*) e os linfócitos T $CD8^+$ (células citotóxicas) desempenham importantes papéis na resposta imunológica adaptativa que direciona a inflamação crônica. Quando linfócitos T $CD4^+$ se ligam a antígenos estranhos apresentados por macrófagos, células dendríticas ou linfócitos B liberam linfocinas que atraem leucócitos para o sítio lesional; algumas dessas células são direcionadas a respostas T_H1 (mediada por células), T_H2 (humoral), T_H17, T_{FH} e T reg. As células dendríticas, de modo geral, apresentam antígenos a linfócitos T CD4 *naïve*, enquanto os macrófagos apresentam antígenos a linfócitos T já comprometidos. Assim, a apresentação de antígeno por macrófagos é especialmente ativa nas regiões de inflamação crônica prolongada. Na presença de antígenos exógenos ou endógenos pouco degradáveis, as características biológicas dessas moléculas, incluindo a quantidade de proteína, polissacarídeo e lipídeo e sua estrutura, ajudam a determinar se a resposta dos linfócitos T será T_H1, T_H2, T_H17, T_{FH} ou T reg. No entanto, na maioria das doenças inflamatórias crônicas a resposta celular é uma combinação de T_H1, T_H2 e T_H17. Os linfócitos T reg, células dendríticas reguladoras e outras células (células NK de tipo 1, mastócitos, eosinófilos ou basófilos) podem afetar a potência e o equilíbrio das respostas T_H1, T_H2 e T_H17 através de sua inibição. As respostas imunológicas T_H1 geralmente ocorrem na resposta a (1) corpos estranhos; (2) antígenos endógenos, assim como a MBP (que pode ocorrer na encefalomielite alérgica experimental murina [EAE] e é um modelo experimental da esclerose múltipla); e (3) antígenos endógenos, como aqueles de micro-organismos intracelulares, como *Mycobacterium* spp., *Listeria monocytogenes, Histoplasma capsulatum e Leishmania* spp. As respostas inflamatórias crônicas T_H1 são compostas por macrófagos e números variáveis de linfócitos T e B, células dendríticas e, ocasionalmente, fibroblastos. A resposta T_H1 é induzida por IL-12, IFN-γ, IL-18, IL-23 e IL-27. Em resumo, a célula apresentadora de antígeno libera IL-12 (também IL-18, IL-23 e IL-27), que induz os linfócitos pré-T_H/$CD4^+$ ao comprometimento com a via T_H1. Esses linfócitos, então, liberam IL-2, para proliferação de outros linfócitos T

que produzem IFN-γ e TNF-β, que ativam macrófagos. Além disso, o IFN-γ pode inibir o comprometimento dos linfócitos pré-T_H/$CD4^+$ à via T_H2.

Por outro lado, as respostas com predominância T_H2 são geralmente observadas em doenças inflamatórias crônicas com base alérgica, como a asma, a dermatite crônica por substâncias inaladas ou alimentos ou a doença intestinal inflamatória. Nessas doenças a mucosa e a derme contêm linfócitos T e B, macrófagos, células dendríticas e fibroblastos em um microambiente inflamatório T_H2, aumentando o número de mastócitos, basófilos e eosinófilos associados à secreção de IgE e a outras respostas humorais. As respostas T_H2 são induzidas por altas concentrações de IL-4 e IL-10, assim como IL-5, IL-9, IL-13, IL-17 e, em algum grau, talvez IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28 e IL-29. Em resumo, as células dendríticas T_H2 apresentam o antígeno a linfócitos pré-T *helper*/$CD4^+$ comprometendo-os à via T_H2. Esses linfócitos T liberam IL-4 e IL-5, IL-10, IL-13, IL-17 e IL-19 (também IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28 e IL-29), que atuam sobre linfócitos B, assim resultando na produção de anticorpos e, em alguns casos, aumentando a atividade de eosinófilos, mastócitos e basófilos que, por sua vez, liberam mediadores da inflamação aguda e citocinas T_H2, como a IL-4. Além disso, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 podem também inibir o comprometimento de linfócitos pré-T *helper*/$CD4^+$ à via T_H1.

As respostas imunológicas T_H17 se formam na presença de IL-23 e induzem a secreção de IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26 e CCL20, que são associadas ao desenvolvimento de respostas autoimunes em doenças como a inflamação alérgica das vias aéreas, a psoríase, a doença intestinal inflamatória, a artrite e a esclerose múltipla (em seres humanos). Os linfócitos T_H17 atuam predominantemente em superfícies mucosas e desencadeiam a ativação de neutrófilos e a liberação de fatores antimicrobianos, ligando as respostas imunológicas inatas e adaptativas. Outros tipos celulares, como os linfócitos T γ/δ, as células NK, os linfócitos NK-T e as células linfoides induzidas no tecido (LTi), produzem uma gama de citocinas similar à sintetizada pelos linfócitos T_H17.

Monócitos/macrófagos

Os monócitos/macrófagos são os tipos celulares mais característicos da inflamação crônica. Essas células produzem uma ampla gama de mediadores inflamatórios, incluindo quimiocinas, citocinas e NO, geralmente estão situadas em locais estratégicos do corpo e (1) rapidamente percebem o início da atividade inflamatória aguda, (2) migram na resposta a quimiotaxinas, (3) removem e matam agentes

microbianos por fagocitose, (4) removem e degradam material particulado por fagocitose, (5) processam antígenos e os apresentam às células efetoras da resposta imunológica adaptativa e (6) facilitam a angiogênese e remodelam a ECM (Fig. 3-28).

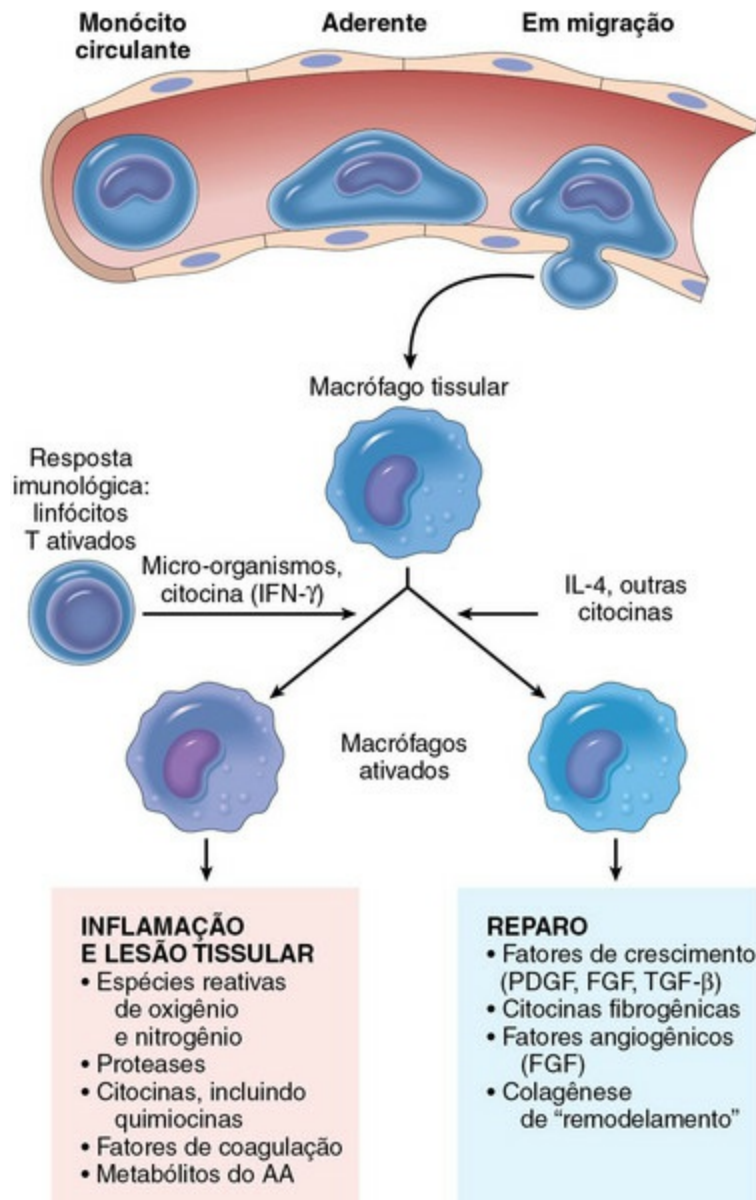



Fig. 3-28 Os papéis de macrófagos ativados na inflamação crônica.

Os macrófagos são ativados por estímulos não imunológicos, como endotoxinas ou citocinas produzidas por linfócitos T ativados (principalmente interferon-γ [IFN-γ]). Os produtos sintetizados por macrófagos ativados que provocam lesão tissular e fibrose são mostrados. *AA,* Ácido araquidônico; *PDGF,* fator de crescimento derivado de plaquetas; *FGF,* fator de crescimento de fibroblastos; *TGF*-β, fator transformador do crescimento β.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Epitélio

As células epiteliais podem participar das respostas inflamatórias crônicas de diversas maneiras. Em modelos experimentais de formação de granulomas, por exemplo, foi mostrado que as micobactérias liberam o antígeno secretor precoce 6 (ESAT-6), que induz a liberação de MMP-9 pelo epitélio e é vital para o recrutamento da infiltração neutrofílica. O epitélio pode também liberar interferons de tipo I, citocinas, peptídeos antimicrobianos e quimiocinas e expressar moléculas de adesão.

Maturação e tráfego das células mononucleares na resposta inflamatória crônica

Os macrófagos são importantes no desenvolvimento e na persistência da inflamação crônica. Os monócitos, derivados da medula óssea, formam o sistema monocítico-macrofágico e, após sua entrada nos tecidos, se diferenciam em macrófagos (p. ex., células de Kupffer, macrófagos alveolares e células da micróglia) e são essenciais para o sistema imune inato e adaptativo. Trabalhos recentes também mostram que o baço é um significativo reservatório de monócitos, que podem ser liberados em grandes quantidades em caso de lesão tissular. Os monócitos são, então, recrutados da corrente sanguínea, entram nos tecidos e se diferenciam em macrófagos, que também podem responder à lesão tissular. Em doenças não inflamatórias, o reabastecimento de macrófagos tissulares ocorre através de proliferação local, e não por influxo de monócitos. No entanto, na presença de estímulo inflamatório os monócitos são recrutados do sangue para o tecido na resposta ao agente ou à substância incitante.

No tecido não inflamado, os monócitos que expressam os receptores de quimiocinas CX3CR1 e CCR5 são atraídos aos tecidos que expressam seus respectivos ligantes (ou seja, fractalquina (CX3CL) e MIP-1-A [CCL3]). Nas áreas de inflamação, os monócitos que expressam o receptor CCR2 são atraídos por MCP-1 (CCL2). Os monócitos atraídos entram nessas áreas de maneira similar à descrita na cascata de adesão leucocitária para neutrófilos. O rolamento lento é mediado por E e P-selectinas e a adesão firme dos monócitos às células endoteliais é mediada, em grande parte, por LFA-1 (CD11a/CD18), VLA-4 ($\alpha_4\beta_1$-integrina) e também Mac-1 (CD11b/CD18), que aderem aos respectivos ligantes de células endoteliais: ICAM-1/2, VCAM-1 e ICAM-1/2. A transmigração de monócitos entre as células endoteliais é mediada por moléculas de adesão expressas pelos monócitos, como LFA-1, VLA-4, Mac-1, PECAM-1 e JAM A, JAM B e JAM C. Essas moléculas se ligam às moléculas de adesão, como PECAM- 1 e JAM, expressas por células endoteliais, na junção intracelular. Conforme os monócitos e os demais leucócitos passam entre as células endoteliais, separam as junções firmes, baseadas em caderinas vasculares-endoteliais

(VE).

Os linfócitos T_H1, T_H2, T_H17 e T reg, assim como os mediadores inflamatórios liberados por células somáticas e macrófagos durante a lesão e/ou infecção, afetam a diferenciação de monócitos e macrófagos não comprometidos em células com função específica (consulte a Figura Web 3-21 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Em doenças favoráveis à influência T_H1, os macrófagos respondem ao IFN-γ liberado por linfócitos T_H1 e NK e ao TNF secretado pela célula apresentadora de antígeno, gerando macrófagos classicamente ativados (Tabela 3-9). Em doenças T_H2, os macrófagos respondem à IL-4 liberada por linfócitos T_H2 e granulócitos (p. ex., mastócitos, basófilos), formando macrófagos de reparo tissular. Sob a secreção de IL-10 e outras substâncias por linfócitos T reg, assim como na presença de complexos imunes, prostaglandinas, glicocorticoides e células apoptóticas, os macrófagos se diferenciam em macrófagos reguladores (células anti-inflamatórias), que secretam IL-10 para suprimir a inflamação. Os macrófagos comprometidos com a ativação clássica, o reparo tissular ou as vias reguladoras influenciam muito a estrutura anatômica (histopatológica) e a função da resposta inflamatória crônica e a formação de granulomas (Fig. 3-29; consulte também a Figura Web 3-18 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Tabela 3-9 Estímulos que Afetam o Estado de Ativação de Macrófagos

Tipo de Ativação	Fator Ativador	Resposta Macrofágica	Atividade Macrofágica
Ativação inata por micro-organismos	Receptor *Toll-like* CD14 (ligante de LPS) Receptor de β-glucana TREM	Expressão de coestimuladores Expressão de ROS, NO Liberação de citocinas	Inflamação, apresentação de antígeno a linfócitos T de memória
Ativação humoral	Receptor de Fc Receptores do sistema complemento	Internalização de Ig/Fc Atividade citolítica Liberação de citocinas	Inflamação, apresentação de antígeno a linfócitos B de memória
Ativação clássica por T_H1	IFN-γ	Expressão de MHC II Liberação de citocinas (IL-1, IL-6, TNF) Explosão respiratória Liberação de NO	Imunidade mediada por células Morte de micro-organismos HTT
Ativação alternativa por T_H2	IL-4 IL-13	Expressão de MHC II Expressão do receptor de manose	Imunidade humoral Resposta alérgica Resposta a parasitas Reparo por arginase
Desativação por estímulo inato/ adaptativo	IL-10 TGF-β IFN-α, IFN-β GM-CSF CD47 CD200R CD36 (receptor *scavenger*) $\alpha_5\beta_3$-Integrina Receptor de glicocorticoide ox LDL internalizada	Regulação negativa por MPH II PGE_2 Liberação de IL-10 Liberação de TGF-β Inibição de NF capa B por PPAR	Imunossupressão

GM-CSF, Fator estimulador de colônias de granulócitos e neutrófilos; *HTT*, hipersensibilidade do tipo tardio; *IFN*, interferon; *Ig*, imunoglobulina; *IL*, interleucina; *MHC*, complexo de histocompatibilidade principal; *NF*, fator nuclear, *NO*, óxido nítrico; *ox LDL*, lipoproteína de baixa densidade oxidada; *PGE_2*, prostaglandina tipo E_2; *PPAR*, receptor de peroxissomo ativado por proliferação; *ROS*, espécies reativas de oxigênio; *TGF*, fator transformador do crescimento; *T_H1*, resposta mediada por linfócitos T *helper* do tipo 1; *T_H2*, resposta mediada por linfócitos T *helper* do tipo 2; *TREM*, receptor desencadeador expresso por células mieloides.

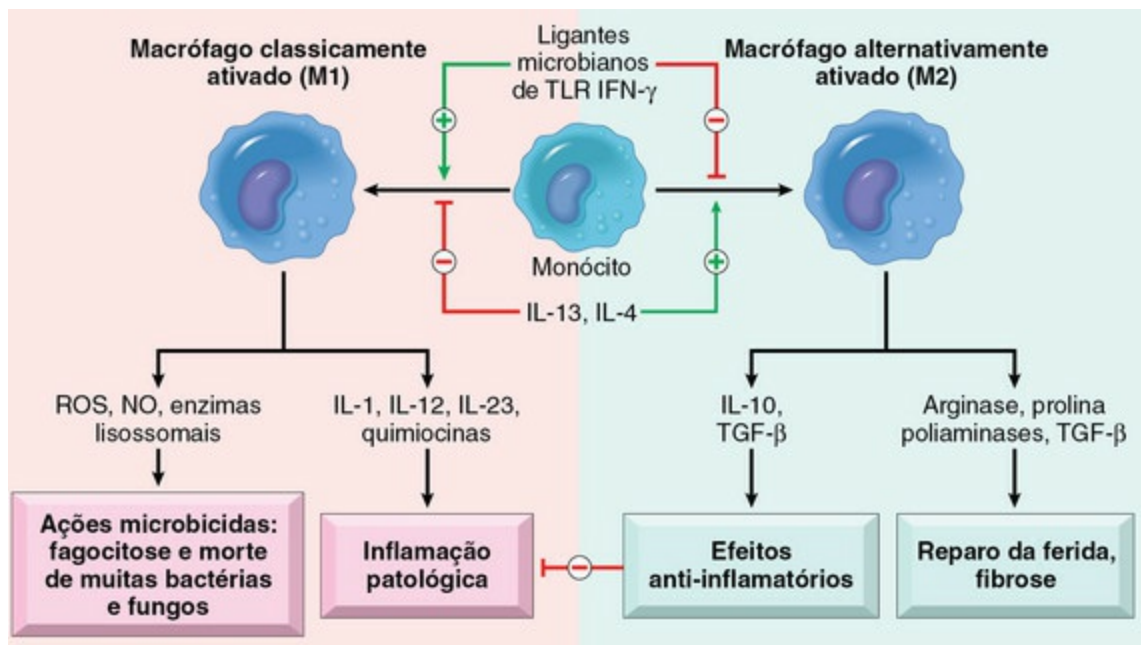



Fig. 3-29 Subtipos de macrófagos ativados.

Diferentes estímulos ativam monócitos/macrófagos, levando ao desenvolvimento de populações funcionalmente distintas. Macrófagos classicamente ativados são induzidos por produtos microbianos e citocinas, em especial interferon-γ [IFN-γ] e são microbicidas, atuando em inflamações possivelmente danosas. Macrófagos alternativamente ativados são induzidos por outras citocinas e durante a resposta a helmintos (não mostrada), e são importantes no reparo tissular e na resolução da inflamação (e podem participar na defesa contra helmintos, também não mostrada).

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009,

Saunders.)

Macrófagos ativados no interior de lesões entram nos vasos linfáticos que drenam nos linfonodos próximos através dos vasos linfáticos aferentes. Além disso, alguns macrófagos de lesões localizadas na porção caudal do corpo podem entrar no duto torácico, que drena na veia cava cranial ou em um de seus ramos. Os macrófagos da cabeça e do pescoço podem entrar nos dutos linfáticos traqueais direito ou esquerdo. O duto linfático traqueal direito é esvaziado na veia cava cranial, e o esquerdo, no duto torácico. Uma vez no sangue, os macrófagos são disseminados por todo o corpo.

Esses diferentes tipos de ativação macrofágica geram as seguintes respostas específicas (Fig. 3-29):

- A ativação inata pode levar à liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS), NO e IFN-α e IFN-β.
- A ativação clássica por IFN-γ leva à expressão de MHC II, à explosão respiratória, à liberação de IL-1 e TNF para morte microbiana, à imunidade celular e à hipersensibilidade de tipo tardio.
- A ativação alternativa aumenta a expressão do MHC de classe II e do receptor de manose, para desenvolvimento da imunidade humoral e das respostas alérgicas.
- A desativação inata e a redução das respostas inflamatórias podem ser observadas após a incorporação de células apoptóticas ou o armazenamento de LDL oxidada nos lisossomos e a liberação de IL-10.

Além dos linfócitos T reg e dos macrófagos reguladores, trabalhos recentes mostraram que moléculas sialiladas de IgG podem regular a função macrofágica. Esse fenômeno é derivado da observação de que certos tipos de inflamação crônica, principalmente nas doenças autoimunes de seres humanos, respondem favoravelmente à administração intravenosa de IgG policlonal. O mecanismo do sucesso desta terapia é mal compreendido. Recentemente, evidências sugeriram que a atividade da IgG policlonal pode ser devida a um subtipo de moléculas de IgG sialiladas na porção Fc. Acredita-se que as IgG sialiladas interagem com receptores específicos do ácido siálico presentes em macrófagos reguladores, aumentando a expressão do receptor de FcγIIB, que é inibidor, em macrófagos efetores.

Formação de macrófagos epitelioides e de células gigantes multinucleadas

Os macrófagos ativados nos tecidos são células relativamente grandes (20 a 25 mm de diâmetro) com abundante citoplasma, geralmente claro, e um único núcleo oval ou poligonal, um pouco excêntrico, e reniforme (Fig. 3-30). Com o tempo, os macrófagos ativados podem se diferenciar em macrófagos epitelioides e MGC (Fig. 3-31).

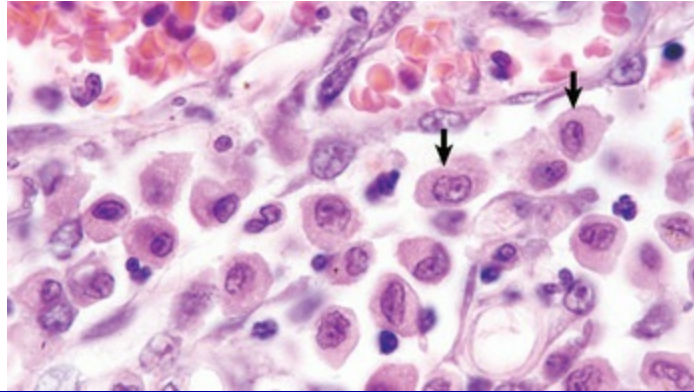



Fig. 3-30 Macrófagos, pulmão, cão.

Os macrófagos apresentam abundante citoplasma e núcleo ligeiramente excêntrico, geralmente reniforme *(setas)*. Note os pequenos vacúolos no citoplasma, provavelmente contendo material fagocitado. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. N. Cheville, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)

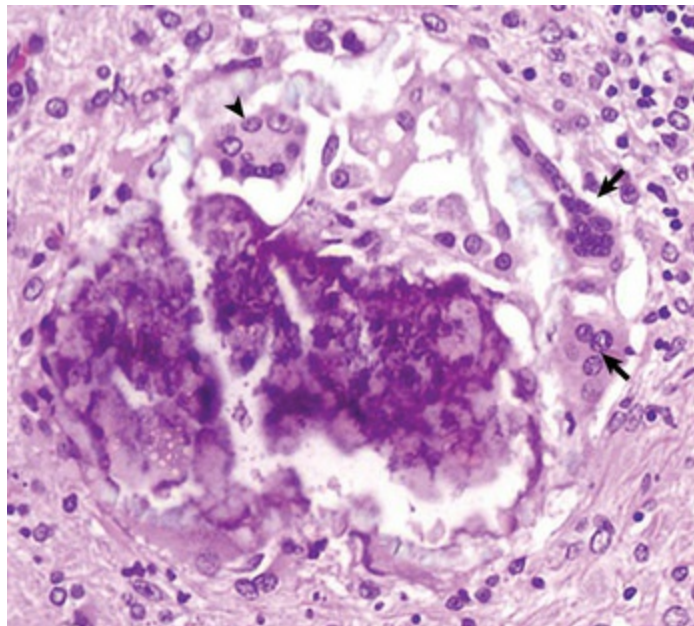



Fig. 3-31 Células gigantes multinucleadas, inflamação granulomatosa crônica, sistema nervoso central, coelho.

Este foco contém células gigantes multinucleadas de tipo corpo estranho *(setas)* e de Langhans *(ponta de seta)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. A. Loretti, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Os macrófagos epitelioides e as células gigantes multinucleadas geralmente se formam na resposta a corpos estranhos ou patógenos intracelulares persistentes. Os mecanismos moleculares pelos quais os macrófagos epitelioides e as células gigantes multinucleadas são desenvolvidos são mal compreendidos. Este é um fascinante fenômeno biológico que requer a fusão da membrana e a integração dos citoplasmas e dos núcleos de múltiplas células. Estudos conduzidos em pacientes humanos com sarcoidose, um tipo especial de inflamação granulomatosa (ver a Seção Sarcoidose), elucidaram alguns dos importantes fatores e condições que contribuem na formação de MGC. Os macrófagos epitelioides são maiores do que os macrófagos ativados. Essas células apresentam abundante citoplasma e sua membrana celular ocasionalmente assume formato poligonal a alongado, formando lâminas que, assim, podem ser similares ao epitélio basocelular. Tais macrófagos têm menor capacidade fagocítica, mas contêm grandes quantidades de retículo endoplasmático rugoso (RER), Golgi, vesículas e vacúolos. Estas últimas estruturas sugerem que a principal função dos macrófagos epitelioides é a secreção extracelular; no entanto, a atividade fisiológica dessas células é mal compreendida e requer outras investigações.

As MGC são frequentemente observadas na inflamação granulomatosa. As MGC são células sinciciais formadas pela fusão de dois ou mais macrófagos ativados em uma grande célula com dois ou mais núcleos (Fig. 3-31). Estes núcleos podem ser distribuídos pela célula de maneira aleatória ou ser agregados no centro do citoplasma. Essa forma é denominada MGC do *tipo corpo estranho*. Os núcleos podem também estar dispostos em um semicírculo, similar a uma ferradura, na periferia celular. Essa forma é denominada *tipo Langhans*. As células gigantes de Langhans não devem ser confundidas com as células de Langerhans, que são células dendríticas (ver a discussão a seguir) da pele. Embora os macrófagos epitelioides, as MCG de corpo estranho MGC e as MGC de Langhans apresentem morfologia celular distinta, sua atividade fisiológica é mal compreendida.

O processo de formação de MGC (fusão de macrófagos) não é completamente compreendido. Esse processo requer que os macrófagos estejam em um microambiente inflamatório crônico e, assim, provavelmente expostos a citocinas como IFN-γ, IL-3, IL-4, IL-13 e GM-CSF; fatores patogênicos, como o muramil dipeptídeo, um peptidoglicanos encontrado em paredes bacterianas, e outros mediadores inflamatórios. Em grande proximidade, as membranas de macrófagos adjacentes expressam moléculas fusogênicas, como DC-STAMP (um receptor transmembrânico de sete domínios), β_1 e β_2-integrinas, CD44 (receptor do ácido hialurônico), CD47 (proteína associada à integrina), receptor de fusão macrofágica (MFR), proteínas reguladoras de fusão (FRP-1; CD98) e P2X7 (um ligante associado canal iônico ativado por ATP, que forma um poro). O processo de fusão é similar ao

de formação de osteoclastos.

Células Dendríticas

As células dendríticas são essenciais ao processamento e à apresentação de antígenos e à estimulação da imunidade adaptativa (Fig. 3-32). Funcionalmente, essas células são sentinelas da resposta imunológica adaptativa. Quase todos os tecidos e órgãos contêm células dendríticas; no entanto, essas células são mais abundantes nos tecidos que recobrem o corpo, como a pele e as membranas mucosas que revestem o trato respiratório e o trato alimentar. Embora as células dendríticas tenham certa semelhança com os macrófagos, apresentam numerosos filópodes distintos, que se estendem de sua superfície (consulte a Figura Web 3-19 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Vários subtipos de células dendríticas vêm sendo identificados (Tabela 3-10). Em geral, as células dendríticas imaturas ($CD34^+$) migram para os sítios de exposição antigênica, incorporam o antígeno e migram para um órgão linfoide enquanto amadurecem, onde o apresentam a linfócitos T e B (consulte a Figura Web 3-20 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Esse processo de migração é mediado por quimiocinas e moléculas de adesão, e muitas células dendríticas entram nos linfonodos através dos vasos linfáticos aferentes sob influência de quimiocinas, principalmente CCL21. Uma vez nos linfonodos, as células dendríticas geralmente se localizam na área parafolicular (contendo linfócitos T), nas proximidades das HEV, que é o sítio de entrada de linfócitos T *naïve*. Nesses locais as células dendríticas ativam os linfócitos T *naïve*. As células dendríticas foliculares, localizadas nos folículos do linfonodo, incorporam o antígeno da linfa e o apresentam a linfócitos B foliculares. Além de sua atividade como células apresentadoras de antígenos, as células dendríticas também participam de respostas imunológicas adaptativas, através da liberação de quimiocinas e citocinas. Fora dos linfonodos, as células dendríticas e suas citocinas e quimiocinas também participam das respostas inflamatórias e imunológicas; no entanto, sua contribuição a essas respostas é discreta, se comparada à dos macrófagos, já que há muito mais macrófagos nas lesões inflamatórias do que células dendríticas.

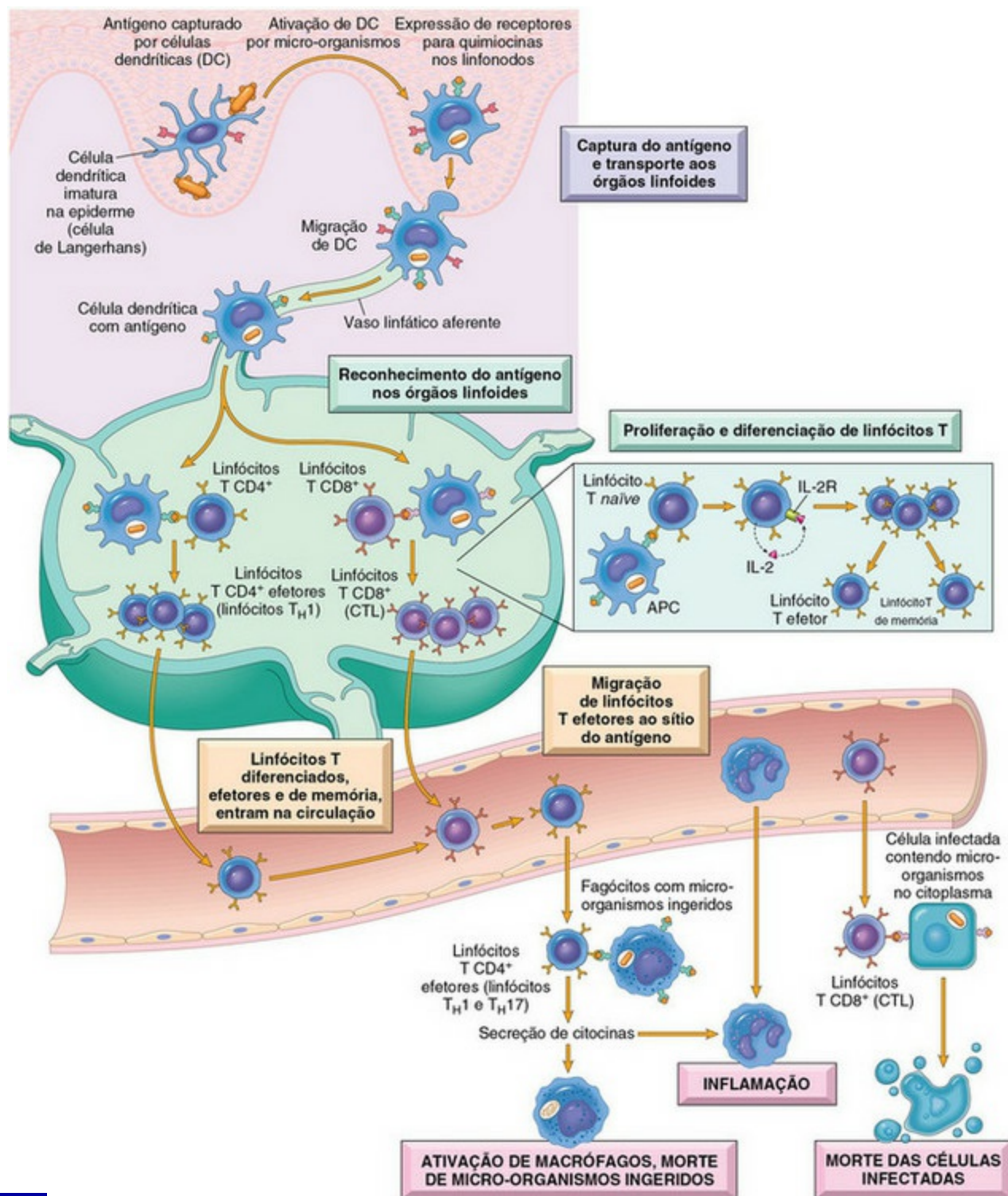



Fig. 3-32 Células dendríticas (DC).

As células dendríticas capturam antígenos microbianos presentes no epitélio e nos tecidos e os transportam aos linfonodos. Durante esse processo, as DC amadurecem e expressam altos níveis de moléculas de MHC e coestimuladores. Os linfócitos T *naïve* reconhecem os antígenos associados ao MHC mostrados pelas DC. Os linfócitos T são ativados, proliferam e se diferenciam em células efetoras e de memória, que migram para os sítios de infecção e desempenham diversas funções na imunidade mediada por células. Os linfócitos T $CD4^+$ efetores do subtipo T_H1 reconhecem os antígenos dos micro-organismos ingeridos por fagócitos e ativam essas células, que então matam o patógeno. Os linfócitos T $CD4^+$ também induzem a inflamação. Os linfócitos T $CD8^+$ citotóxicos (CTL) matam células infectadas que contêm micro-organismos em seus citoplasmas. Os linfócitos T_H2,

especialmente importantes na defesa contra infecções provocadas por helmintos, não são mostrados. Alguns linfócitos T ativados se diferenciam em células de memória de vida prolongada. *APC,* Célula apresentadora de antígeno.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Tabela 3-10 Subpopulações de Células Dendríticas (DC) e suas Ações

Subpopulação de DC	Localização	Atividade	Outro
DC $CD8^+$	T, B, LN, PP, F	↓ T_H1, ↑ T_H2, ↓ IL-12	Apresentação de antígeno
DC $CD8^+$	T, B, LN, PP, F	↑ T_H1, ↓ T_H2, ↑ IL-12	Apresentação de antígeno
DC $CD8^{int}$	LN	Entra no LN pela circulação linfática	
Célula de Langerhans	Pele, epiderme	Captura de antígeno	Migra para o LN
DC dérmica	Pele, derme	Captura de antígeno	Migra para o LN
DC plasmocitoide	T, B, LN, PP	Vírus induzem produção de IFN de tipo I	Atividade antiviral

IFN, Interferon; IL-12, interleucina 12; F, fígado; LN, linfonodo; PP, placa de Peyer; B, baço; T, timo; T_H1, resposta linfocitária de tipo T *helper* 1; T_H2, resposta linfocitária de tipo T *helper* 2.

Embora os macrófagos também apresentem antígenos a linfócitos T *naïve*, este fenômeno é mais eficiente para linfócitos T de memória do que linfócitos T *naïve*, especialidade das células dendríticas. Através do recrutamento de linfócitos T *naïve* no interior ou não dos linfonodos e da apresentação de antígenos, as células dendríticas contribuem para a contínua persistência de estímulo em lesões inflamatórias crônicas. Por outro lado, as células dendríticas tolerogênicas podem suprimir as respostas imunológicas. Essas células o fazem através da obtenção de pequenas quantidades de antígenos próprios e de antígenos ambientais inofensivos e incitam a deleção de linfócitos T autorreativos.

Tráfego de Células Dendríticas

As células dendríticas monocíticas imaturas liberadas da medula óssea, quando em trânsito, expressam os receptores de quimiocinas CCR1 e CCR5 e são recrutadas pelos ligantes CCL3 e CCL4 liberados de linfócitos e macrófagos no tecido (Fig. 3-32). Existem vários subtipos de células dendríticas, e aquelas que expressam CD11c também expressam CCR2, que responde a CCL2, CCL7, CCL8, CCL12 e CCL13. Após a incorporação do antígeno pelas células dendríticas e sua exposição a mediadores

endógenos (p. ex., TNF-α) ou exógenos (um ligante de TLR), a célula dendrítica amadurece e expressa CCR7 (consulte a Figura Web 3-20 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As células dendríticas maduras que expressam CCR7 migram do sítio da lesão inflamatória para a vasculatura e, então, se disseminam por via hematógena por todo o corpo até serem recrutadas pelas HEV nas áreas paracorticais dos linfonodos, onde os linfócitos expressam CCL19 e CCL20. Nesse local, as células dendríticas apresentam o antígeno e, assim, auxiliam a amplificar a resposta imunológica adaptativa. Células dendríticas maduras de sítio lesionais que entram nos vasos linfáticos vão até o seio subtrabecular do linfonodo, drenam o sítio de lesão e apresentam os antígenos no interior das regiões paracorticais. Algumas células dendríticas também são drenadas dos vasos linfáticos para o duto torácico e, então, entram no sangue. As células dendríticas foliculares residem nos folículos dos linfonodos, incorporam os antígenos presentes na linfa e os apresentam aos linfócitos B.

Linfócitos B

Os linfócitos B participam da inflamação crônica de pelo menos duas formas principais. Os linfócitos B podem (1) incorporar e apresentar antígenos e (2) se diferenciar em células produtoras de imunoglobulinas (plasmócitos ou imunócitos), que secretam anticorpos que se ligam a antígenos, opsonizando-os e facilitando a fagocitose. Os linfócitos B estão presentes no interior de lesões inflamatórias crônicas e granulomas. Também povoam o seio medular de linfonodos, onde produzem imunoglobulina localmente, ou deixam o seio medular pelo fluxo linfático eferente.

Plasmócitos

Sob a estimulação adequada, assim como na presença de intensa estimulação antigênica e apresentação de antígenos por linfócitos B, esses linfócitos se diferenciam em plasmócitos que podem secretar imunoglobulinas que, por sua vez, se ligam a antígenos, opsonizando-os e facilitando a fagocitose. Os plasmócitos se formam no interior dos linfonodos, nas superfícies mucosas e em sítios de lesão. A medula óssea também contém uma população residente de plasmócitos, que pode aumentar em certas doenças. Agrupamentos dessas células devem ser diferenciados de acúmulos neoplásicos, como os observados nos mielomas múltiplos. Os plasmócitos da medula óssea podem facilmente migrar pelas paredes venulares da medula óssea e entrar na circulação. Da mesma maneira, os plasmócitos no interior do seio medular dos linfonodos podem entrar em vasos linfáticos eferentes e ser drenados para o sangue; no entanto, o sangue periférico geralmente contém poucos

plasmócitos. No exsudato inflamatório crônico, os plasmócitos são geralmente encontrados combinados a linfócitos e macrófagos, embora em menores números. Os plasmócitos predominam em certas doenças inflamatórias crônicas, como a doença intestinal inflamatória de cães e gatos, a estomatite linfoplasmocitária e a pododermatite de gatos, as dermatites crônicas de quaisquer espécies domésticas e a nefrite intersticial de cães e gatos.

Eosinófilos

Diferentes tipos de doenças inflamatórias crônicas e granulomas contêm números variáveis de eosinófilos. Os eosinófilos são recrutados e estimulados a proliferar no interior de exsudatos inflamatórios crônicos por vários mediadores, mais notavelmente a IL-5 e a eotaxina. Em algumas doenças inflamatórias crônicas que contêm eosinófilos, como na asma dos seres humanos, há um desvio T_H2 que resulta no aumento das concentrações de quimiocinas, como a eotaxina, no tecido, o que contribui para o recrutamento de outros eosinófilos e exacerba a resposta T_H2. É provável que o mesmo fenômeno ocorra em outras doenças ainda mal caracterizadas, como o complexo eosinofílico dos gatos, os infiltrados eosinofílicos da base da língua de Huskies siberianos e outros cães, a enterite eosinofílica em cães boxer e as lesões inflamatórias eosinofílicas cutâneas de equinos. Nessas doenças é possível que haja presença de algum tipo de antígeno persistente, ainda não identificado e que induz respostas T_H2.

Mastócitos

Os mastócitos são muito importantes no desenvolvimento de reações inflamatórias agudas. Na inflamação crônica, os mastócitos tendem a ser morfologicamente similares aos macrófagos em tecidos corados por H&E e, portanto, geralmente não são considerados integrantes dessas lesões. No entanto, colorações especiais, como Giemsa, de lesões inflamatórias crônicas ou granulomatosas frequentemente revelam um número surpreendentemente grande de mastócitos, identificados por seus característicos grânulos metacromáticos. Em lesões pulmonares crônicas (p. ex., fibrose e hiperplasia epitelial alveolar) que se desenvolvem após graves pneumonias causadas por *Mannheimia haemolytica*, por exemplo, geralmente há muitos mastócitos e baixos níveis de fibras de substância P, resultando em respostas imunológicas alteradas e persistentes.

A razão da presença de mastócitos em doenças inflamatórias crônicas é provavelmente relacionada à sua produção de enzimas proteolíticas, como a quimase

e a triptase. É provável que tais enzimas auxiliem o remodelamento fisiológico e a seleção fina de componentes da ECM. Em caso de inflamação persistente e fibrose, pode haver aumento da proliferação de mastócitos. A elevação dos números de mastócitos em tais lesões ocorre por aumento da infiltração e também da proliferação *in situ* dessas células. Na inflamação grave pode haver perda de fibras de substância P; os mastócitos respondem a essa perda por aumento da expressão de c-kit, um importante regulador da proliferação dessas células.

Células *natural killer*

As células NK estão presentes nas lesões inflamatórias crônicas, mas seu papel varia conforme as características do estímulo inflamatório. As células NK podem matar células reconhecidas como estranhas na ausência de exposição prévia ao antígeno e, assim, não têm a especificidade antigênica necessária aos linfócitos T. As células NK são ativadas por interferons de tipo I e IL-12, e podem ativar macrófagos e células dendríticas, participando da inflamação crônica. A ativação de linfócitos T pelas NK pode ser desencadeada por antígenos lipídicos na presença de CD1d e participar de respostas autoimunes.

Fibroblastos

Os fibroblastos são células multifuncionais cuja atuação geralmente é subestimada na resposta tecidual à lesão. Os fibroblastos são células alongadas que auxiliam a manutenção da integridade estrutural do tecido e apresentam abundante RER, que é usado na síntese de colágeno e proteínas da ECM. Além disso, também produzem citocinas, MMP e quimiocinas que regulam a composição do microambiente extracelular em condições fisiológicas e patológicas.

Na lesão tissular ou em certas doenças hipóxicas há proliferação de fibroblastos em resposta à liberação de fatores de crescimento de fibroblastos (FGF), TGF-β, IL-13, PDGF, VEGF e outros mediadores e moléculas. A liberação contínua dessas substâncias na resposta ao estímulo inflamatório crônico provoca a extensa fibrose característica da inflamação crônica (Fig. 3-33; consulte também a Figura Web 3-21 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

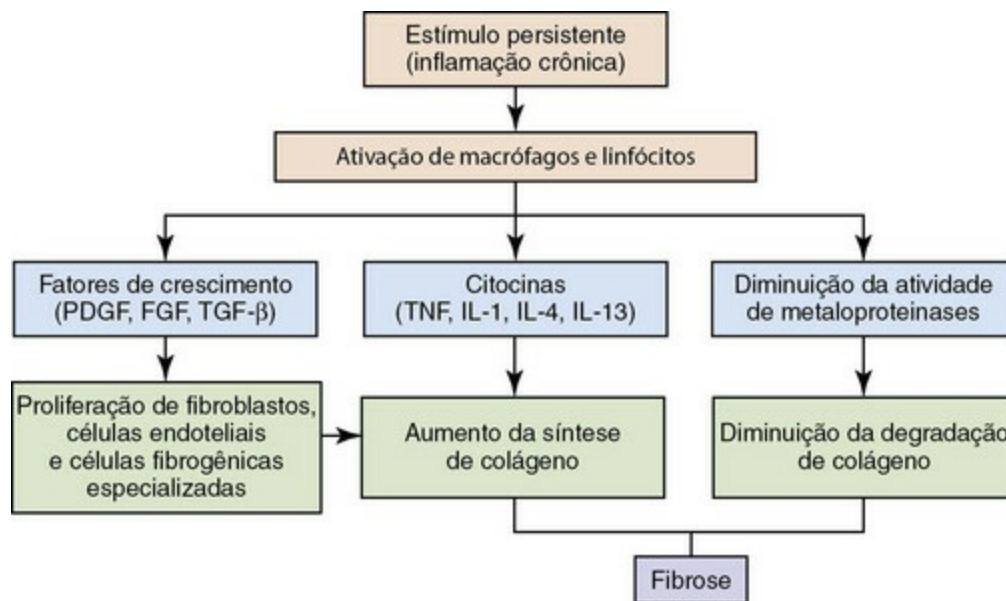



Fig. 3-33 Desenvolvimento de fibrose na inflamação crônica.

O estímulo persistente da inflamação crônica ativa macrófagos e linfócitos, levando à produção de fatores de crescimento e citocinas, que aumentam a síntese de colágeno. A deposição de colágeno é aumentada pela diminuição da atividade das metaloproteinases.

(Modificado de Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Células endoteliais

As células endoteliais são essenciais à neovascularização das lesões inflamatórias crônicas. Nessas lesões, o processo de angiogênese (neovascularização) é similar ao que ocorre durante a cicatrização de feridas (ver a Seção Cicatrização de Feridas e Angiogênese) e é induzido por hipóxia e pela liberação de fatores de crescimento específicos, como FGF, VEGF e PDGF.

As células endoteliais são interconectadas por junções firmes, compostas por ocludinas, claudina e JAMs, assim como por junções aderentes, compostas por VE-caderinas. Conforme os leucócitos migram entre as células endoteliais, suas moléculas de adesão se ligam a algumas dessas moléculas intercelulares. A LFA-1 (CD11-α/CD18), por exemplo, se liga a JAM A, a VLA-4 (α_4/β_1), a VCAM-1 e JAM B e Mac-1 (CD11b/CD18), a JAM C, mediando a passagem dos leucócitos entre as células endoteliais. Essas moléculas são especialmente importantes na transmigração de monócitos e linfócitos através das junções das células endoteliais em sítios de inflamação crônica, dando um sítio estável, ainda que temporário, de adesão dos filópodes e lamelópodes dos leucócitos.

Tráfego de Linfócitos T e B *Naïve* e Ativados

Homing de Linfócitos Naïve pelas Vênulas de Endotélio Alto

Depois que os linfócitos T *naïve* são formados no timo e os linfócitos B *naïve* são formados na medula óssea, trafegam e são endereçados (*home*) para diversos órgãos linfoides secundários, incluindo linfonodos, nódulos linfoides nas superfícies mucosas do cólon e do ceco, placas de Peyer nas superfícies mucosas do intestino delgado e órgãos como o baço. Essas células expressam L-selectina, migram no sangue e geralmente entram nessas áreas através de vasos especializados chamados *vênulas de endotélio alto* (HEV), que são vênulas pós-capilares que apresentam uma espessa lâmina basal e células endoteliais 'rechonchudas', com abundante citoplasma. As HEV produzem certas quimiocinas de forma constitutiva (CCL19, CCL21, CXCL12 e CXCL13) para atrair os linfócitos T e B *naïve* que expressam os receptores de quimiocinas CCR7 (receptor de CCL19, CCL21) e/ou CXCR4 (receptor de CXCL12) e/ou CXCR5 (receptor de CXCL12). As HEV são localizadas principalmente nas zonas de linfócitos T (áreas paracorticais de linfonodos, áreas interfoliculares das placas de Peyer), mas algumas estão nas zonas de linfócitos B, especialmente na periferia dos folículos de linfócitos B. As HEV de linfonodos periféricos e das placas de Peyer expressam as moléculas de adesão que medeiam a adesão de linfócitos T e B, incluindo a adressina ligante de L-selectina em linfonodos periféricos, ICAM 1, ICAM-2, VE-caderinas; no entanto, apenas as HEV das placas de Peyer expressam MAdCAM-1, um receptor da molécula de adesão α-4/β-7 expressa por linfócitos T e B destinados a essas estruturas e aos linfonodos mesentéricos.

Além de quimiocinas, as células endoteliais, mastócitos locais e plaquetas também produzem esfingosina-1-fosfato (S1P), que se acumula no fluido dos vasos linfáticos em altos níveis. Os receptores de S1P são encontrados em linfócitos T e B, linfócitos NK-T e células dendríticas, assim como em eosinófilos, mastócitos, células NK e macrófagos. A S1P medeia o *homing* e também a saída de linfócitos T e B *naïve* e células dendríticas do linfonodo através da linfa.

Adesão e Migração Transendotelial de Linfócitos T Ativados

As lesões que se desenvolvem em sítios de inflamação crônica liberam quimiocinas, S1P e outras substâncias quimiotáticas que atraem e ativam linfócitos T. Embora linfócitos T *naïve* expressem altas concentrações de L-selectina e do antígeno CD45RB, em células mais recentemente ativadas, efetoras ou de memória e clones, a expressão de L-selectina diminui, assim como a de CD45RB. Ao invés de L-selectina, as células T_H1 e T_H2 agudamente ativadas, os linfócitos T efetores e de memória e os clones começam a expressar níveis de altos a baixos de E- e P-selectina, que se ligam a seus receptores, expressos por células endoteliais ativadas nos sítios de inflamação

crônica. Os linfócitos aderem a essas áreas do endotélio, ligando-se firmemente à parede vascular por adesões entre a molécula LFA-1, expressa por linfócitos, e ICAM-1 e ICAM-2, expressos pelas células endoteliais. Os linfócitos transmigram através da parede vascular pela adesão entre integrinas LFA-1 e ICAM-1, JAM e, em menor grau, PECAM-1.

Inflamação e sensação de dor

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

O efeito da inflamação na resposta febril e outras atividades

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Tipos especiais de inflamação

Septicemia e Choque Endotóxico

Septicemia

A septicemia é uma forma clinicamente significativa de bacteremia complicada por toxemia, febre, mal-estar e frequentemente choque (Tabela 3-5). A septicemia é caracterizada pela multiplicação de micro-organismos na corrente sanguínea e pela disseminação hematógena de microcolônias fixas presentes em um ou mais tecidos. Na septicemia a inflamação não é uma reação localizada à lesão, mas, ao invés disso, os mediadores inflamatórios são gerados de forma sistêmica, levando ao "extravasamento" difuso de plasma no interstício e ao sequestro de leucócitos na microvasculatura. A geração de citocinas, cininas, aminas vasoativas e mediadores lipídicos, combinada ao dano endotelial disseminado, provoca graves distúrbios circulatórios. Dada a natureza sistêmica dessa interação entre o hospedeiro e os micro-organismos, grandes quantidades de células fagocitárias, anticorpos, componentes do sistema complemento, proteínas de coagulação e plaquetas podem ser depletadas, a não ser que a septicemia seja controlada em seus primeiros estágios. O choque séptico e a coagulação intravascular disseminada (CID) são sequelas comuns da septicemia bacteriana.

A septicemia deve ser diferenciada da embolia bacteriana. Algumas cepas de *Streptococcus* spp., por exemplo, podem se libertar de lesões vegetativas (endocardite valvar), e grandes colônias são protegidas por *debris* celulares e fibrina. O êmbolo bacteriano pode, então, se alojar no pulmão, no fígado, no rim ou no cérebro, produzindo um foco secundário de infecção (abscesso), mas o processo todo permanece subclínico. Em tais casos, a hemocultura geralmente não apresenta bactérias viáveis.

Choque Séptico (Endotóxico)

A interação sistêmica de micro-organismos e seus produtos (toxinas) com as células e os mediadores químicos do hospedeiro resulta em uma síndrome clínica conhecida como sepse ou choque séptico (Tabela 3-5). Os mediadores e sistemas de amplificação do hospedeiro que iniciam a síndrome variam de acordo com o tipo de micro-organismo e a natureza do processo infeccioso (local ou sistêmico). Independentemente da causa específica, os principais elementos do choque séptico são contínuos, incluindo (1) desequilíbrios hemodinâmicos (redução da pressão arterial e aumento da frequência cardíaca), (2) alteração da temperatura corpórea, (3) progressiva hipoperfusão microvascular, (4) lesão hipóxica em células suscetíveis, (5) ajustes quantitativos dos leucócitos e plaquetas, (6) CID, (7) falência múltipla de órgãos e (8) morte.

A endotoxina bacteriana, o LPS da membrana externa de bactérias Gram-negativas, tem sido extensamente estudada como iniciadora do choque séptico. A camada de peptidoglicanas de bactérias Gram-positivas e as exotoxinas bacterianas podem iniciar muitas das mesmas respostas. Outros importantes indutores são produtos da interação de neutrófilos, macrófagos e plaquetas com os micro-organismos presentes no tecido. A endotoxina é ligada ao soro por LBP, que se liga a CD14. A endotoxina tem numerosas formas de induzir a ativação sistêmica de mediadores inflamatórios. Três efeitos diretos da endotoxina são a ativação do fator de Hageman (um fator de coagulação), a cascata do sistema complemento e a indução da via de TLR4. Essas vias podem ativar bradicinina, PAF, metabólitos do ácido araquidônico e citocinas (IL-1 e TNF), que participam das alterações de coagulação, hemodinâmica, termorregulação e leucocitárias observadas no choque séptico. O TNF é capaz de produzir muitas das características clínicas e patológicas do choque séptico, incluindo hipotensão, acidose metabólica, hemoconcentração, hemorragia intestinal, febre, ativação neutrofílica e endotelial e predisposição à trombose. A IL-1 compartilha muitas das atividades biológicas do TNF na mediação do choque séptico. A secreção de TNF por macrófagos ativados pode ser parcialmente inibida pelo pré-tratamento com glicocorticoides, como a dexametasona. Esta tática

foi usada terapeuticamente, mas com sucesso limitado. Além disso, o choque letal pode ser prevenido pela administração de anticorpos anti-TNF ou bloqueadores do receptor de TNF. Quelantes de endotoxina e outros produtos bacterianos também estão sendo desenvolvidos para uso na intervenção terapêutica.

Na septicemia grave pode haver o desenvolvimento da *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (SIRS), em que há extenso acúmulo de citocinas, neutrófilos ativados e plaquetas no sistema circulatório. Isso leva à falência múltipla de órgãos (FMO) e ao choque. Muitos pacientes sobrevivem aos primeiros insultos da SIRS, mas são mais suscetíveis a infecções secundárias ou oportunistas devido à *síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória* (CARS). A primeira ativação da imunidade inata pode reduzir a atividade de macrófagos e provocar anergia de linfócitos T e apoptose de linfócitos, contribuindo para o desenvolvimento de CARS.

A síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (MODS) representa o último estágio do choque séptico e é responsável por grande parte da falência irreversível. A isquemia e a hipóxia teciduais sistêmicas, associadas aos distúrbios cardiovasculares progressivos, ao aumento do extravasamento vascular e à CID, levam à falência generalizada de órgãos. Os órgãos que são mais sensíveis a esses efeitos são o coração, o cérebro, o rim, o pulmão, o fígado e a mucosa intestinal. As células danificadas pela isquemia passam a produzir energia por anaerobiose (glicólise), resultando em rápida depleção de substratos (glicogênio, glicose), acúmulo de lactato e deficiência de ATP. Sem ATP suficiente, as bombas iônicas das membranas celulares não são capazes de manter o equilíbrio eletrolítico, a integridade da membrana e a síntese proteica. O influxo de sódio faz com que as células absorvam muita água e percam sua função. O influxo de cálcio ativa muitas enzimas intracelulares, incluindo a fosfolipase, que degrada membranas celulares e gera produtos do ácido araquidônico. A perda do gradiente de prótons da membrana mitocondrial interna impossibilita a fosforilação oxidativa. Acredita-se que as lesões celulares irreversíveis sejam bastante relacionadas à falência generalizada das mitocôndrias e à perda da permeabilidade seletiva das membranas celulares. Em cães, a sepse de origem abdominal pode induzir MODS; a disfunção de qualquer sistema orgânico é associada ao aumento do risco de morte, e a taxa de mortalidade aumenta conforme o número de órgãos afetados.

Os animais que morrem devido ao choque séptico apresentam evidências de fluido em cavidades corpóreas, edema pulmonar, hemorragia em petéquias, congestão hepática e intestinal e desidratação. Dentre as lesões microscópicas comumente observadas incluem-se necrose aguda de túbulos renais, hepatócitos centrolobulares, cardiomiócitos, adrenais e extremidades de vilos intestinais.

Cicatrização de feridas e angiogênese

Quase imediatamente após a ocorrência de uma lesão, o processo de cicatrização é iniciado. O tecido lesionado passa por quatro fases temporais de reparo da ferida: hemostasia, inflamação aguda, proliferação (granulação) e remodelamento (maturação, contração) (Fig. 3-34). Essas fases ocorrem nessa sequência, mas podem progredir em diferentes velocidades. Mesmo em um único sítio lesional, diferentes áreas podem estar em fases distintas de reparo.

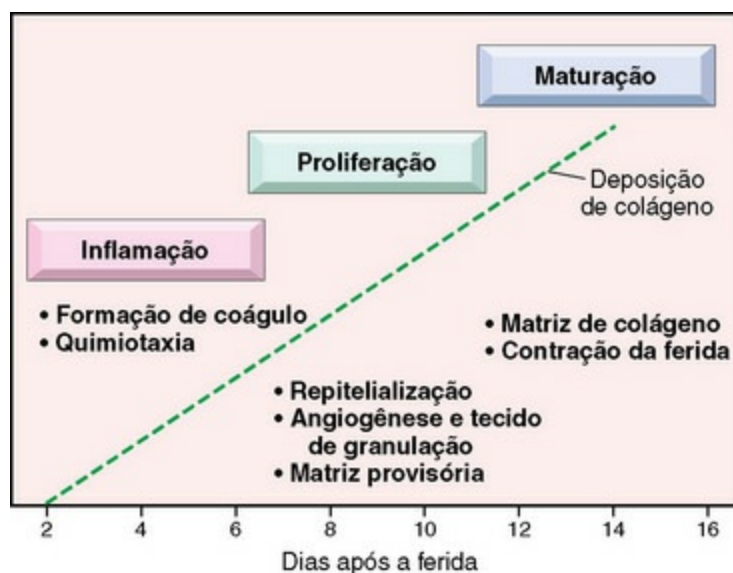



Fig. 3-34 Fases de cicatrização de feridas cutâneas.
Inflamação, proliferação e maturação (ver detalhes no texto).

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

A hemostasia ocorre imediatamente após a lesão, a não ser que haja um distúrbio da coagulação. Logo após a lesão a hemostasia é controlada por vasoespasmo, um processo em que vasos sanguíneos se contraem em resposta à lesão, mas este espasmo rapidamente termina e os vasos sanguíneos lesados (seccionados) se relaxam, permitindo mais sangramento, caso não haja ativação de plaquetas. No início da vasoconstrição as plaquetas se agregam e aderem ao colágeno exposto, especialmente o colágeno da membrana basal subjacente às células endoteliais lesionadas. Depois de aderidas, as plaquetas secretam substâncias vasoconstritoras para (1) manter a constrição dos vasos transectados, (2) iniciar o processo de trombogênese para conter o extravasamento e impedir outro sangramento e (3) iniciar a cicatrização do vaso sanguíneo (angiogênese). Esse processo também ocorre nos grandes vasos sanguíneos, mas envolve outros fatores fisiológicos, como o desvio do fluxo de sangue e a diminuição da pressão arterial.

Vinte e quatro horas após a lesão vascular a fase inflamatória (inflamação aguda) da cicatrização de feridas é completamente estabelecida, podendo durar até 96 horas ou mais, caso o processo de cicatrização seja interrompido por infecção, trauma ou alguma outra perturbação. É nesta fase que os "sinais cardeais" da inflamação, rubor, tumor (aumento de volume), calor, dor e perda de função são observados. Os neutrófilos e macrófagos, através da fagocitose e de suas enzimas, degradam e removem ("limpam") os *debris* celulares resultantes da lesão tissular. Os macrófagos secretam diversos quimiotáticos e fatores de crescimento que estabelecem o microambiente para a fase de proliferação (granulação). A atividade de "limpeza" de neutrófilos e macrófagos no interior das feridas é necessária, embora a infiltração excessiva de células inflamatórias reduza a cicatrização.

Algumas moléculas da ECM, assim como algumas proteoglicanas, têm carga negativa e, assim, atraem e se ligam a fatores de carga positiva, como os fatores de crescimento, as quimiocinas, as citocinas, as MMP e outras moléculas. Além disso, fragmentos de colágeno, fibrina e outras moléculas presentes na ferida podem induzir quimiotaxia, proliferação celular e angiogênese. Assim, na degradação da ECM por feridas há liberação dessas moléculas que participam da degradação da matriz, da quimiotaxia e da proliferação celular.

Nos tecidos revestidos por epitélio a migração de células basais do epitélio sobrejacente começa no início do processo de cicatrização e não requer a presença de uma matriz colagenosa subjacente. Essas células são originadas das bordas transectadas do epitélio, que rapidamente sofrem hiperplasia. As células basais migrantes proliferam e se disseminam, na tentativa de fechar a ferida, e algumas também se diferenciam; no entanto, após a diferenciação a proliferação e a migração são interrompidas. A fase de proliferação pode durar até três a quatro semanas ou mais, dependendo do tamanho da ferida. Esta fase é caracterizada pela geração de novo endotélio (angiogênese), epitélio (epitelialização) e tecido conjuntivo (fibroplasia/desmoplasia) para restauro da estrutura e da função normal do tecido lesionado. A cicatrização da pele após queimaduras de terceiro grau ou ulcerações graves é um excelente exemplo desse processo. O retorno da estrutura e da função normal depende (1) da retenção de elementos do estroma normal da ECM, dando estrutura para o reparo, e (2) da presença de fibroblastos, miofibroblastos (fibroblastos contráteis), células endoteliais, pericitos (componentes não endoteliais dos vasos sanguíneos) e células epiteliais funcionais e normais. A deposição de colágeno e de outras importantes moléculas da ECM começa após a proliferação de fibroblastos e da fortificação de regiões da ferida. A deposição de fibras de colágeno, por si só, não é suficiente para completar o reparo da matriz, dependendo de fibroblastos proliferativos e funcionais.

O papel das células-tronco do epitélio e do estroma mesenquimatoso na cicatrização de feridas é cada vez mais compreendido. No epitélio, as células-tronco residem na camada basal e se agrupam em regiões específicas. Na córnea do olho, as células-tronco são localizadas no limbo. Na pele, os agrupamentos estão no bulbo do folículo piloso (na porção média inferior da parede folicular da derme). No pulmão, as células-tronco estão presentes na junção bronquíolo-alvéolo. No intestino, as células-tronco estão presentes no interior das criptas. As células-tronco geralmente são quiescentes (senescentes) pela influência da proteína morfogênica óssea (BMP), que inibe sua proliferação. A beta catenina (wnt) liberada por células-tronco ativas nas papilas dérmicas dos folículos pilosos, por exemplo, induz a proliferação das células quiescentes, que formam novas estruturas. As células do estroma mesenquimatoso subjacente ao epitélio também sofrem proliferação e se comunicam com as células epiteliais e as células inflamatórias e o estroma subjacentes. As células do estroma mesenquimatoso atuam da mesma maneira que as células do blastema embrionário.

A fase de remodelamento (maturação, contração) começa aproximadamente três a quatro semanas após a lesão, mas apenas após o término e o sucesso das fases de inflamação e proliferação. Essa fase inclui o remodelamento de tecido de granulação por tecido conjuntivo imaturo e a conversão do tecido conjuntivo imaturo a maduro através da formação extracelular de colágeno. O remodelamento pode durar dois anos ou mais. Esse processo essencialmente dá a alguns tecidos e órgãos, como os ossos, o tempo necessário ao retorno da força tensora quase normal requerida ao funcionamento do esqueleto axial e apendicular.

Componentes cruciais do reparo da ferida são a ECM e as células-tronco do estroma (fibroblastos, miofibroblastos). Em lesões brandas a moderadas, o colágeno parcialmente degradado, as proteoglicanas e a elastina são completamente degradados por MMP e outras enzimas removidas por macrófagos e, então, ressintetizadas pelos fibroblastos sobreviventes. Simultaneamente, há proliferação de fibroblastos e células endoteliais para preenchimento dos defeitos tissulares (tecido de granulação) e de células epiteliais, células endoteliais e algumas células parenquimatosas, na membrana basal, para restauro da estrutura normal do tecido. Caso haja degradação das membranas basais pela lesão e o processo de cicatrização seja interrompido, a cicatrização completa é retardada, uma vez que uma nova membrana basal, alinhada e contígua à restante, deve ser depositada por células endoteliais. Em caso de retardo contínuo (infecção) ou impedimento (grande defeito tissular com perda de estroma e membrana basal) da cicatrização, pode haver extensa fibrose (cicatrizes hipertróficas) com disposição aleatória e/ou metaplasia das células epiteliais sobrejacentes.

As quatro fases da cicatrização de feridas são aplicáveis a todos os tecidos e sistemas orgânicos, mas cada sistema possui tipos celulares mesenquimatosos e parenquimatosos que influenciam o processo de cicatrização. A cicatrização óssea com formação de calos e a cicatrização cutânea com reepitelialização são bons exemplos da cicatrização e da especialização dos tipos celulares envolvidos (Caps. 16 e 17). De modo geral, o sucesso da cicatrização de feridas, especialmente na pele, é determinado pela ocorrência do processo por primeira ou segunda intenção. Em outros tecidos a cicatrização é similar. Em ossos, por exemplo, a cicatrização ideal ocorre em fragmentos que estão estabilizados e em aposição direta.

Cicatrização por primeira e segunda intenções

A cicatrização por primeira intenção na pele ocorre quando as bordas de um sítio são diretamente apostas e reunidas rapidamente (Fig. 3-35). As feridas que não apresentam tal aposição próxima e íntima passam pela *cicatrização por segunda intenção*. Nas feridas mais simples, assim como um corte ou incisão cutânea por um cirurgião, há hemorragia da vasculatura danificada e retração e constrição dos vasos sanguíneos. Na área ferida há deposição de fibrina, extravasamento de proteínas plasmáticas, formação de coágulo, agregação plaquetária e infiltração neutrofílica. A natureza do reparo depende de vários fatores, incluindo a proximidade das bordas de corte umas às outras, a presença ou não de corpos estranhos ou micro-organismos infecciosos e a capacidade geral de reparo apresentada pelo animal. Em condições ideais, assim nas cirurgias, a cicatrização por primeira intenção é desejada (Fig. 3-35). A cicatrização por primeira intenção é observada em feridas não sépticas, enquanto a cicatrização por segunda intenção ocorre em feridas contaminadas, com corpos estranhos ou bordas sem aposição. Caso o processo de cicatrização de feridas seja interrompido ou retardado é desviado apara a cicatrização por segunda intenção. A cicatrização por primeira e segunda intenções é também discutida no Capítulo 17.

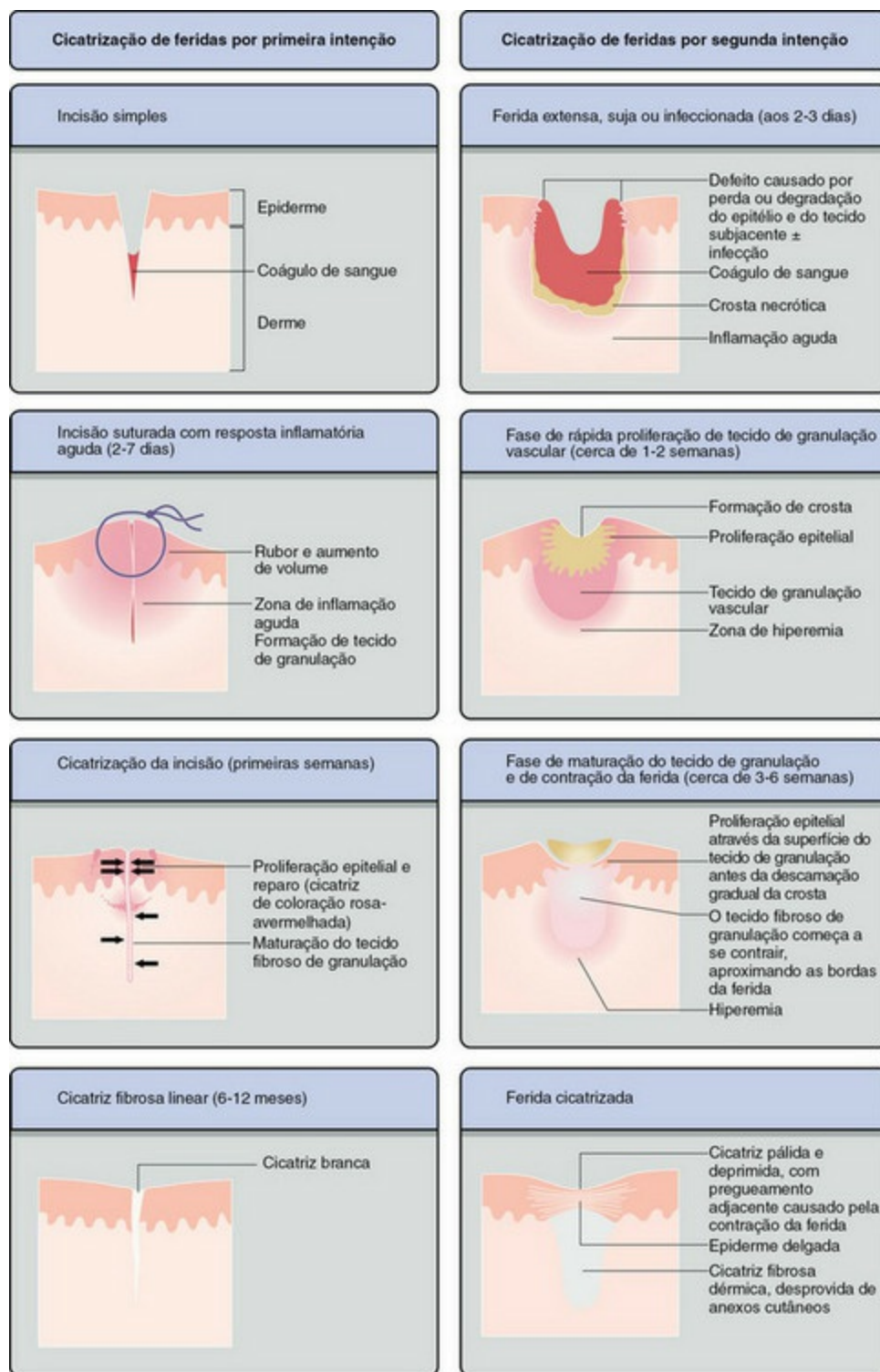



Fig. 3-35 Cicatrização de feridas.

Etapas da cicatrização de feridas por primeira intenção *(à esquerda)* e segunda intenção *(à direita)*. Note as grandes quantidades de tecido de granulação e a contração da ferida observadas na cicatrização por segunda intenção.

(De Young B, O'Dowd G, Stewart W: Wheater's basic pathology: a text, atlas and review of histopathology, ed 5, New York, 2010, Churchill Livingstone.)

Cicatrização por primeira intenção

A cicatrização por primeira intenção ocorre em dois a três dias na pele, caso as

bordas de corte de uma ferida não séptica sejam corretamente posicionadas por suturas ou bandagens. Durante esse tempo, a hemorragia, as proteínas plasmáticas e os *debris* celulares no interior da ferida são fagocitados e removidos por macrófagos, novos vasos sanguíneos brotam e crescem na lesão e a ECM é sintetizada, preenchendo a fenda entre as bordas teciduais. Com o passar do tempo (semanas) essa interconexão estável é substituída por fibras de colágeno que sofrem contínua maturação, dando à pele uma força tensora quase normal após a cicatrização. Ao mesmo tempo, células basais do epitélio espinocelular sofrem hiperplasia e recobrem o defeito em três a cinco dias. Esse tipo de reparo deixa pouco vestígio da ferida, à exceção de, talvez, uma discreta fibrose na derme superficial e perda de anexos (p. ex., folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas) no sítio da ferida. A força tensora é quase a mesma observada no tecido adjacente. A cicatrização por primeira intenção é o objetivo do cirurgião no reparo de sítios de incisão feitos durante a cirurgia.

Cicatrização por segunda intenção

A cicatrização por segunda intenção ocorre quando as bordas de corte da pele, por exemplo, não são suficientemente aproximadas (Fig. 3-35). Em tais feridas, o tecido conjuntivo é sintetizado e disposto de forma aleatória e o processo de cicatrização é pouco organizado; no entanto, o tecido conjuntivo fibroso preenche o defeito nas dermes superficial e profunda. Essa desorganização pode também retardar ou impedir a migração de células epiteliais que tentam recobrir a superfície da ferida e prejudicam a deposição ordenada de ECM na ferida. Além disso, o novo tecido conjuntivo fibroso não apresenta anexos (folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas). Em alguns casos, o tecido conjuntivo fibroso pode formar tecido de granulação (ver a seção a seguir), em que fibroblastos em proliferação são dispostos perpendicularmente a novos capilares e os eixos longos dos novos capilares são dispostos perpendicularmente à superfície da pele (Fig. 3-36). A força tensora do tecido de granulação é menor e as lesões podem ser laceradas. Assim, na cicatrização por segunda intenção o sítio pode permanecer ulcerado, não apresentar pelos e, em alguns casos, o tecido conjuntivo fibroso pode sofrer proliferação contínua e protruir da superfície cutânea como uma cicatriz hiperplásica.

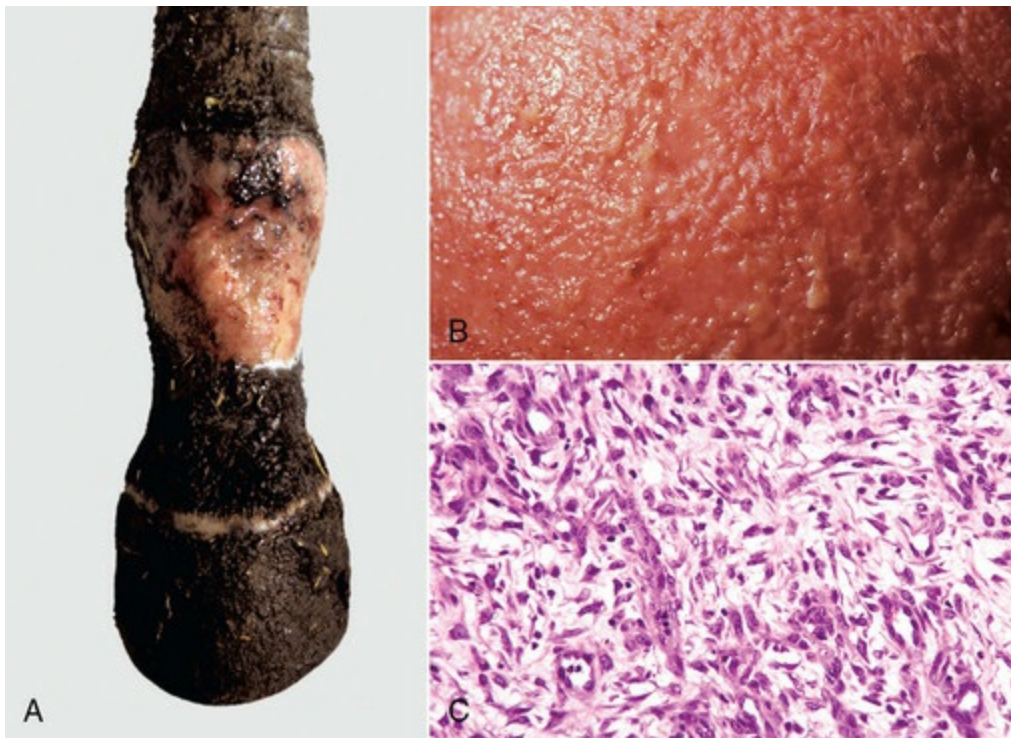



Fig. 3-36 Tecido de granulação, úlcera não cicatrizada, pele, membro distal, cavalo.

A, No leito da úlcera há extensa fibrose e tecido de granulação. **B,** Fotografia em pequeno aumento da superfície do tecido de granulação. Note os delgados nódulos ou "granulações" presentes na superfície, que originam o termo *tecido de granulação*. Esses nódulos são compostos por vasos sanguíneos recém-formados, matriz extracelular (ECM) e fibroblastos, com deposição de colágeno mínima ou ausente, e são a base para o reparo da ferida e o remodelamento por fibroplasia e reepitelialização. **C,** Fotomicrografia do tecido de granulação. Note como os novos fibroblastos são dispostos perpendicularmente aos vasos sanguíneos recém-formados em um rico leito de ECM *(espaços em branco)*.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Impedimentos à cicatrização de feridas

Além das alterações de ocorrência espontânea da cicatrização de feridas, assim como corpos estranhos, infecção e neoplasias, algumas outras condições podem impedir ou prejudicar esse processo, até mesmo a cicatrização por primeira intenção. Por exemplo, a deposição alterada de colágeno e proteínas da ECM pode ser observada na osteogênese imperfeita, dada a redução da produção de colágeno do tipo I. Da mesma maneira, a menor síntese, a ligação cruzada, a hidroxilação ou o processamento pós-tradução do colágeno pode retardar a cicatrização de feridas em indivíduos acometidos pela síndrome de Ehlers-Danlos. A hiperglicosilação de proteínas, que pode ocorrer no diabetes melito prolongado, pode alterar a vasculatura, levando à formação de úlceras diabéticas, e inibe a cicatrização de feridas.

Drogas quimioterápicas podem também impedir a proliferação celular e reduzir a

cicatrização. Diversos novos quimioterápicos são especificamente direcionados à proliferação endotelial, o que pode influenciar muito o processo de neovascularização tão vital ao reparo eficiente da ferida. Em seres humanos, cobaias e outras espécies que obtêm vitamina C da dieta, as deficiências dessa molécula podem provocar escorbuto, uma doença em que há diminuição da síntese de colágeno hidroxiprolina e má cicatrização de feridas. A desnutrição e a caquexia associadas ao câncer ou à grave perda de peso relacionada à quimioterapia podem prejudicar a síntese e a deposição de proteínas da ECM, devido ao equilíbrio energético negativo e à ausência de substratos de aminoácidos, normalmente sintetizados no fígado. Além disso, tais indivíduos, assim como vítimas de queimaduras graves, geralmente não apresentam níveis adequados de proteínas séricas como a albumina, o que diminui a pressão osmótica do plasma, prejudica a reabsorção de fluidos da ferida e aumenta o edema.

Expressão dos genes responsáveis pelo reparo da ferida

O reparo da ferida requer a ativação de genes nas células viáveis, como macrófagos, fibroblastos e células endoteliais adjacentes aos sítios de lesão tissular. Como já discutido, os macrófagos internalizam, por fagocitose, os *debris* celulares, "limpando" a área, e degradam a ECM. Junto com os fibroblastos, os macrófagos liberam fatores de crescimento que aumentam a proliferação de (1) células endoteliais, para neovascularização, (2) fibroblastos, para deposição de nova ECM, (3) miofibroblastos, para contração da ferida e (4) células parenquimatosas, para retorno da estrutura e da função normais do tecido acometido.

A expressão gênica pelas células da ferida é regulada, em grande parte, pelos níveis de oxigênio (Fig. 3-37; consulte também a Figura Web 3-22 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). No microambiente da ferida a tensão de oxigênio tende a ser menor, devido ao dano vascular. Nos tecidos normais os níveis de oxigênio são $>90\%$ da saturação do gás e há aumento da atividade de oxigenases dependentes de 2-oxoglutarato com ferro sem grupo heme (2-OG), que percebem os níveis de oxigênio e usam dioxigênio como os substratos. Dentre essas moléculas incluem-se proteína 1 com domínio prolil hidroxilase (PHD-1), PHD-2, PHD-3 e fator inibidor de HIF (FIH). Essas enzimas colocam um grupo hidroxila na prolina e na asparagina da HIF-1α. A HIF-1α hidroxilada é degradada pela via da ubiquitina quando os níveis de oxigênio são altos. No tecido hipóxico, no entanto, como em feridas, massas neoplásicas e áreas de inflamação, há menor atividade de PHD e FIH e, assim, menos hidroxilação de HIF-1α. A HIF-1α não hidroxilada se agrega à HIF-1β e induz a transcrição de elementos responsivos à hipóxia (HRE) no genoma.

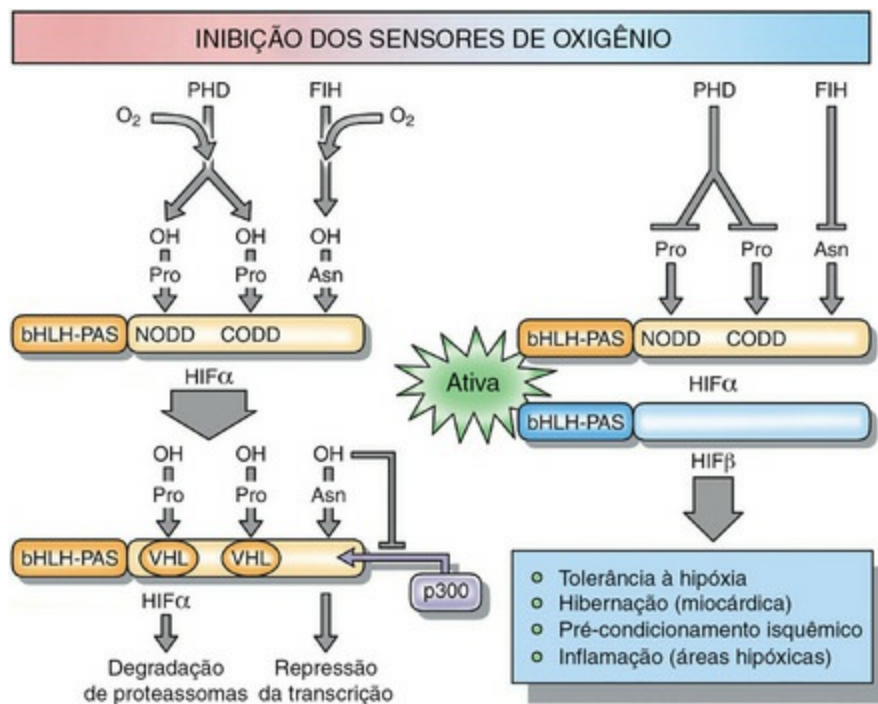



Fig. 3-37 Regulação da atividade transcripcional do fator indutível por hipóxia (HIF) por proteínas contendo domínios prolil hidroxilase (PHD) e pelo fator de inibição de HIF (FIH).

Na presença de oxigênio suficiente *(à esquerda)*, a proteína HIF-1α é hidroxilada por PHD e FIH, resultando em sua degradação. Em caso de insuficiência de oxigênio *(à direita)*, a proteína HIF-1α não é hidroxilada e forma um complexo ativo com HIF-1β, levando à transcrição de genes que contribuem na cicatrização de feridas e na angiogênese, incluindo a transcrição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

(Modificado de Fraisl P, Aragones J, Carmeliet P: Nat Rev Drug Discovery 8(2):139-151, 2009.)

Os HRE incluem genes de fatores de crescimento, incluindo VEGF, proteínas ligantes de ferro, reguladores da apoptose, eritropoiese, angiogênese, regulação do pH e do metabolismo de glicose e energia. O gene precoce de resposta ao crescimento 1 (EGR-1) é outro fator de transcrição ativado nas feridas que provoca a expressão de fatores de crescimento e citocinas. Assim, a atividade de HIF-1α e EGR-1 em doenças hipóxicas aumenta a transcrição celular que regula positivamente os genes de energia (transportadores de glicose, hexocinase 1 e 2, lactato desidrogenase, fosfofrutoquinase), da proliferação de fibroblastos e células endoteliais (TGF-β, VEGF) e sequestro de ferro (ceruloplasmina, receptor de transferrina). Esses genes promovem a sobrevida de células em doenças hipóxicas, aumentam a proliferação celular, especialmente de células reparadoras vitais (células endoteliais, fibroblastos), e retardam ou alteram a diferenciação de outras células (epiteliais ou parenquimatosas) até que a proliferação de fibroblastos e de células endoteliais seja bem estabelecida.

Degradação de componentes celulares e teciduais nas feridas

As feridas geralmente apresentam um centro composto por (1) células degeneradas e/ou necróticas, como células parenquimatosas, fibroblastos e células endoteliais, leucócitos infiltrados, como neutrófilos, plaquetas, linfócitos, mastócitos e macrófagos; (2) produtos inflamatórios (citocinas, eicosanoides, quimiocinas e seus respectivos receptores); (3) proteínas séricas (albumina, proteínas de fase aguda, sistema complemento); (4) proteínas de coagulação (fibrina); e (5) proteínas e substâncias da ECM. Muitas dessas células e moléculas precisam ser removidas antes do início da cicatrização. Células fagocitárias, como neutrófilos e macrófagos, são muito importantes no processo de limpeza por fagocitose de particulados e nas subsequentes degradação lisossomal e liberação de enzimas digestivas no tecido. Além disso, os macrófagos desempenham um importante papel na incorporação de células apoptóticas que se formam em resposta ao TNF-α ou outro estímulo inflamatório pró-apoptótico. A degradação da ECM pode ser especialmente difícil. No entanto, os macrófagos e os fibroblastos são importantes nesse processo, já que liberam metaloproteinases de matriz que degradam a ECM.

Degradação da Matriz Extracelular em Feridas

A ECM é composta por (1) proteínas e (2) o gel hidratado de proteoglicanas em que repousa. Cerca e interconecta as células do tecido conjuntivo, como fibroblastos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, mastócitos, macrófagos residentes, células dendríticas e célula parenquimatosas e/ou epiteliais próximas (consulte a Figura Web 3-23 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A ECM influencia o desenvolvimento celular, a polaridade (organização) e a função das células epiteliais (consulte a Figura Web 3-24 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Proteoglicanas solúveis e fragmentos de glicosaminoglicanas podem ativar receptores *Toll-like*, e as proteoglicanas e a hialuronana podem facilitar a adesão leucocitária. Além disso, a ECM se liga a citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento que são liberados durante sua degradação, sequestrando-as.

Na lesão tissular geralmente há destruição e degradação da ECM. Esse processo ocorre por meio de separação física ou laceração, diluição de proteínas plasmáticas, infiltração por células inflamatórias e degradação por enzimas, principalmente MMP (consulte a Figura Web 3-25 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Macrófagos, fibroblastos, mastócitos e muitos leucócitos produzem MMP (Tabela 3-11). Muitas MMP foram inicialmente nomeadas conforme o tipo de proteína da ECM que degradam (p. ex., colagenase), mas, uma vez que essas enzimas são agora conhecidas por não serem específicas a um dado substrato, foram reclassificadas de maneira numérica, de MMP-1 a MMP-20.

Tabela 3-11 Atividade, Regulação e Produção Celular de Metaloproteinases de Matriz (MMP)

Função: Degradação da membrana basal e das proteínas da matriz extracelular
Cofatores necessários: Zinco (Zn^{2+})
Regulação: Síntese celular, degradação de lisossomos e liberação de seu conteúdo e inibidores tissulares de metaloproteinases

Tipo de MMP	Tipo Celular
MMP 1, 2, 3, 11, 14	Fibroblastos
MMP 9, 12	Macrófagos
MMP 9	Neutrófilos
MMP 2, 3, 9	Células endoteliais
MMP 9	Pericitos
MMP 1, 3, 7, 9, 13	Algumas células neoplásicas

Por exemplo, a colagenase é a MMP-1, a gelatinase é a MMP-2, a estromelisina é a MMP-3 e a matrilisina é a MMP-7. As MMP degradam colágeno, gelatina, elastina, agrecana, versicana, proteoglicana, tenascina, laminina, fibronectina e outros componentes da ECM. O domínio enzimático da MMP contém três resíduos de histidina que formam um complexo com o zinco. Um domínio regulador é responsável pela latência e permite a ativação na presença de zinco. A atividade dessas enzimas é também regulada por inibidores tissulares de MMP (TIMP). A ADAM (uma disintegrina e metaloproteinase) é uma proteinase capaz de degradar moléculas da matriz como a catepsina G, o ativador tecidual de plasminogênio (tPA) e a uroquinase ativadora de plasminogênio (uPA) (consulte o Quadro Web 3-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Fragmentos de proteínas degradadas por MMP, tPA, uPA e outros processos são removidos da ferida por drenagem linfática e fagocitose por macrófagos e neutrófilos. As proteoglicanas são degradadas principalmente por enzimas lisossomais de macrófagos e neutrófilos, incluindo as hialuronidases, heparinases e galactosidases. Como já discutido, as enzimas de degradação da ECM também (1) liberam fatores de crescimento latentes e outras moléculas latentes ligadas à ECM, (2) inativam algumas moléculas presentes na região, (3) destroem membranas basais e (4) clivam moléculas de adesão intercelulares entre células epiteliais.

Ressíntese de matriz extracelular na cicatrização de feridas

Síntese de Colágeno e Proteínas da Matriz

Com o reparo da ferida, o corpo tenta restabelecer a ECM. As proteínas estruturais da ECM incluem vários tipos de colágenos, elastina e proteínas de adesão, como a fibronectina, a laminina, a versicana, a tenascina e a vitronectina. Os colágenos fibrilares (tipos I, II, III, V e XI) são estruturas em tripla hélice agregadas em fibrilas no espaço extracelular e cercadas por colágenos IX e XII, que interconectam as fibrilas umas às outras e à ECM. A maioria dos tecidos apresenta predominância de um tipo de colágeno. O colágeno de tipo I é encontrado em ossos, pele e tendões; o colágeno de tipo II, em cartilagens e no humor vítreo; o colágeno de tipo III, na pele, ao redor dos vasos e em feridas recentes; os colágenos de tipo V e VI, em tecidos intersticiais; o colágeno de tipo VI, próximo ao epitélio; o colágeno de tipo VIII, próximo às células endoteliais; e os colágenos de tipo X e XI, em cartilagens.

O colágeno de tipo IV é encontrado principalmente na lâmina basal, junto com a laminina, a entactina, uma proteoglicana de heparana sulfato e a perlecana. Por toda a ECM há moléculas de elastina que se distendem, encolhem e dão flexibilidade ao tecido. As fibras de colágeno, laminina, fibronectina, tenascina e outras proteínas se ligam às células do tecido conjuntivo pelo domínio extracelular das moléculas de integrina das células por meio de uma sequência específica de aminoácidos, a sequência RGDS. Por exemplo, a laminina se liga a $\alpha_2\beta_1$-integrinas das células endoteliais, alguns colágenos se ligam a $\alpha_6\beta_1$-integrinas de células epiteliais e a fibronectina e a vitronectina se ligam a $\alpha_5\beta_3$-integrinas. A porção intracelular das integrinas interage com o citoesqueleto celular (p. ex., o arranjo de actina) e liga, portanto, o meio extracelular com atividades celulares como crescimento, diferenciação, proliferação e senescência.

Produção de Colágeno por Fibroblastos

A deposição de colágeno em um sítio de reparo da ferida forma uma estrutura para o restabelecimento da ECM e do estroma (consulte a Figura Web 3-26 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os fibroblastos são induzidos por TGF-β e outras citocinas a sintetizar colágeno. Os ribossomos dos fibroblastos produzem aproximadamente 30 tipos de colágeno de cadeia αβ, compostos por segmentos repetitivos de glicina-x-y. Embora no interior do RER, os resíduos de pralina e lisina destas cadeias são hidrolisados, e este processo de hidroxilação requer vitamina C. As cadeias são, então, glicosiladas, dispostas em tripla hélice e por fim liberadas no espaço extracelular como procolágeno. As extremidades do procolágeno

são clivadas enzimaticamente, resultando na formação de fibrilas chamadas *tropocolágeno*. Ligações cruzadas entre fibrilas de colágeno ocorrem nos resíduos lisina e hidroxilisina, pela atividade da enzima lisil oxidase, e esse processo dá força tensora ao colágeno.

Síntese de Proteoglicanas

As proteoglicanas são produzidas por fibroblastos. Retêm água e são vitais à hidratação da ECM. As proteoglicanas apresentam um arcabouço proteico cercado por uma rede de cadeias de glicosaminoglicana (GAG) (consulte a Figura Web 3-27 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As GAG são cadeias polissacarídicas de carga negativa, altamente sulfatadas, e ligadas de forma covalente a resíduos de serina em um arcabouço proteico. A maioria das GAG contém altas concentrações de *N*-acetilglicosamina (consulte a Tabela Web 3-11 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As GAG são importantes apara a retenção de água apresentada pelas proteoglicanas, e, assim, pela hidratação do microambiente extracelular. Esta hidratação permite que os tecidos sejam flexíveis e elásticos.

Proteoglicanas de heparana sulfato, como sindecana, decorina e perlecana, cercam as células e a lâmina basal. A sindecana é uma proteína transmembrânica que pode se ligar a quimiocinas. Com a inflamação esta molécula pode estimular a liberação de quimiocina, que, então, induz a infiltração de leucócitos.

Fibroblastos e a base do mecanismo de fibrose

Os fibroblastos se alinham nos planos de estresse tecidual durante o desenvolvimento (linhas de Langer ou de tensão). Em quadrúpedes, essas linhas tendem a ser dorsoventrais no tórax e no abdômen (plano axial) e paralelas aos eixos longos dos membros (plano apendicular). Incisões cirúrgicas pelas linhas de Langer se estendem entre bandas de tecido conjuntivo fibroso, sem transectá-las, e tendem a puxar as margens das incisões cirúrgicas da pele. Tais incisões reduzem o grau de formação de cicatrizes pós-cirúrgicas.

Os fibroblastos de gatos parecem ser especialmente responsivos à lesão e à inflamação. Na verdade, a lesão de fibroblastos foi associada a sua transformação neoplásica nesses animais. Por exemplo, a ruptura traumática da lente ocular pode provocar inflamação intraocular e proliferação de fibroblastos e, em alguns casos, fibrossarcomas. Além disso, a proliferação de fibroblastos e o desenvolvimento de fibrossarcomas são comuns em gatos em locais de vacinação.

A princípio, durante as fases de hemostasia e inflamação da cicatrização, a fibrina e as proteínas séricas formam uma estrutura gelatinosa para a migração de fibroblastos e células endoteliais até a ferida, para formação do tecido de granulação. Simultaneamente, leucócitos e outras células, como fibroblastos e células endoteliais, são estimulados por HIF-α e fator de crescimento epidérmico (EGF) para sintetizar e liberar diversos fatores de crescimento que levam à proliferação e migração de fibroblastos. Dentre estes, incluem-se FGF-1 e FGF-2, PDGF, EGF e TGF-β 1, 2 e 3. FGF, PDGF, IL-13 e TGF-β que induzem a produção de colágeno pelos fibroblastos, enquanto FGF, VEGF, TGF-β, angiopoietina e triptase de mastócitos estimulam a proliferação e migração de células endoteliais, que produzem a membrana basal para formação de novos capilares (consulte a Figura Web 3-28 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Com o passar do tempo, o tecido conjuntivo provisório recém-formado é remodelado em uma matriz mais madura. Em todo o processo, o papel do TGF-β na atividade de fibroblastos e na deposição de colágeno é essencial, uma vez que esta citocina é produzida por plaquetas e macrófagos e induz a quimiotaxia de neutrófilo, a migração e a proliferação de fibroblastos e a esíntese de colágeno e proteínas da ECM. O TGF-β se liga ao receptor II de TGF-β (TGF-βRII), que se dimeriza com o TGF-βRI. Esses receptores, então, fosforilam R-SMAD e Co-SMAD, superando a inibição de SMAD 7. Esse processo de sinalização induz a atividade de fibroblastos, e a regulação da sinalização pode ser usada como estratégia terapêutica no controle de cicatriz ou fibrose (consulte a Figura Web 3-29 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Além da produção de colágeno, os fibroblastos podem migrar em certo grau, e este processo é mediado por moléculas de adesão que se ligam à ECM. Esse é um evento complicado, em que a adesão é essencial à migração celular e à ancoragem das proteínas extracelulares. Durante o reparo da ferida, fibroblastos em proliferação geralmente se alinham paralelos às linhas de estresse.

Morfologia do tecido de granulação e do tecido conjuntivo fibroso

Tecido de Granulação

Algumas lesões desenvolvem um tipo distinto de disposição de fibras de tecido conjuntivo, fibroblastos e vasos sanguíneos, chamado *tecido de granulação*. O tecido de granulação é o tecido conjuntivo exposto que se forma no interior da cicatrização. É vermelho e hemorrágico e sangra facilmente quando traumatizado, dada a fragilidade dos capilares recém-formados (Fig. 3-36). É especialmente comum em

equinos. Quando observado com lupa, a superfície do tecido de granulação tem aparência granular e, assim, surgiu o termo tecido de granulação. No tecido de granulação os fibroblastos e as fibras de tecido conjuntivo crescem paralelos à superfície da ferida e são dispostos perpendicularmente aos capilares em proliferação. Comumente, os vasos sanguíneos que penetram o tecido se distribuem com espaçamento homogêneo. Tecido de granulação em excesso pode levar a um tipo de cicatriz hipertrófica chamada "carne esponjosa". Em gatos, a fasciotomia e a excisão da fáscia induzem a formação de tecido de granulação em feridas cutâneas e podem ser eficazes, aumentando o fechamento de feridas secundárias.

Cicatrizes Hipertróficas

Cicatrizes hipertróficas ocorrem como resultado da proliferação exuberante de fibroblastos e colágeno em feridas que não cicatrizam adequadamente. O melhor exemplo desta condição é a ferida cutânea do membro distal de equinos, conhecido como "carne esponjosa", em que o tecido conjuntivo em proliferação forma uma grande massa que não pode ser recoberta por epitélio (Fig. 3-38). Não se sabe por que esta lesão é mais comum em equinos; no entanto, a epiderme desses animais geralmente apresenta elasticidade limitada.

Fig. 3-38 Tecido de granulação exuberante (carne esponjosa), úlcera crônica, pele, membro posterior distal, cavalo.

Note a grande proliferação do tecido fibroso na porção inferior do membro posterior esquerdo. De modo geral, não há epitélio superficial.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Queloide é um tipo de deposição excessiva de tecido conjuntivo que ocorre em humanos; apresenta uma incidência de 5 a 16% após traumas na pele em populações

de alto risco, como negros, hispânicos e asiáticos. Os cuidados clínicos com cicatrizes hipertróficas, tecido de granulação exuberante e queloides podem ser difíceis, mas incluem corticoidoterapia intralesional, compressão, bandagens oclusivas, terapia com multipulsos de *laser*, criocirurgia, excisão cirúrgica, radiação, quimioterapia com fluorouracil, silicone tópico, interferons e outras drogas, como imiquimod (indutor de TNF).

Tecido Conjuntivo Fibroso

O tecido conjuntivo fibroso é um denso acúmulo de fibroblastos e colágeno formado no interior de uma ferida. Suas características histológicas dependem da gravidade e da duração da ferida. O tecido conjuntivo fibroso contém número variável de fibroblastos e colágeno junto às células inflamatórias (Fig. 3-39). Nas feridas recentes o colágeno pode ser muito imaturo e edematoso, com diversas células inflamatórias e talvez neutrófilos. Com o tempo, o tecido conjuntivo fibroso amadurece e se torna denso devido ao colágeno, com poucas células inflamatórias. Uma vez formado e amadurecido, o tecido conjuntivo fibroso geralmente persiste por anos, muitas vezes pela vida inteira.

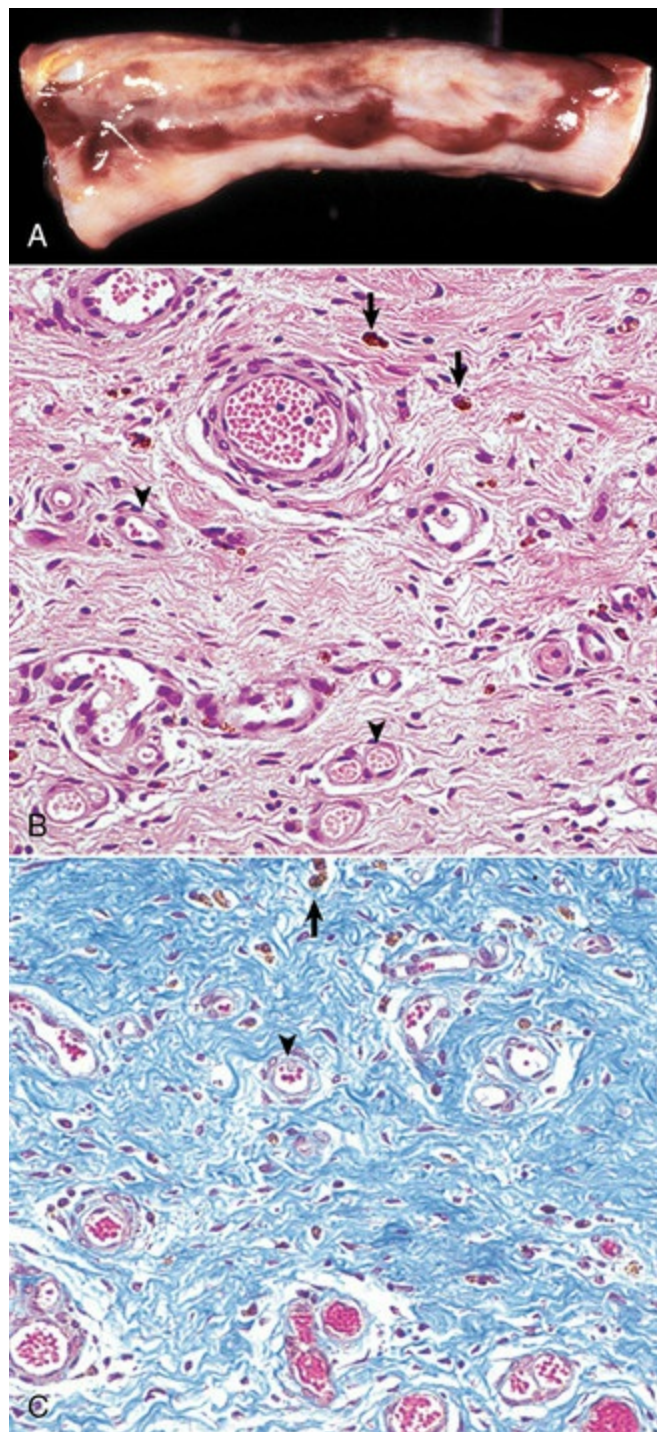



Fig. 3-39 Tecido conjuntivo fibroso.

A, Hemomelasma do íleo, íleo, superfície serosa antimesentérica, cavalo. Esta lesão tem aproximadamente 1 a 2 semanas. A lesão induzida por *Strongylus edentatus* na vasculatura da serosa resulta em hemorragia, seguida pela cicatrização da ferida. Note as áreas elevadas de fibrose *(áreas elevadas de coloração cinza-esbranquiçada),* a presença de hemossiderose *(áreas amarelo-amarronzadas)* e a hemorragia *(áreas vermelho-amarronzadas).* **B,** Resposta cicatricial no hemomelasma. Note os abundantes capilares recém-formados *(pontas de seta)* e o tecido conjuntivo fibroso entremeado *(bandas de fibras vermelhas).* Esta resposta cicatricial é a etapa seguinte à fase do tecido de granulação, demonstrada na Figura 3-35. A hemossiderina *(setas)* é observada no tecido conjuntivo e é indicativa da ocorrência prévia de hemorragia na lesão (semanas). Coloração H&E. **C,** Tecido conjuntivo fibroso na resposta cicatricial. O colágeno é facilmente observado no tecido conjuntivo fibroso por meio da coloração tricrômica *(fibras coradas em azul).* Coloração tricrômica de Masson.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Contração da ferida

A Reação Cirrótica

Em graves queimaduras térmicas/químicas ou extensas abrasões de uma grande área da pele, o processo de cicatrização e a formação de tecido conjuntivo passam a ser longos. Com o tempo, essas áreas de tecido conjuntivo se contraem e tensionam a pele normal adjacente, resultando em uma reação cirrótica que pode imobilizar a área e talvez os membros, sendo associada à dor e à deformação. A contração de tais feridas é mediada principalmente por miofibroblastos.

Da mesma maneira, no interior das áreas de necrose e/ou inflamação no fígado, pulmão, baço e rim a fibrose excessiva de áreas parenquimatosas pode resultar na formação de tratos de tecido conjuntivo entre a área de cicatrização e o tecido conjuntivo capsular e intersticial. Quando esse novo tecido conjuntivo se contrai, durante o processo de cicatrização, macroscopicamente há endentação local da superfície do órgão, como ocorre com os infartos corticais renais crônicos. A contração de tais feridas é novamente mediada principalmente por miofibroblastos.

Miofibroblastos

Os miofibroblastos são fibroblastos especializados com atividade contrátil. Essas células se formam no interior de feridas na resposta ao estresse tecidual e à secreção de TGF-β por plaquetas e macrófagos com o desenvolvimento da ferida; seu número aumenta com o tempo e a severidade do processo. Sua função é contrair a ferida e, assim, aproximar o tecido lesionado separado por edema e inflamação. Fisiologicamente, os miofibroblastos também são encontrados em tecidos com contratibilidade, como a submucosa uterina, os vilos intestinais, o estroma testicular, os ovários, os ligamentos periodontais, o estroma ósseo, os capilares e os pericitos.

Miofibroblastos possuem fibras responsivas ao estresse, actina e miosina, junções comunicantes e fibronexo. O fibronexo é uma região da membrana plasmática rica em integrinas que funciona como mecanotransdutor. O fibronexo interconecta fibras intracelulares de actina com proteínas como a fibronectina. Tal conexão gera um ponto de ancoramento durante a contração do miofibroblasto. Fibroblastos, por outro lado, não apresentam fibronexo nem miofilamentos. A polimerização de actina e a contração de miofibroblastos é estimulada por Rho GTPases. A sinalização por Rho capaz de induzir contratilidade em miofibroblastos resulta na contração contínua de filamentos em miofibroblastos. A contração contínua de miofibroblastos difere

daquela periódica que ocorre em células musculares lisas. Sua contração deixa locais de injúria mais densos e frequentemente auxilia o reparo tecidual. No entanto, o excesso de contração, como nas queimaduras graves, causa perda de mobilidade em articulações próximas, forçando o paciente a passar por várias sessões de fisioterapia para manter a extensão do movimento para determinado membro associado à articulação acometida.

Angiogênese no reparo da ferida

A angiogênese é a formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. É um processo essencial a todos os organismos que possuem sistema cardiovascular e envolve uma série de etapas, como ilustrado na Figura 3-40, para a formação de novos capilares, incluindo as seguintes:

- Proteólise da ECM e da membrana basal de vasos parentais nas margens da ferida, com formação de um novo botão capilar e início da migração celular
- Migração de células endoteliais imaturas
- Proliferação de células endoteliais, formando sólidos “tubos endoteliais”
- Maturação dos tubos endoteliais em novos capilares, com formação de lúmen
- Formação de células pedunculadas (células endoteliais proliferativas que revestem os vasos em desenvolvimento) e células distais na extremidade dos botões vasculares
- Adesão da célula endotelial a células adjacentes e à lâmina basal e expressão de receptores/ligantes responsáveis pela cascata de adesão leucocitária na superfície luminal das células endoteliais
- Recrutamento de pericitos e células da musculatura lisa para diferenciação final do vaso recém-formado

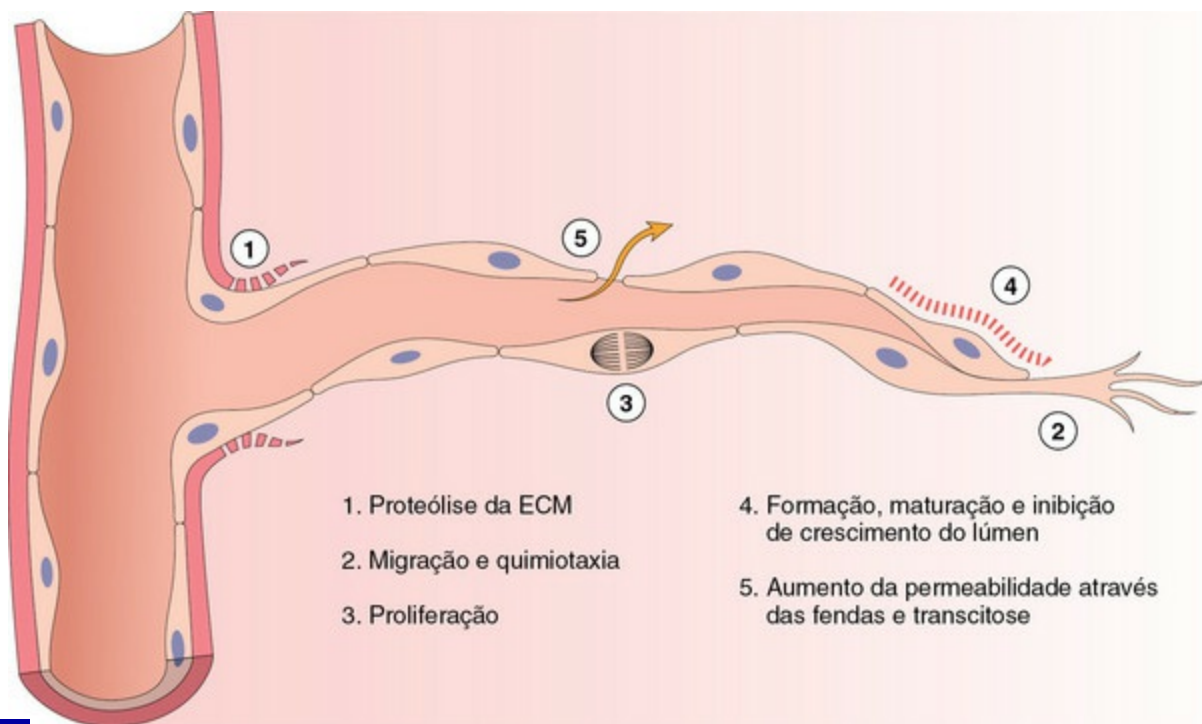



Fig. 3-40 Etapas no processo de angiogênese.
Matriz extracelular (ECM).

(Modificado de Motamed K, Sage EH: Rim Int 51:1383, 1997.)

Esse processo ocorre após a cicatrização da ferida, já que novos vasos são necessários ao suprimento da lesão com oxigênio, à remoção de dióxido de carbono e outros produtos de degradação, à drenagem do excesso fluido e à formação de uma via vascular para as células e as células-tronco na ferida. O mesmo benefício é aproveitado por tumores primários e células metastáticas para crescer e se dispersar pelo corpo.

Início da Proliferação de Células Endoteliais

Fatores de Crescimento das Células Endoteliais

A formação de novos vasos sanguíneos em áreas de reparação começa com a proliferação de brotos endoteliais provenientes de vasos sanguíneos viáveis no tecido adjacente à lesão ou a partir de precursores de células endoteliais (EPCs) provenientes da medula óssea (Fig. 3-41). Tais brotos crescem adentrando a lesão em reparação, formando estruturas tubulares vasculares alongadas, interconectando-se e vascularizando a área lesada, eventualmente diferenciando-se em vasos maduros. Inicialmente, o brotamento e a migração dos vasos são induzidos por influência autócrina por HIF-α e EGF (ver a Seção Expressão de Genes Responsáveis pelo Reparo da Ferida), os quais aumentam a expressão de genes que facilitam a sobrevivência das células em condição de hipóxia.

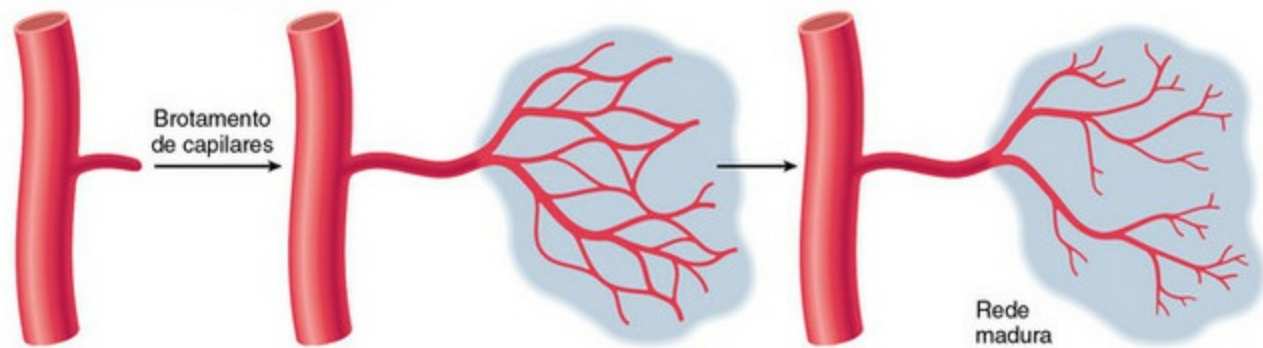



Fig. 3-41 Angiogênese por mobilização de precursores de células endoteliais (EPC).

A, Medula óssea. As EPC são mobilizadas da medula óssea e podem migrar até o sítio da lesão. Os mecanismos de *homing* ainda não foram definidos. Nesses sítios, as EPC se diferenciam e formam uma rede madura, unindo-se aos vasos existentes. **B,** Vasos preexistentes (crescimento capilar). Na angiogênese dos vasos preexistentes, as células endoteliais desses vasos passam a ser móveis e se proliferam, formando brotos capilares. Independentemente do mecanismo desencadeador, a maturação (estabilização) do vaso envolve o recrutamento de pericitos e células da musculatura lisa à camada periendotelial.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Concomitantemente, fatores de crescimento como PDGF, FGF, VEGF-A, angiogeninas e efrinas liberados por macrófagos, células endoteliais e fibroblastos se ligam aos receptores nas células endoteliais e induzem a formação de vasos (Fig. 3-42). VEGF A e suas várias isoformas estimulam as etapas iniciais da proliferação endotelial por meio da ligação ao VEGF-R2 nas células endoteliais. Os efeitos proliferativos de VEGF são regulados pelo receptor Notch e seus ligantes. VEGF aumenta a expressão de DII4, um ligante expresso pelas células endoteliais líderes (que migram na frente) que liga em Notch expresso nas células endoteliais seguidoras. A ligação de DII4 em Notch nas seguidoras leva à síntese de VEGF-R e sua proliferação. Os estágios subsequentes de proliferação endotelial envolvem angiopoietina 1 e seu receptor (Tie2), levando à estabilização do vaso pelo recrutamento de pericitos e células musculares lisas, bem como pela deposição de proteínas da ECM. A estabilização vascular é impulsionada ainda mais por PDGF e

TGF-β. Trabalhos recentes mostraram que microRNAs, como microRNA-92a (MiR-92a), controlam a angiogenêse em camundongos. MiR-92a influencia mRNAs com função proangiogênica, ligando-se a estes e reduzindo sua atividade.

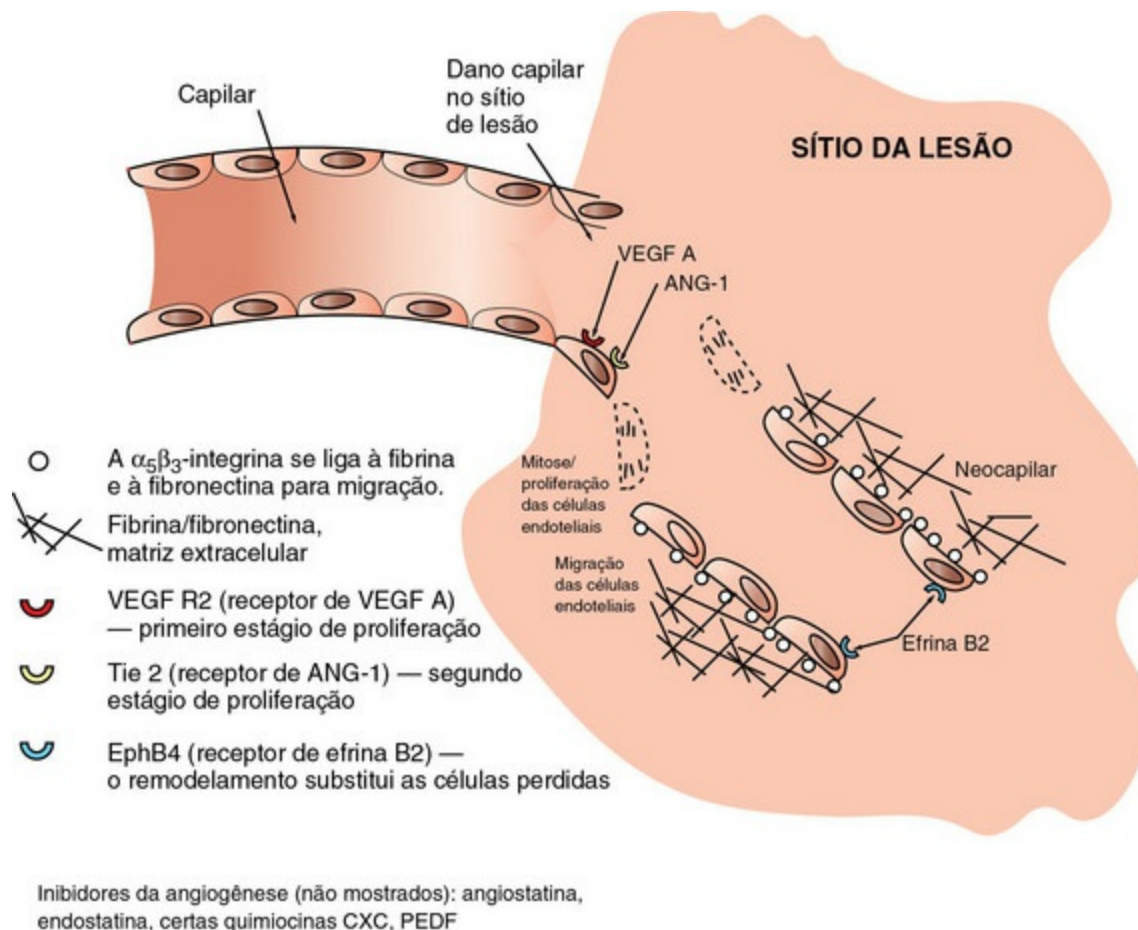



Fig. 3-42 Mecanismos moleculares da angiogênese.

Fatores de crescimento, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) e a angiopoietina (ANG-1), se ligam a receptores em células endoteliais, induzindo sua proliferação e migração. A migração é mediada por $\alpha 5\beta 3$-integrinas expressas por células endoteliais, que se ligam a moléculas como a fibrina e a fibronectina. Fatores como efrina B2 se ligam a receptores EphB4 presentes nas células endoteliais e medeiam o remodelamento vascular.

(Redesenhado de Dr. M.R. Ackermann, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)

A Migração de Células Endoteliais é Mediada por Integrinas

Células endoteliais de vasos recém-formados e fibroblastos migram para a lesão e se ligam a fibrinogênio e proteínas plasmáticas, bem como às moléculas da ECM recém-depositadas, como heperana sulfato, sulfato de condroitina, colágeno do tipo III, laminina, vitronectina e fibronectina. Tal aderência é mediada por moléculas de adesão expressas pelo endotélio que acaba de migrar e fibroblastos. As moléculas de adesão relevantes incluem $\alpha 5$ e $\beta 3$ integrinas, que se ligam a fibrina e fibronectina. É curioso que para o reparo tecidual o aumento da angiogênese seja crucial; no

entanto, nas neoplasias a inibição da angiogênese e, portanto, do crescimento tumoral tem potencial benefício terapêutico.

Remodelamento Vascular

Após a formação dos vasos sanguíneos, eles são dispostos de forma aleatória e precisam ser remodelados para amadurecer. Com o remodelamento, as células endoteliais produzem uma membrana basal madura. Além disso, pode haver recrutamento de células da musculatura lisa e pericitos para o interior da parede, e fibroblastos podem formar fibras adventícias dependendo de o vaso vir a ser um capilar, artéria, veia ou vaso linfático. Outros fatores de crescimento e receptores envolvidos no remodelamento vascular incluem a angiopoietina 2, que também se liga a Tie2, e a efrina B2 e seu receptor, EphB4. A proliferação de células endoteliais linfáticas é mediada principalmente por VEGF-C e seu receptor, VEGF-R3, assim como pela expressão do gene prox 1.

Reguladores/Inibidores do Crescimento de Células Endoteliais

Os inibidores da angiogênese são produzidos por células endoteliais, macrófagos e fibroblastos. Esses inibidores equilibram as respostas cicatriciais proliferativas da angiogênese e impedem a proliferação excessiva de células endoteliais. Esses inibidores incluem a angiostatina, a endostatina, a trombospondina e quimiocinas CXC especializadas (que não apresentam o motivo ELR). Além disso, certas isoformas de VEGF podem se ligar a receptores e reduzir a sinalização e a atividade mediada por esta molécula. Tais inibidores da angiogênese estão sendo intensamente estudados por seu potencial quimioterápico contra certos tipos de câncer e a vascularização exuberante que pode ocorrer na retina, por exemplo. O Avastin® (bevacizumab, Genetech, Inc., San Francisco) é um inibidor de VEGF e pode reduzir a vascularização em tumores e na retina.

Epitelialização no reparo da ferida

A epitelialização (reepitelialização) é o processo pelo qual a pele e as membranas mucosas substituem células epiteliais superficiais danificadas ou perdidas pela injúria. As células epiteliais da borda de uma ferida proliferam quase imediatamente após a lesão, recobrindo a área desnuda. Em condições normais, este processo é rápido e a cicatrização por primeira intenção ocorre em três a cinco dias. Durante o reparo da ferida, queratinócitos e células epiteliais da mucosa devem se mover lateralmente através da superfície, para preencher os espaços vazios. Antes deste movimento lateral as células epiteliais devem desmontar suas conexões à membrana basal subjacente e seus complexos juncionais com as células vizinhas. Estas células

devem também expressar receptores de superfície que permitam a movimentação sobre a ECM da superfície da ferida.

A Presença de Membranas Basais Intactas Aumenta a Reepitelialização

A presença ou a rápida deposição da membrana basal na ferida facilita muito a proliferação de células epiteliais viáveis nas margens da lesão. A perda de enterócitos que recobrem a superfície dos vilos intestinais ou as células tubulares renais que revestem os túbulos convolutos proximais, por exemplo, provoca uma resposta imediata, em que as células epiteliais normais adjacentes se estendem sobre a membrana basal desnuda e recobrem a área, se necessário se alongando. Ao mesmo tempo, há proliferação (mitose) de células epiteliais adjacentes viáveis, que migram pela membrana basal e recobrem a superfície desnuda, repondo as células perdidas. Sem uma membrana basal as células proliferativas não têm uma via clara de migração. As células imaturas podem permanecer no sítio de proliferação e se fundir, formando assim células sinciciais, como pode ser observado na lesão tubular renal e na falha de migração do epitélio tubular. Da mesma maneira, células da musculatura esquelética e axônios transeccionados regeneram dentro de um tubo cercado por lâmina basal e endoneuro. Componentes da membrana basal, incluindo laminina, colágeno de tipo III e proteoglicanas, formam um substrato para ligação de células epiteliais e outras à membrana basal, via integrinas, que proliferam e migram pela superfície da membrana.

Início da Proliferação Celular no Epitélio

Os fatores de crescimento são vitais à proliferação de queratinócitos, epitélio mucoso, células tubulares renais e outras células parenquimatosas epiteliais. Na pele e outros epitélios, por exemplo, o fator de crescimento de queratinócitos (KGF) e o EGF se ligam a receptores em células epiteliais e induzem a transdução de sinal, que ativa MAPK e induz as células que estão na fase não proliferativa G_0 a entrar no ciclo celular e proliferar (Cap. 6). O fator de crescimento de hepatócitos (HGF) induz a proliferação de hepatócitos, e o fator de crescimento de nervos (NGF) aumenta o crescimento de fibras nervosas. A proliferação celular é regulada por (1) quantidade de fator de crescimento produzida; (2) nível de expressão do receptor do fator de crescimento; (3) presença de sinais inibidores de outros fatores de crescimento; (4) microambiente, incluindo a disponibilidade de oxigênio e nutrientes; e (5) ligação da integrina a uma membrana basal estabelecida. Embora o TGF-β induza proliferação de fibroblastos e a deposição de colágeno, inibe a proliferação de células epiteliais em muitos órgãos parenquimatosos.

Diferenciação do Epitélio

Após o preenchimento da fenda no epitélio de um tecido ou órgão pelas células epiteliais, a diferenciação celular é necessária ao retorno do tecido ou órgão à função normal. O FGF-10 é um importante iniciador do reparo da ferida na pele e no epitélio pulmonar. O FGF-10 se liga a FGF-RIII que, através de BMP4 e *sonic hedgehog* (uma proteína de sinalização do padrão de desenvolvimento) aumenta a expressão de vários fatores de transcrição, incluindo GATA-6, fator de transcrição tireoidiano 1 (TTF-1), fator nuclear de hepatócitos β (HNF-β) e fator homólogo de hepatócitos 4 (HFH-4). Cada um desses fatores de transcrição aumenta a expressão de genes que regulam uma função específica de uma dada célula (consulte a Figura Web 3-30 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). No pulmão, por exemplo, TTF-1 induz a produção das proteínas surfactantes A, B e C e HFH-4 estimula a formação de cílios. A atividade desses fatores de transcrição é reduzida na presença de NF capa B, um importante mediador da inflamação. Assim, a inflamação concomitante pode prejudicar a diferenciação de células epiteliais e parenquimatosas e, assim, inibe ou retarda a reepitelialização.

Metaplasia no Reparo de Feridas

Algumas feridas não cicatrizam adequadamente e podem se transformar em cicatrizes hipertróficas, que prejudicam o crescimento de células epiteliais e parenquimatosas. Tais feridas podem permanecer ulceradas ou estar localizadas em órgãos parenquimatosos; o sítio lesionado pode ser substituído por fibroblastos e células inflamatórias, ao invés de células parenquimatosas. De qualquer forma, células-tronco epiteliais e células parenquimatosas podem continuar a tentar recobrir ou preencher o defeito. Com o tempo, essas células podem se converter em outro tipo celular ou tecidual. As regiões do pulmão constantemente expostas à fumaça, por exemplo, podem passar a apresentar epitélio espinocelular estratificado ao invés de epitélio pseudoestratificado, e a porção inferior do esôfago continuamente exposta à acidez gástrica pode sofrer metaplasia para células espinocelulares. A metaplasia óssea e cartilaginosa pode ocorrer em feridas persistentes. De modo geral, as células que sofrem metaplasia apresentam (1) maior expressão de um conjunto alterado de fatores de transcrição e/ou (2) menor expressão de fatores de transcrição geralmente ativos no tecido acometido. O resultado é a conversão do fenótipo celular em um novo fenótipo. De modo geral, após a remoção do estímulo incitante as células voltam a apresentar o fenótipo original.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Capítulo 4

Mecanismos das Infecções Microbianas

James F. Zachary

O objetivo deste capítulo é introduzir as bases mecânicas das importantes etapas envolvidas no entendimento da patogênese das doenças infecciosas. Não há intenção de discutir todas as doenças de maneira enciclopédica, e nem todas as sutis distinções entre cepas, gêneros ou famílias de microrganismos serão mencionadas. Uma vez que os fundamentos de algumas doenças veterinárias são limitados, algumas seções deste capítulo são baseadas em (1) extrapolações de sistemas experimentais conhecidos, (2) mecanismos de lesão estabelecidos e discutidos nos capítulos de patologia básica deste livro e (3) suposições ancoradas nas características das lesões macroscópicas e microscópicas associadas a cada doença. Neste capítulo, assume-se que os alunos conheceram certas doenças infecciosas durante as disciplinas de microbiologia, virologia, micologia e parasitologia e os mecanismos de defesa inata e adaptativa no curso de imunologia. Os assuntos apresentados neste capítulo se alteram rapidamente, muitas vezes de maneira diária, dadas as novas descobertas; ainda assim, foi feito o possível para garantir que o material apresentado é atual. No entanto, as novas descobertas que ocorreram entre a redação deste capítulo e a publicação deste livro podem não ter sido incluídas. Embora se tenha tomado todas as precauções para minimizar possíveis erros, este capítulo é uma tentativa de mesclar as informações de diversas disciplinas, o que frequentemente gera conclusões conflitantes e/ou a utilização de terminologias e interpretações diferentes de como as células e os tecidos respondem à lesão. Erros de interpretação, embora inadvertidos, podem ter ocorrido.

Este capítulo também discute e ilustra alguns "microrganismos especialmente perigosos e contagiosos", já que as doenças provocadas por estes patógenos podem ter impactos desastrosos na saúde e na produção de animais de consumo humano e nas economias dos países afetados. A localização neste livro das discussões acerca das doenças consideradas pelo United States Department of Agriculture (USDA)/Animal and Plant Health Inspection Service (APHIS) e pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) como "Doenças Animais Estrangeiras" ou "Doenças de Notificação

Compulsória” é listada na Tabela 4-1.

Tabela 4-1 Localização, neste Livro, de Informações acerca de Microrganismos Especialmente Perigosos e Contagiosos

Distúrbios de	Capítulos
EQUINOS	
Peste equina africana	4, 9 e 10
Carbúnculo hemático	4, 7, 9 e 10
Mormo	4, 9 e 10
RUMINANTES (BOVINOS, OVINOS, CAPRINOS)	
Carbúnculo hemático	4, 7, 9 e 10
Brucelose	4, 18 e 19
Pleuropneumonia contagiosa bovina	4 e 9
Febre aftosa	4, 7 e 17
Rinderpest (Peste bovina)	4 e 7
Varíola ovina e caprina	4 e 17
SUÍNOS	
Peste suína africana	4 e 10
Carbúnculo hemático	4, 7, 9 e 10
Brucelose	4, 18 e 19
Peste suína clássica	4 e 10
Febre aftosa	4, 7 e 17

Sinopse

Os microrganismos infecciosos, como bactérias, vírus, fungos, protozoários e príons, provocam muitas doenças comuns na prática da medicina veterinária. Por conveniência, este capítulo discute cada doença por meio da abordagem de sistemas de órgãos, sob os títulos: Doenças Bacterianas, Doenças Virais, Doenças Fúngicas,

Doenças Protozoóticas e Doenças Priônicas. Os alunos são aconselhados a primeiro ler (1) o início deste capítulo, onde são discutidas e ilustradas as informações introdutórias acerca dos mecanismos de doença e (2) o início das seções acerca das doenças bacterianas e virais que discutem e ilustram as informações introdutórias sobre as sequências cronológicas dos eventos que ocorrem durante os processos nosológicos. Estes materiais contextualizam o entendimento de cada doença animal.

Os microrganismos infecciosos provocam eventos em sequências cronológicas, devido à regulação por fatores de virulência, na infecção de células-alvo únicas a sistemas de órgãos específicos, provocando doenças (Fig. 4-1). Mais comumente, os patógenos entram no corpo através de ingestão, inalação ou penetração cutânea e interagem com a mucosa ou a pele. Se sua célula-alvo não está na mucosa ou na pele, os microrganismos podem atingir linfonodos submucosos e subcutâneos, como as tonsilas ou as placas de Peyer, e, então, linfonodos regionais, de onde se disseminam sistemicamente, através do sistema circulatório e/ou do sistema linfático, aos demais sistemas de órgãos. Os patógenos frequentemente infectam macrófagos, linfócitos e/ou células dendríticas, usando estas populações celulares em sua disseminação, através do tráfego leucocitário, às células-alvo dos sistemas de órgãos, durante sua migração como parte de suas atividades normais de vigilância imunológica. A especificidade celular e tecidual é baseada em interações entre ligantes e receptores, em que proteínas (ligantes) expressas na superfície de microrganismos infecciosos se ligam a receptores presentes nas membranas das células-alvo do hospedeiro, ao muco associado a estas células, à matriz extracelular (MEC) vascularizada abaixo destas células ou aos macrófagos, linfócitos e células dendríticas que as sustentam. Após a ligação a estes receptores, a sequência de eventos facilitados por fatores de virulência é iniciada, levando à colonização da superfície destas células ou à sua invasão, por fagocitose ou endocitose. Os microrganismos, então, passam a controlar os sistemas metabólicos normais destas células, usando-os em sua replicação e disseminação a outros sistemas de órgãos. O resultado deste processo geralmente é a disfunção e/ou morte celular e, assim, a doença clínica.

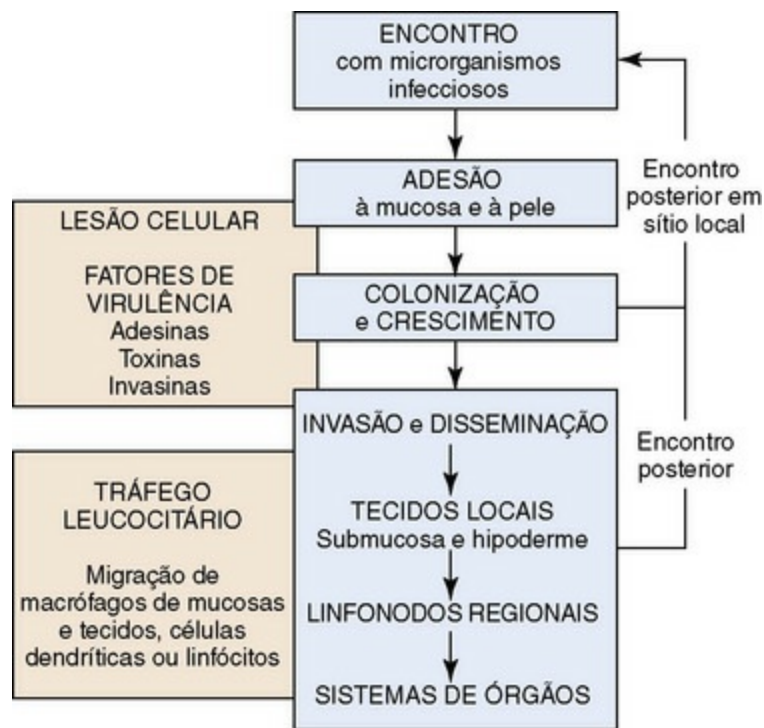



Fig. 4-1 Sequência de eventos das infecções.

A sequência cronológica dos eventos usados por microrganismos infecciosos para colonização e invasão da mucosa e da pele, sua disseminação pelos tecidos locais e regionais e sistêmica aos sistemas de órgãos, provocando doenças.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Portas de entrada

À exceção do contato com animais carreadores, a sequência cronológica de eventos que levam à doença provocada por microrganismos infecciosos não é de eventos aleatórios. A aproximação de animais suscetíveis àqueles infectados faz com que os microrganismos infecciosos possam se disseminar por contato direto, lambeduras, feridas por mordedura, espirros e outros processos corpóreos fisiológicos normais, em fômites contendo fluidos corpóreos, gotículas de água, secreções nasais, esputo, urina e fezes. A infecção depende da criação de uma frente de batalha para estabelecê-la, mantê-la e disseminá-la durante o primeiro encontro entre os microrganismos e os tecidos corpóreos. De modo geral, esta primeira frente de batalha é estabelecida em um entre dois tipos teciduais: (1) a mucosa de sistema respiratório (cavidade nasal, faringe nasal, sistema de condução das vias aéreas [Cap. 9]), o sistema alimentar (intestino delgado) (Cap. 7), o sistema urinário inferior (Cap. 11), o sistema reprodutivo (Caps. 18 e 19), as orelhas e os olhos (conjuntiva) (Cap. 20) ou (2) os tecidos subcutâneos, incluindo as células musculares e endoteliais da pele (Fig. 4-2). Nestes locais, os microrganismos entram e/ou se replicam nos macrófagos, linfócitos e células dendríticas associadas à mucosa e ao tecido conjuntivo. A partir destas

áreas, os microrganismos se disseminam de maneira local (submucosa e hipoderme), regional (linfonodos) e/ou sistêmica (sistemas de órgãos) a outras células-alvo, para manter e amplificar a infecção e causar a doença (Fig. 4-3).

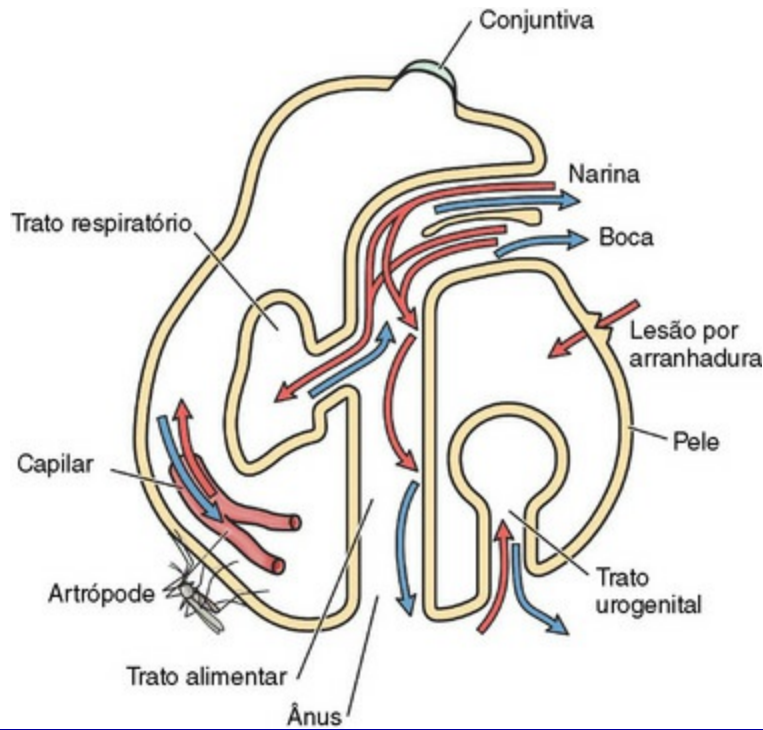



Fig. 4-2 Portas de entrada.

Os microrganismos infecciosos comumente entram no corpo por ingestão (porta alimentar), inalação (porta respiratória), penetração cutânea (porta cutânea) e infecção ascendente (porta urinária inferior e porta reprodutiva) e interagem com células epiteliais, macrófagos, células dendríticas e linfócitos da mucosa ou da pele.

(Modificado de Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)

*Mecanismos utilizados por bactérias (exemplo mostrado aqui), vírus, fungos, protozoários e príons.

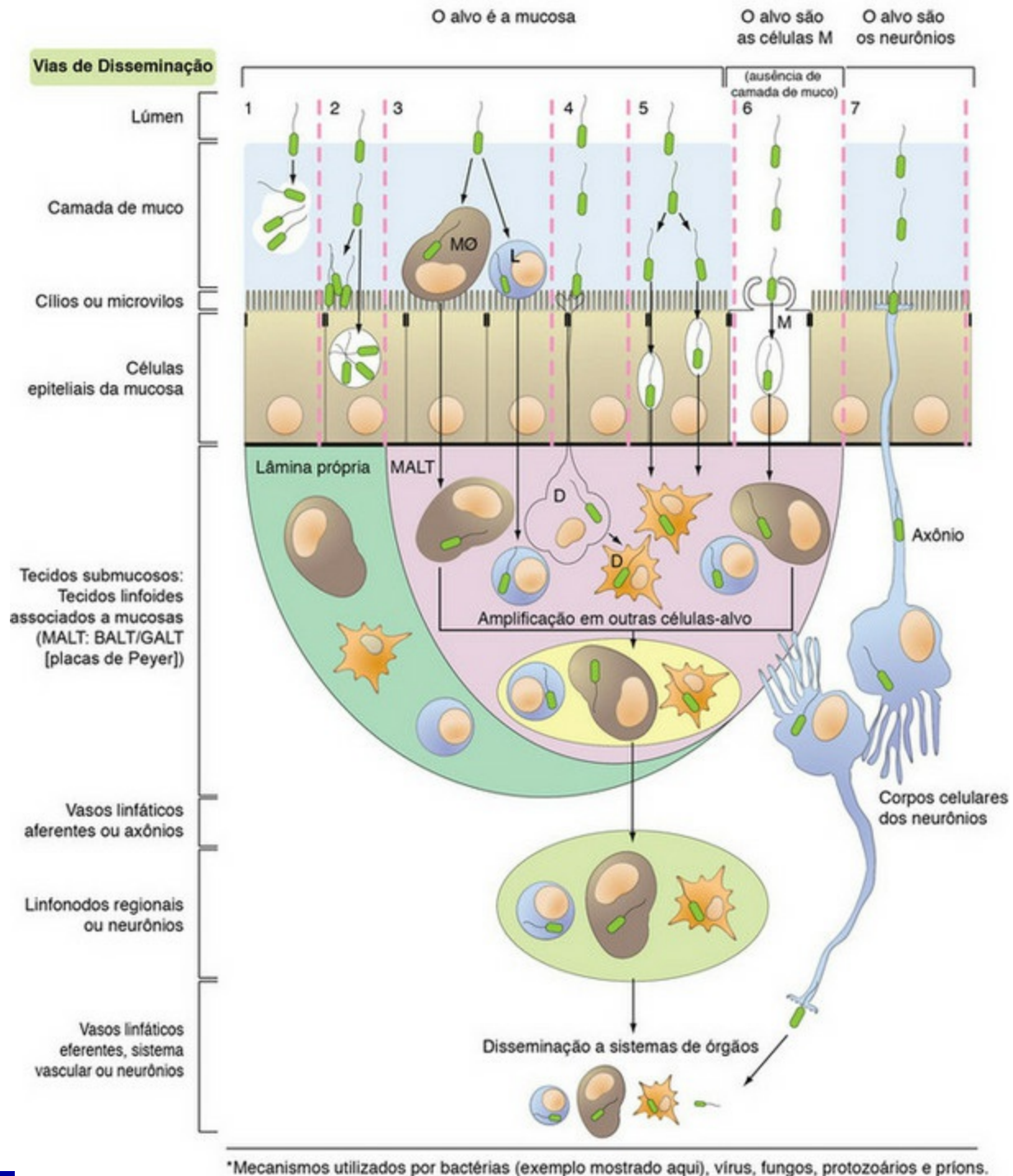



Fig. 4-3 Mecanismos das infecções microbianas e vias de disseminação.

Via 1: O alvo das bactérias é a camada de muco.

Via 2: O alvo das bactérias são os cílios ou os microvilos e/ou as células epiteliais da mucosa.

Via 3: O alvo das bactérias é o MALT, por meio dos macrófagos da mucosa (MØ) e/ou dos linfócitos (L).

Via 4: O alvo das bactérias é o MALT, por meio das células dendríticas (D).

Via 5: O alvo das bactérias é o MALT, por meio de transcitose ou disseminação intercelular (complexos juncionais).

Via 6: O alvo das bactérias é o MALT, por meio das células M e da transcitose.

Via 7: O alvo das bactérias são as terminações nervosas da mucosa, e o cérebro é atingido através do transporte axonal retrógrado.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary medicine, University of Illinois.)

O conceito central da patogênese de uma doença é a capacidade apresentada pelos microrganismos infecciosos de atingir um local do corpo adequado ao seu crescimento e replicação. A ingestão, a inalação, a penetração cutânea e a infecção ascendente são as mais comuns portas de entrada de microrganismos infecciosos, que daí acessam a mucosa do sistema respiratório e do sistema alimentar, a epiderme, a derme e a hipoderme do sistema tegumentar e o sistema urinário inferior e o sistema reprodutivo (Fig. 4-2). A mucosa do sistema alimentar e do sistema respiratório é recoberta por um muco protetor, um gel composto predominantemente por glicoproteínas mucinas, sintetizadas e secretadas por células caliciformes (Fig. 4-4). A camada de muco forma uma barreira que tenta fazer o seguinte:

1. Bloquear o acesso dos microrganismos infecciosos às células-alvo.
2. Apreender os microrganismos infecciosos, de modo que possam ser fagocitados por macrófagos e neutrófilos presentes na mucosa.
3. Apreender os microrganismos infecciosos, de modo que possam ser expostos a moléculas bacteriostáticas e bactericidas presentes na matriz de mucina.
4. Facilitar a fagocitose dos microrganismos infecciosos por macrófagos associados à mucosa, células dendríticas da mucosa e células M (micropregas).
5. Levar os antígenos microbianos aos tecidos linfoides locais, como as placas de Peyer ou os tecidos linfoides associados aos brônquios (BALT), e, então, aos linfonodos regionais, através da drenagem linfática aferente.

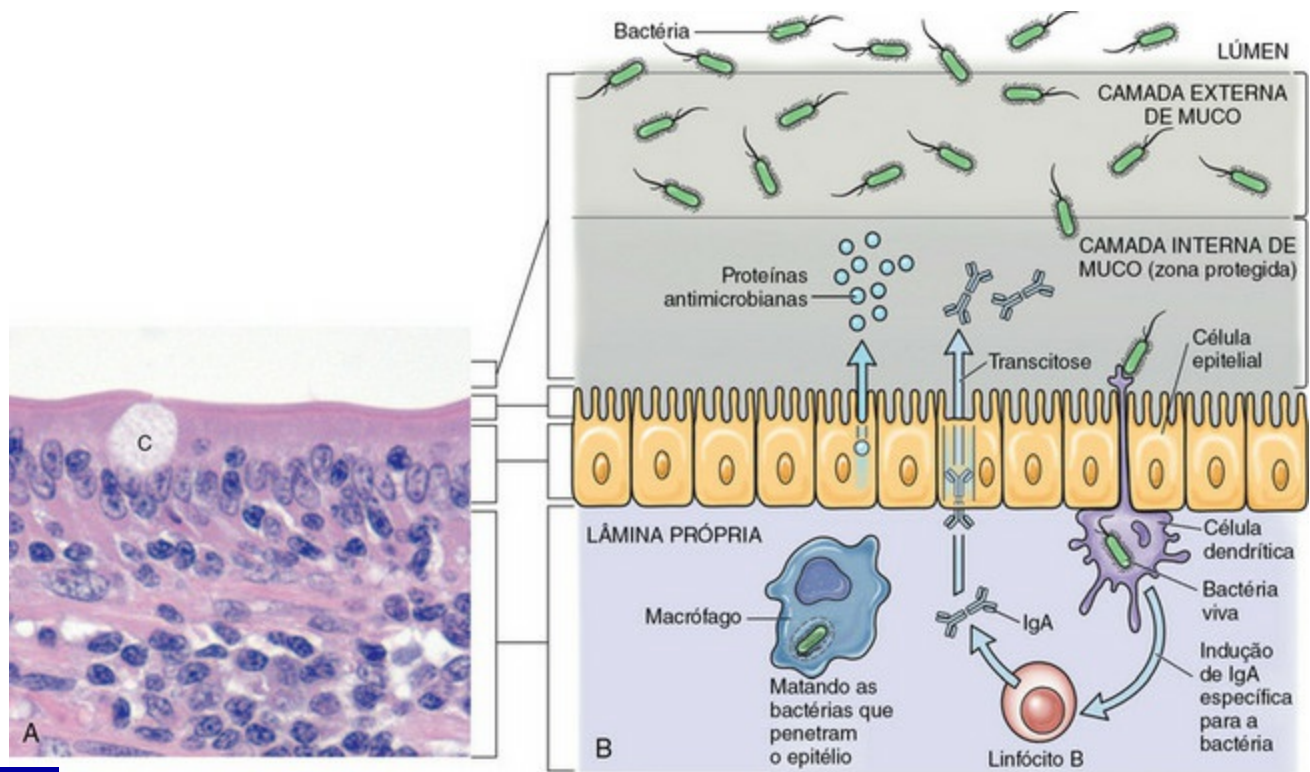



Fig. 4-4 Camada de muco da mucosa alimentar e respiratória.

A, A mucosa intestinal (mostrada aqui) e das vias aéreas de condução respiratória é recoberta por uma camada de muco (não visível em cortes corados por H&E) secretada por células caliciformes (*C*). O muco recobre os microvilos ou os cílios destes sistemas. Coloração H&E. **B,** O muco possui uma camada externa, que apreende os microrganismos (infecciosos e não infecciosos) e outras partículas, e uma camada interna, em que batem os cílios, contendo substâncias antimicrobianas que se difundem até a camada externa. As células dendríticas e os macrófagos e linfócitos associados à mucosa desempenham papéis extremamente importantes na prevenção de infecções de mucosa.

*(**A** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

A microflora normal, composta por bactérias, é observada na zona luminal externa da camada de muco, indicando a importância deste gel na prevenção da adesão direta dos microrganismos às células epiteliais. Alterações na função das células caliciformes e na composição química do muco podem ser observadas pela liberação de fatores bioativos de microrganismos infecciosos ou ativação de células do sistema imunológico. Além disso, fatores que predispõem ao estresse, como desidratação, transporte, umidade e ventilação, combinados a mudanças climáticas, podem também alterar a função das células caliciformes e a composição química do muco, tornando a mucosa mais suscetível à infecção.

Os microrganismos infecciosos usam três mecanismos para penetrar a camada de muco e acessar as células-alvo. A interação de bactérias com a camada de muco é mais conhecida do que a de outros microrganismos infecciosos, principalmente vírus. Dentre estes mecanismos, incluem-se a penetração por motilidade, a digestão enzimática do muco e seu consumo como fonte de energia, e a evasão da camada de muco em áreas ao redor das placas de Peyer e das células M, em que esta é ausente.

O muco também fornece vantagens patogênicas às bactérias, da seguinte maneira: (1) os oligossacarídeos da mucina representam uma fonte direta de carboidratos, peptídeos e nutrientes exógenos, incluindo vitaminas e sais minerais; (2) a presença do muco faz com que as bactérias que o colonizam evitem sua rápida expulsão do sistema alimentar pelo peristaltismo e (3) a adesão a moléculas específicas da mucina facilita a colonização da camada de muco por microrganismos infecciosos. A mucólise microbiana, a capacidade de degradação enzimática do muco, parece ser uma característica comum entre as bactérias, permitindo o acesso a fontes de carbono e energia imediatamente disponíveis e à superfície das células epiteliais. As mucinas são classificadas como neutras e ácidas, sendo estas últimas ainda categorizadas como sulfatadas (sulfomucinas) ou não sulfatadas (sialomucinas). É provável que estas diferenças bioquímicas expliquem parte da especificidade à célula-alvo (*i.e.*, a localização em uma área do órgão em relação à outra) observada em algumas doenças do sistema alimentar e do sistema respiratório. A localização e a colonização de zonas específicas de muco por certos microrganismos provavelmente dependem da expressão de moléculas de adesão únicas a tipos específicos de mucinas.

Ingestão

Os microrganismos entram no sistema alimentar (Cap. 7) por meio da ingestão de fômites infecciosos. Por meio dos processos de mastigação, deglutição e peristaltismo, os microrganismos infecciosos acessam a camada de muco da faringe oral e dos intestinos, onde ficam aprisionados. As mucosas mais comumente acometidas são as dos epitélios das tonsilas, epitélios dos vilos, epitélios das criptas e epitélios contendo células M sobrejacentes às placas de Peyer. Os microrganismos infecciosos, então, devem penetrar a camada de muco para atingir seus alvos, como as células epiteliais da mucosa, as células dendríticas e os macrófagos teciduais. As células M são também alvos, mas não são recobertas por muco. No sistema alimentar, o muco é produzido por células caliciformes distribuídas entre as células epiteliais da mucosa dos vilos e das criptas, onde recobrem e protegem os microvilos (Fig. 4-4). A camada de muco é uma barreira (1) física e (2) biológica, que protege o intestino contra microrganismos infecciosos (1) devido à sua espessura e viscosidade, (2) pela ligação a adesinas bacterianas, (3) por ser um reservatório de imunoglobulina A (IgA) e lisozima, e (4) por inativar radicais livres. Além disso, a camada de muco é o *habitat* da benéfica microflora entérica.

De modo geral, há mais células caliciformes no intestino grosso do que no intestino delgado, mais nas criptas do que nos vilos, e mais no íleo do que no jejuno ou no duodeno. Aparentemente, o muco recobre todas as superfícies do epitélio

intestinal em espessuras e viscosidades variáveis, sendo composto por uma camada interna de gel e uma camada externa solúvel. A camada de muco é mais espessa no cólon ($\approx$ 830 μm) e mais delgada no jejuno ($\approx$ 123 μm). É menos proeminente sobre os enterócitos de absorção, que possuem microvilos, do que nos enterócitos das criptas. As células M não são recobertas pela camada de muco e, portanto, os microrganismos infecciosos podem imediatamente interagir com suas membranas celulares. Uma vez aprisionados na camada de muco, os microrganismos infecciosos devem, então, penetrá-la, acessando as células-alvo a serem infectadas. Além disso, os microrganismos infecciosos também encontram fluidos da mucosa, como o ácido gástrico, as mucinas e secreções como a lisozima, e mediadores humorais, como as imunoglobulinas, e também competem por recursos com a microflora normal. Os tecidos linfoides associados a mucosas (MALT), como as placas de Peyer (Fig. 4-5), são linfonodos submucosos localizados na porção distal do jejuno e do íleo que cercam grupos de criptas intestinais. Estes tecidos são compostos por linfócitos, macrófagos e células dendríticas e recobertos por células epiteliais modificadas das criptas intestinais, denominadas células M. Estas células transferem os antígenos presentes no lúmen intestinal para a mucosa, para que possam ser reconhecidos por células dendríticas e outras células do sistema imunológico, como os linfócitos T. As células M são a interface entre os materiais presentes no lúmen das criptas intestinais e os linfonodos (Fig. 4-5). As placas de Peyer apresentam vasos linfáticos aferentes responsáveis pela drenagem aos linfonodos mesentéricos regionais.

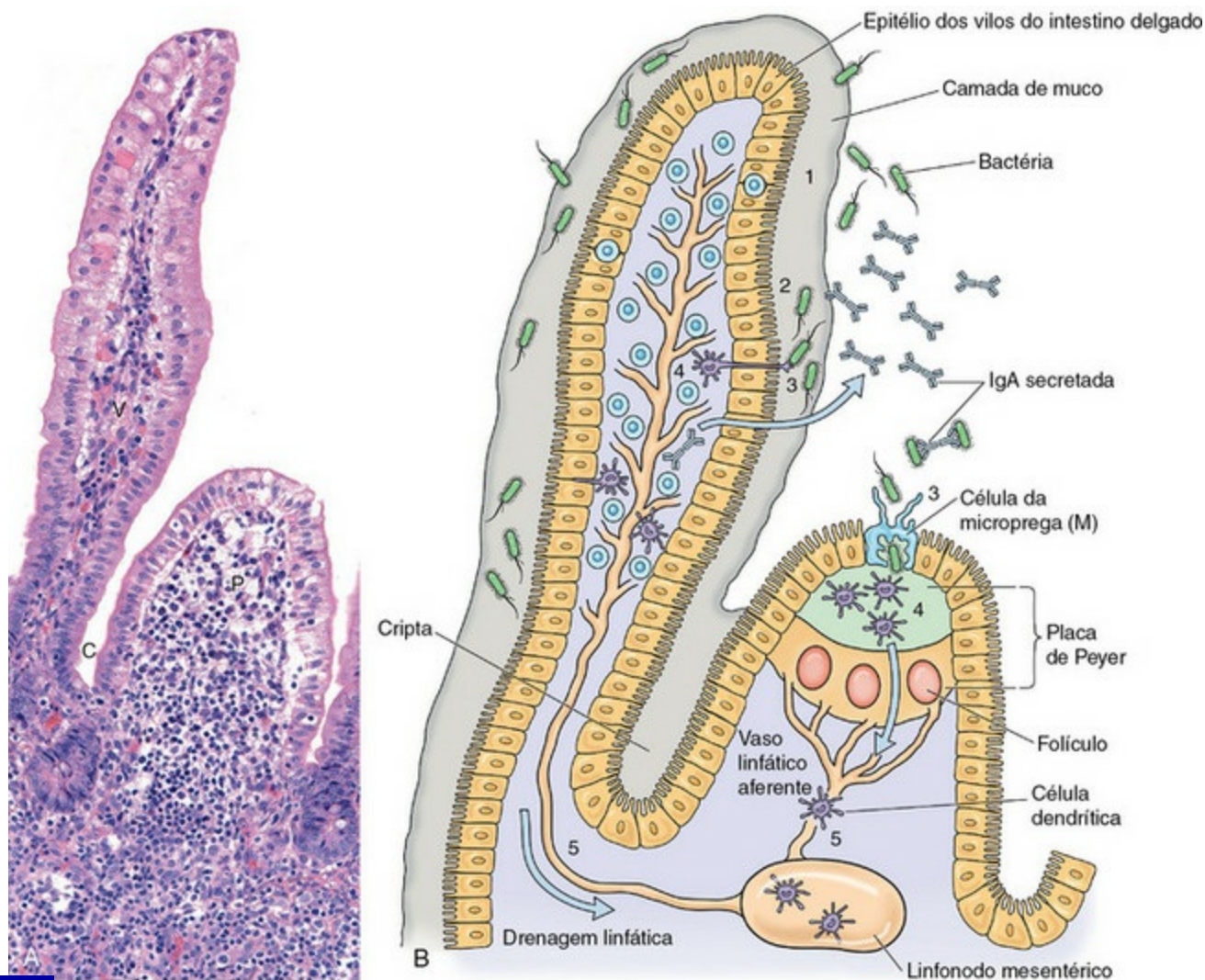



Fig. 4-5 Interações microbianas com o sistema de barreiras: mucosa intestinal.

A, A mucosa que recobre os vilos intestinais *(V)*, as placas de Peyer *(P)* e as criptas *(C)* forma uma barreira que tenta impedir a disseminação de microrganismos infecciosos à lâmina própria subjacente. Coloração H&E. **B,** Diagrama esquemático das respostas de bactérias (ou vírus) aprisionadas na camada de muco *(1)*. As proteínas bacterianas (fatores de virulência) permitem que estes microrganismos penetrem a camada de muco e entrem em contato com a mucosa epitelial *(2)*. A IgA secretada por plasmócitos maduros presentes na lâmina própria atravessa as células epiteliais da mucosa e chega ao lúmen, onde pode agir como mecanismo de defesa por opsonização, impedindo, assim, a infecção. As bactérias, então, interagem com células epiteliais da mucosa, células dendríticas *(D)* ou células M *(3)*. A seguir, encontram células linfoides da lâmina própria ou das placas de Peyer *(4)* e se disseminam através dos linfócitos ou como microrganismos livres na linfa, passando pelos vasos linfáticos eferentes e chegando aos linfonodos regionais *(5)*. Note a ausência da camada de muco sobre as células M e o epitélio associado ao folículo. Ver também, na Figura 4-7, um exemplo de barreira na mucosa respiratória.

(A cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Inalação

No sistema respiratório (Cap. 9), os microrganismos infecciosos são inalados através das narinas e depositados na mucosa das conchas nasais, da faringe nasal e/ou do

sistema de condução com base em suas propriedades físicas, como tamanho, formato, peso e carga eletrostática (Fig. 4-6). Dentre os microrganismos infecciosos, dos menores aos maiores, tem-se: vírus (5 a 300 nm [1×10^{-9} m] de diâmetro), príons ($\approx$ 16 nm de diâmetro), bactérias (0,5 a 5 μm [1×10^{-6} m] de diâmetro), fungos (5 a 60 μm de diâmetro) e protozoários (1 a 300 μm de diâmetro). Embora seja conveniente comparar os microrganismos infecciosos com base em seu tamanho, raramente estes microrganismos são inalados em sua forma livre. É mais comum encontrá-los em fômites (*i.e.*, objetos inanimados ou substâncias capazes de carrear microrganismos infecciosos), como partículas de poeira, solo, septos ou fluidos corpóreos. Assim, as propriedades físicas dos fômites infecciosos determinam o local de deposição nas superfícies mucosas do sistema respiratório e o desenvolvimento de doença. Quando inalados, fômites infecciosos maiores, como bactérias e fungos, são depositados e aprisionados nas conchas nasais, enquanto os menores são capazes de atingir a faringe, a laringe, a traqueia e os brônquios antes do depósito e aprisionamento na mucosa. A cavidade nasal e as conchas aprisionam 70% a 80% dos particulados com diâmetro igual ou maior que 3 a 5 μm e 60% dos particulados de diâmetro igual ou maior que 2 μm, mas não apreendem partículas com menos de 1 μm de diâmetro. Em um sistema respiratório normal e funcional, somente fômites infecciosos de 1 μm ou menos de diâmetro, como vírus e algumas bactérias, podem ser inalados até os bronquíolos, os ductos alveolares e os alvéolos, que são o local de troca de oxigênio e dióxido de carbono (O_2-CO_2).

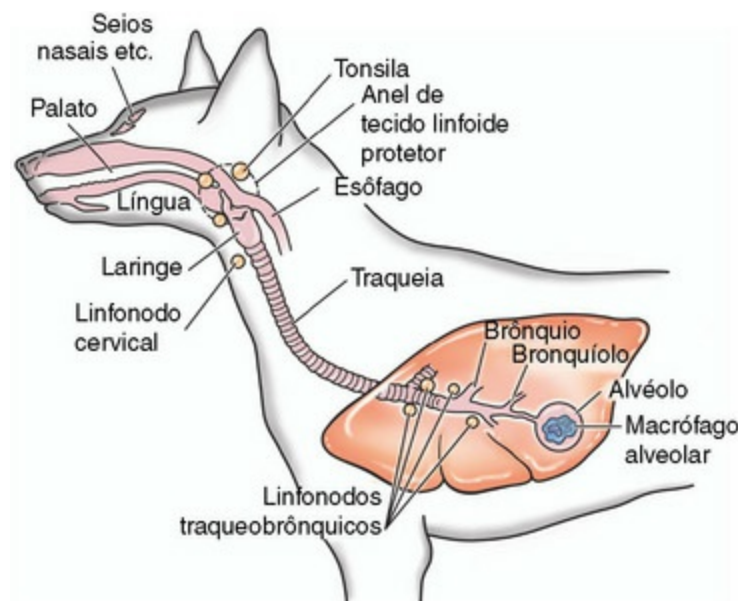



Fig. 4-6 Deposição de microrganismos infecciosos.

Os microrganismos infecciosos inalados pelas narinas são depositados na mucosa das conchas nasais, da nasofaringe e/ou do sistema de condução do trato respiratório. O sítio de deposição depende das propriedades físicas do agente, como tamanho, formato, peso e carga eletrostática.

(Modificada de Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)

Quando os fômites infecciosos são inalados, primeiramente encontram as conchas nasais. A movimentação do ar através das conchas provoca uma turbulência centrífuga, que força os fômites contra a mucosa, onde são aprisionados na camada de muco para posterior remoção. Caso o tamanho do fômite permita sua passagem através das conchas e sua chegada à faringe, à laringe, à traqueia ou aos brônquios, a inércia da turbulência o força contra a mucosa das vias aéreas, onde é aprisionado na camada de muco para posterior remoção. A inércia da turbulência ocorre quando o fluxo laminar de ar é interrompido pelo septo, na porção de condução do sistema respiratório, na área de ramificação das vias aéreas. Quando o fluxo é dividido pelo septo, o fluxo é rotacionado em direção centrífuga, dos dois lados da estrutura, e o fômite é forçado em direção à mucosa. Dependendo da espécie animal, as vias aéreas podem se ramificar até 23 vezes entre a traqueia e um alvéolo. A porção de troca de O_2-CO_2 do sistema respiratório (bronquíolos, ductos alveolares e alvéolo) não é ciliada e não apresenta a camada protetora de muco, dado seu papel na troca gasosa. O resultado destes mecanismos de turbulência é o aprisionamento de fômites infecciosos na camada de muco que reveste as células epiteliais ciliadas da mucosa. Quando os fômites infecciosos são aprisionados na camada de muco, são (1) suscetíveis a outros componentes do sistema imune inato, como fagócitos (macrófagos alveolares e neutrófilos) e moléculas microbicidas (lisozima e imunoglobulinas) e (2) removidos pelo aparelho mucociliar (Cap. 9).

O aparelho mucociliar é composto pela camada de muco e pelas células epiteliais ciliadas da mucosa e é um importante mecanismo de defesa do sistema respiratório (Fig. 4-7). A camada de muco, produzida por células caliciformes e glândulas submucosas, é bifásica e composta por uma área viscoelástica ou gelatinosa luminal, que aprisiona os fômites infecciosos, e uma porção interna serosa, em que batem os cílios das células epiteliais da mucosa (Fig. 4-7). As pontas dos cílios pouco entram na camada de gel, e seu batimento movimenta o muco e os fômites. Na cavidade nasal e nos seios nasais, os cílios levam o muco e os *debris* para baixo, em direção à faringe, para deglutição; na porção de condução do sistema respiratório, os cílios movimentam o muco e os *debris* para cima, em direção à faringe, para deglutição. A direção do fluxo de muco é determinada pelo padrão de batimento rítmico e unidirecional dos cílios. Na porção de condução do sistema respiratório, o muco se distribui em padrão anterior e ventral, de modo que a gravidade influencia a deposição de fômites infecciosos em caso de disfunção da camada de muco e/ou do aparelho mucociliar. Assim, a lesão de células epiteliais da mucosa por determinados microrganismos infecciosos, como os vírus da influenza e da rinotraqueíte bovina,

pode prejudicar a função do aparelho mucociliar, exacerbando uma doença existente ou criando uma oportunidade para o desenvolvimento de infecções microbianas secundárias no pulmão dependente, que, de modo geral, poderiam ser prevenidas por este mecanismo de depuração. A deglutição de microrganismos infecciosos e do muco infectado pode ser um mecanismo de limpeza de certas bactérias; no entanto, dá a outras bactérias, como *Rhodococcus equi,* a oportunidade de acessar o sistema alimentar e causar doença. A mucosa da porção de condução do sistema respiratório também contém células dendríticas e macrófagos teciduais e alveolares, que comumente migram através da mucosa e da camada de muco durante o padrão de tráfego normal dos leucócitos (Caps. 5 e 13). Uma vez que estas células podem fagocitar e matar microrganismos infecciosos, atuam como mecanismo primário de defesa contra infecções. No entanto, certos microrganismos infecciosos possuem fatores de virulência que permitem que eles escapem à morte por fagócitos e os usam como "cavalo de Troia", disseminando o agente e infectando outras células e tecidos. Estas células são alvos comuns de microrganismos infecciosos e, juntamente com a mucosa epitelial, servem como pontos iniciais de infecção antes da disseminação local dos microrganismos, frequentemente à tonsila, regionalmente aos linfonodos, e sistemicamente aos outros sistemas de órgãos. Os tecidos linfoides associados aos brônquios (BALT) são linfonodos submucosos localizados abaixo da mucosa ciliada, geralmente nas áreas em que a inércia da turbulência faz com que o material estranho se deposite na mucosa (Fig. 4-5). Estes tecidos são compostos por linfócitos, macrófagos e células dendríticas e funcionam de maneira muito similar às placas de Peyer. O BALT possui vasos linfáticos aferentes que drenam no linfonodo traqueobrônquico regional.

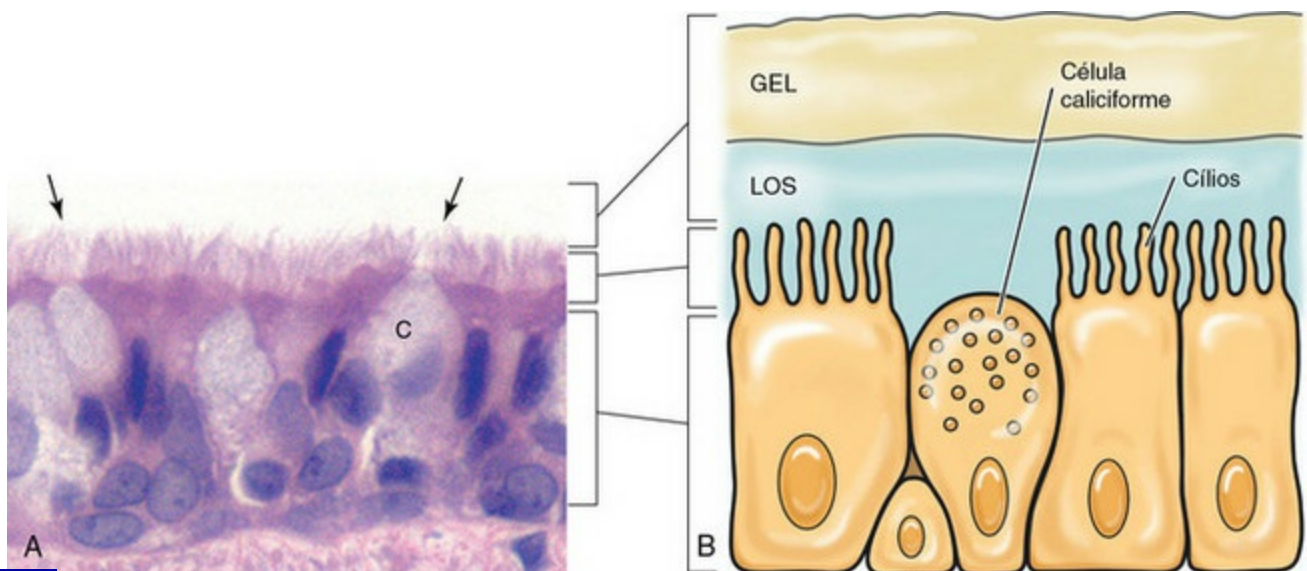



Fig. 4-7 Aparelho mucociliar.

A, Os cílios *(setas)* das células epiteliais da mucosa dos bronquíolos e a camada de muco (não visível)

formam o aparelho mucociliar do componente de condução do sistema respiratório. A camada de muco não é visível por ter sido removida durante o processamento histológico do tecido. Coloração H&E. **B,** Diagrama do aparelho mucociliar. A camada de muco é bifásica e composta por uma camada viscoelástica luminal ou em gel, usada para aprisionar as bactérias, e uma camada interna serosa, em que os cílios das células epiteliais da mucosa batem de forma unidirecional, movendo os microrganismos para a porção superior das vias aéreas, para serem deglutidos ou expectorados. *C,* célula caliciforme.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Penetração cutânea

Os microrganismos infecciosos entram na pele, na derme e nos tecidos subcutâneos (Cap. 17) por penetração através de abrasões, arranhaduras e feridas por mordedura ou ainda picadas de insetos vetores, como mosquitos, que disseminam o agente nos tecidos subcutâneos, como músculos, vasos sanguíneos e tecido conjuntivo (Fig. 4-2). Nestes tecidos, os microrganismos encontram uma gama limitada de células-alvo do hospedeiro, como as células epiteliais na pele, as células dendríticas (células de Langerhans), macrófagos teciduais, células endoteliais do sistema vascular e tecidos conjuntivos e musculares da derme e da hipoderme. Os microrganismos podem também ser depositados diretamente no sistema vascular, pela penetração de capilares ou vênulas pela probóscide do inseto. Além disso, os microrganismos encontram fluidos corpóreos, como sangue e proteínas plasmáticas, que são recursos para sua sobrevivência, infecção e replicação.

Infecção ascendente

Os microrganismos infecciosos podem entrar no sistema urinário inferior e no sistema reprodutivo por infecção ascendente durante o coito ou o uso de instrumentos contaminados, pipetas de inseminação ou sêmen. A lesão traumática da mucosa, devido a abrasões ou feridas penetrantes, aumenta a probabilidade de colonização por microrganismos infecciosos. Os mecanismos de colonização e infecção são similares aos anteriormente discutidos.

Mecanismos de defesa

Sistemas de barreiras do hospedeiro

A mucosa e o epitélio cutâneo dos sistemas respiratório, alimentar, tegumentar, urinário inferior e reprodutivo são a interface entre o ambiente externo e o interior

do corpo e são mantidos juntos por junções oclusivas, como as junções ocludentes, os desmossomos e as junções aderentes, e à membrana basal e à MEC por junções de ancoragem. Assim, estas células formam sistemas de barreira que protegem o corpo contra a entrada de microrganismos infecciosos. Nos sistemas respiratório e alimentar (e, provavelmente, em outras mucosas), a superfície de uma célula epitelial localizada acima de seus complexos juncionais e exposta ao lúmen é denominada *domínio apical,* enquanto a superfície abaixo dos complexos juncionais, nas laterais e na base formam o *domínio basolateral* (Fig. 4-8). Esta relação estabelece a polaridade da célula; foi mostrado experimentalmente que tal polaridade tende a ser refletida na expressão de diferentes grupos de receptores de membranas celulares, que podem ser usados por microrganismos infecciosos para se ligar às células e adentrá-las. São exemplos disso o parvovírus, que usa receptores expressos apenas nas superfícies basolaterais para infectar as células das criptas do intestino delgado através das placas de Peyer, e o vírus da influenza, que utiliza receptores expressos somente nas superfícies apicais para infectar as células epiteliais do trato respiratório. Os microrganismos infecciosos entram nas células através de um processo denominado *endocitose mediada por receptores,* mais comumente na superfície apical, e saem delas pela superfície basolateral, por um mecanismo denominado *exocitose*.

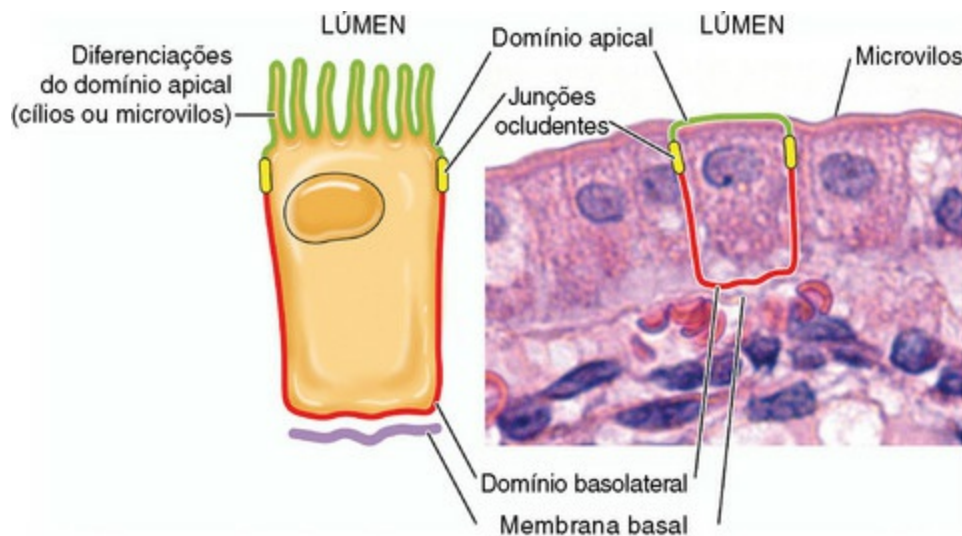



Fig. 4-8 Domínios de células epiteliais polarizadas em barreiras mucosas.

Os microrganismos infecciosos usam os domínios apicais ou basolaterais das células epiteliais da mucosa para entrar e sair destas células. Receptores presentes nas superfícies apicais ou basolaterais podem facilitar a entrada dos microrganismos nas células.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Respostas imunes inatas e adaptativas

As respostas imunes inatas e adaptativas são discutidas, em detalhes, nos Capítulos 3 e 5.

Sistema mononuclear fagocitário

O sistema mononuclear fagocitário é discutido em detalhes no Capítulo 5. Em resumo, as células do sistema mononuclear fagocitário formam uma rede de fagócitos e células do sistema imunológico, como macrófagos alveolares, macrófagos de mucosa e macrófagos teciduais (Fig. 4-9), que migram por todo o corpo, pelos sistemas circulatório e linfático, procurando por materiais estranhos e microrganismos infecciosos, e que retornam aos tecidos linfoides locais, regionais e sistêmicos para compartilhar antígenos com células efetoras residentes do sistema imunológico. Estas células são importantes na fagocitose e na morte de microrganismos infecciosos, como bactérias e vírus (Fig. 4-10), e comumente os encontram na mucosa e na camada de muco. Tais células migram pela camada de muco, fagocitando e carreando microrganismos infecciosos e os materiais que reconhecem como estranhos, por migração celular, através da mucosa epitelial até o tecido linfoide local, usando um mecanismo denominado *tráfego leucocitário* (Fig. 4-11). Os tecidos linfoides locais, como as placas de Peyer e o BALT, contêm linfócitos e macrófagos que podem ser infectados por microrganismos presentes nos macrófagos em trânsito (Fig. 4-5). Destes sítios locais, os linfócitos e macrófagos infectados se disseminam pelos vasos linfáticos até os linfonodos regionais, onde outras células são infectadas e se disseminam pelos vasos linfáticos até o ducto torácico e o sistema circulatório. Daqui, as células infectadas se disseminam sistemicamente a outros sistemas de órgãos, onde as células-alvo específicas são infectadas, incluindo aquelas de órgãos linfoides como o baço, os linfonodos e a medula óssea. Em condições normais, os macrófagos teciduais são derivados de duas fontes: os monócitos do sangue e as células progenitoras destes macrófagos, que se distribuem por todos os tecidos do corpo durante a organogênese do embrião. Os precursores de monócitos da medula óssea são capazes de formar monócitos que migram, e a seguir, se diferenciam em macrófagos teciduais. Os macrófagos teciduais são também localmente substituídos, e em grande número, pela proliferação de suas células progenitoras. Estas duas populações celulares originam os macrófagos teciduais que formam a base funcional das respostas inatas e adaptativas aos microrganismos nos tecidos e órgãos (Caps. 5 e 13). Os tecidos e órgãos que utilizam células do sistema mononuclear fagocitário incluem (1) o pulmão (macrófagos alveolares), (2) os sinusoides hepáticos (as células de Kupffer), (3) os linfonodos (macrófagos livres e fixos), (4) o baço (macrófagos livres e fixos), (5) a medula óssea (macrófagos fixos),

(6) o tecido conjuntivo (histiócitos), (7) os fluidos serosos (macrófagos pleurais e peritoneais) e (8) a pele (histiócitos, células de Langerhans) (Fig. 4-9).

Fig. 4-9 Localização tecidual das células do sistema mononuclear fagocitário.

(De Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)

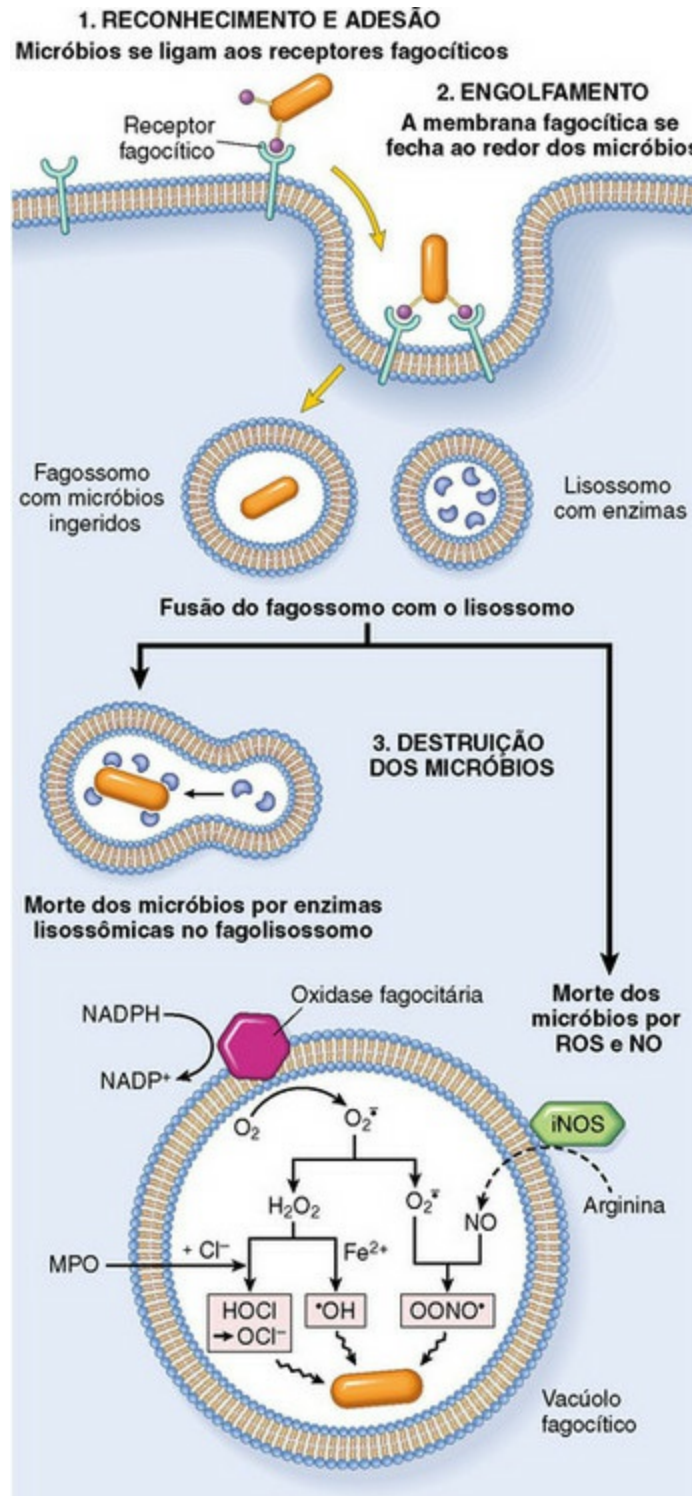



Fig. 4-10 Fagocitose e destruição intracelular de microrganismos.

A fagocitose de partículas (p. ex., microrganismos infecciosos) depende de sua ligação a receptores na membrana de leucócitos, engolfamento e fusão dos lisossomos com vacúolos fagocíticos. A seguir, há destruição das partículas ingeridas, nos fagolisossomos, por enzimas lisossômicas e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Os produtos microbicidas gerados a partir do ânion superóxido são o hipoclorito ($HOCl^{\bullet}$) e o radical hidroxila ($^{\bullet}OH$), e do óxido nítrico (NO), o peroxinitrito ($OONO^{\bullet}$). Durante a fagocitose, o conteúdo dos grânulos pode ser liberado nos tecidos extracelulares (não mostrado). *MPO,* Mieloperoxidase; *iNOS,* NO sintase indutível.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Fig. 4-11 Tráfego leucocitário.

Os microrganismos infecciosos frequentemente usam macrófagos, linfócitos e/ou células dendríticas em sua disseminação para outros sistemas de órgãos, conforme essas células migram para estes sistemas durante suas atividades normais de vigilância imunológica. Os linfócitos, por exemplo, se movimentam pela circulação e entram nos linfonodos por meio de células endoteliais especializadas das vênulas pós-capilares (HEV), saem pelos vasos linfáticos eferentes e chegam a outros linfonodos, finalmente entrando no ducto torácico, que é drenado na circulação. Os linfócitos entram na polpa branca do baço, então passam pelos sinusoides da polpa vermelha e saem pela veia esplênica.

(De Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)

Células dendríticas

As células dendríticas são discutidas em detalhes nos Capítulos 3 e 5. Em resumo, as células dendríticas são células de mucosa e da pele (p. ex., células de Langerhans),

migratórias e fagocíticas, que processam antígenos e os apresentam (Fig. 4-5) e são comumente encontradas misturadas às células epiteliais. As células dendríticas infectadas podem migrar da mucosa e da pele para os tecidos linfoides locais e regionais através dos vasos linfáticos. Os microrganismos infecciosos, através de suas proteínas de superfície, são capazes de se ligar a receptores expressos nos domínios apicais destas células e infectá-las, depois saindo pelo domínio basolateral por exocitose, acessando os linfonodos (tecidos comumente associados às células dendríticas) e estabelecendo a infecção local em linfócitos e macrófagos. Os linfócitos e macrófagos infectados disseminam o agente através do tráfego leucocitário, dos sítios locais aos linfonodos regionais, e então sistemicamente, a outros sistemas de órgãos, como anteriormente discutido para o sistema mononuclear fagocitário.

Resistência genética dos animais às doenças infecciosas

A resistência dos animais à doença depende da interação eficaz de muitos componentes estruturais e funcionais (fisiológicos) do corpo, incluindo as barreiras cutâneas e mucosas e o sistema imune, respectivamente. Diferentes redes de genes desempenham papéis importantes nas atividades estruturais e funcionais do organismo. Estes genes controlam o desenvolvimento, a maturação e a manutenção das células epiteliais, do muco e dos tecidos de sustentação da MEC, como o colágeno, que formam as barreiras. Além disso, também controlam atividades estruturais similares de diversas linhagens celulares do sistema imune inato e do sistema imune adaptativo, como linfócitos T, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, e a expressão de proteínas que formam os receptores de reconhecimento de padrões existentes nas membranas destas células (Cap. 5). Estes receptores reconhecem padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) expressos por microrganismos infecciosos e são discutidos, em detalhes, nos Capítulos 3 e 5. Os genes também são importantes em processos funcionais das células, incluindo adesão, quimiotaxia, fagocitose, fusão fagossomo-lisossomo, morte intracelular de microrganismos e processamento de antígenos (Caps. 3 e 5) envolvidos nas respostas inatas e adaptativas do sistema imune. Assim, a resistência genética a doenças infecciosas é um traço poligênico regulado principalmente pelo sistema imune e suas interações com as barreiras e fatores ambientais, como as condições climáticas e o estado nutricional.

Nos animais, a genética da resistência a doenças é mais associada ao complexo principal de histocompatibilidade (MHC), um grupo de genes que codifica as proteínas envolvidas nas respostas imunológicas. Em bovinos, esta região genética

recebeu o nome abreviado *BoLA,* e regiões similares foram identificadas em outras espécies animais. Poucos genes específicos ou *marcadores genéticos relacionados à resistência a doenças foram identificados em animais domésticos;* no entanto, os genes envolvidos no processamento de antígenos parecem ser importantes na resistência a doenças infecciosas.

Desordens relacionadas às barreiras corpóreas

As barreiras corpóreas mais comumente envolvidas em doenças infecciosas de animais são a mucosa e a pele e foram anteriormente discutidas. Além disso, a mucosa da conjuntiva e do sistema urinário também atua como uma barreira a microrganismos infecciosos. Estas barreiras físicas se desenvolvem embriologicamente sob estrito controle genético e, quando maduras, são funcionalmente mantidas, reguladas e reparadas por meio de processos dependentes de genes de transcrição e tradução. Alterações estruturais e/ou funcionais destas barreiras podem tornar os animais mais suscetíveis a microrganismos infecciosos.

Um exemplo de doença genética que predispõe os animais a infecções e se deve a uma alteração no desenvolvimento da estrutura básica da barreira é a epiteliogênese imperfeita. A epiteliogênese imperfeita é uma doença autossômica recessiva hereditária observada em equinos, bovinos e suínos jovens, caracterizada pela perda de epitélio na pele e na mucosa da cavidade oral e da língua, provavelmente provocada por alterações na placa sub-basal e seus hemidesmossomos e laminina-5 (Cap. 17). A perda de pele ou mucosa expõe os tecidos vascularizados da MEC subjacente à contaminação ambiental por fezes e outros materiais, permitindo o acesso de patógenos bacterianos aos tecidos matriciais e aos leitos capilares.

Um exemplo de doença genética que predispõe os animais ao desenvolvimento de infecções por uma alteração na função da barreira é a discinesia ciliar primária de cães. A discinesia ciliar primária parece ser uma doença autossômica recessiva hereditária de cães jovens, embora a existência de uma mutação autossômica dominante não tenha sido excluída. Esta doença é provocada por uma disfunção ciliar atribuída à imobilidade ou discinesia dos cílios, causada por defeitos nas proteínas dos braços externos e/ou internos destas estruturas, que conferem sua capacidade de movimentação. Isto leva à disfunção do aparelho mucociliar e à retenção de microrganismos infecciosos no sistema respiratório, provocando bronquite bacteriana e pneumonia. Outros exemplos de alterações genéticas nas barreiras que aumentam a suscetibilidade dos animais a doenças infecciosas são discutidos nos capítulos acerca dos diversos sistemas de órgãos.

Desordens da resposta imunológica inata

O sistema imune inato confere aos animais uma defesa imediata contra microrganismos infecciosos e é discutido, em detalhes, nos Capítulos 3 e 5. Em resumo, após o encontro com microrganismos infecciosos, frequentemente nas barreiras formadas pela mucosa e pela pele, há o desenvolvimento de processos celulares e humorais (Cap. 3). Estes processos formam, em essência, a inflamação aguda e seus mediadores celulares e químicos, como as células fagocíticas (macrófagos, neutrófilos e células dendríticas), células efetoras (linfócitos T e mastócitos) e as proteínas do sistema complemento e do sistema vascular. O objetivo da inflamação aguda é a diluição e o isolamento de microrganismos infecciosos no fluido e na fibrina presentes no edema, sua fagocitose e morte e, por fim, o processamento e a apresentação de seus antígenos às células efetoras de resposta imune adaptativa. Quando células epiteliais, células endoteliais ou macrófagos mucosos ou cutâneos das barreiras são danificados ou infectados por microrganismos infecciosos, liberam grandes quantidades de citocinas nos tecidos adjacentes. Estas citocinas recrutam, por quimiotaxia, as células inflamatórias dos capilares de tecidos vascularizados da MEC e provocam vasodilatação, aumentando a permeabilidade destes vasos sanguíneos (*i.e.*, causam edema, composto por fluido e fibrina). As células inflamatórias também liberam citocinas e outros mediadores químicos que recrutam outras células inflamatórias, ativam a cascata do sistema complemento para identificar bactérias e matar microrganismos infecciosos, promovem a fagocitose de células mortas e microrganismos infecciosos por células fagocitárias e ativam o sistema imune adaptativo por meio do processamento de antígenos e sua apresentação a células do sistema imunológico, como linfócitos T e B. As células fagocitárias e efetoras da resposta inflamatória aguda são recrutadas dos capilares e migram pelo gradiente quimiotático formado por mediadores químicos e moléculas liberadas pelos microrganismos infecciosos até o foco inflamatório. Nos focos inflamatórios, estas células expressam receptores *Toll-like* (TLR), também conhecidos como *receptores de reconhecimento de padrão* (PRR), que reconhecem moléculas, presentes nos agentes infecciosos, denominadas PAMP (Caps. 3 e 5) (Fig. 4-12). Estas células também expressam receptores de interleucina-1 (IL-1), que atuam com os PRR para iniciar e manter a resposta imunológica inata através da fagocitose.

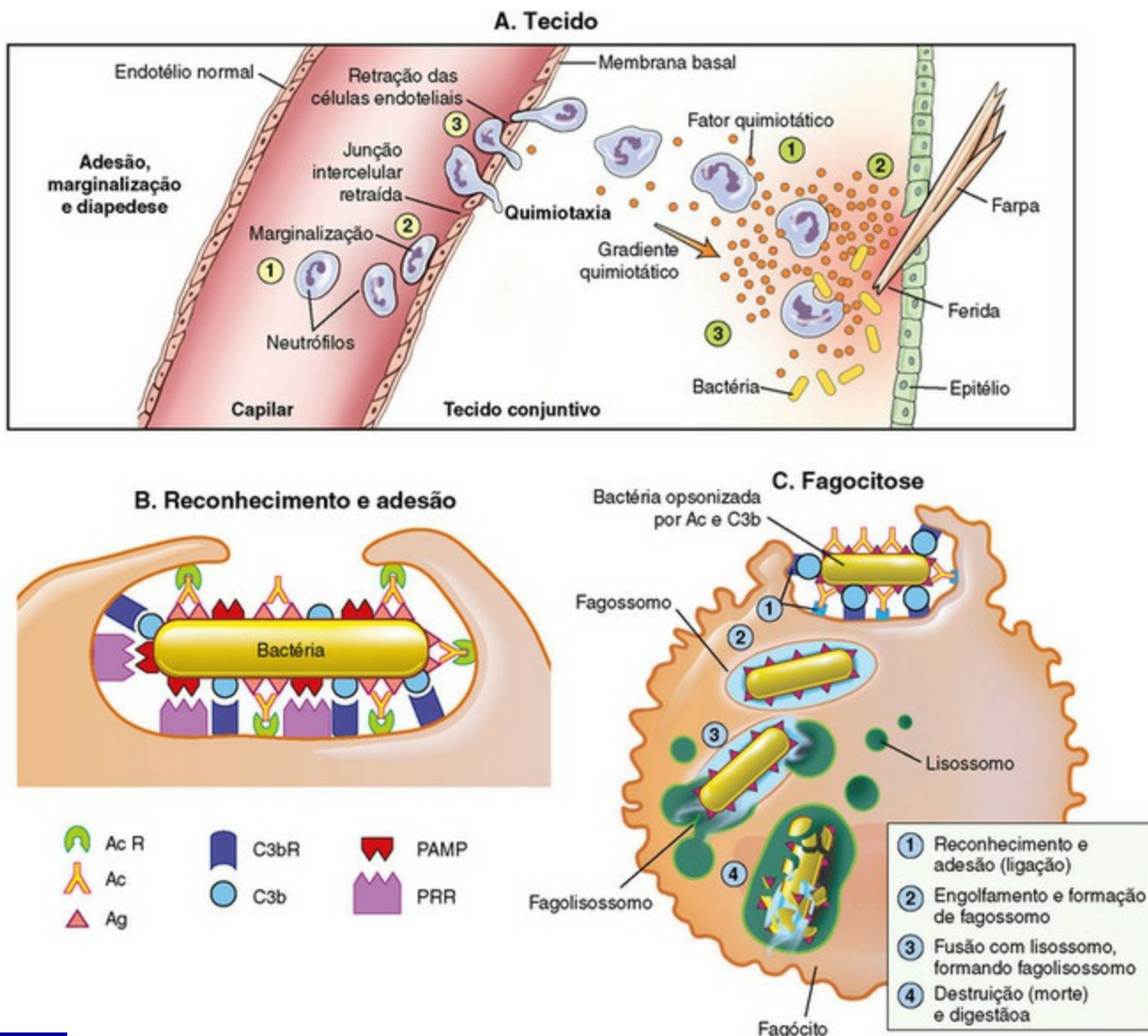



Fig. 4-12 Atuação dos receptores *Toll-like* no processo de fagocitose.

O processo que leva à fagocitose é caracterizado por três etapas inter-relacionadas: adesão e diapedese, invasão tecidual por quimiotaxia e fagocitose. **A,** Adesão, marginalização, diapedese e quimiotaxia. O fagócito primário do sangue é o neutrófilo, que geralmente se movimenta de forma livre no vaso *(1)*. Nos sítios de inflamação, os neutrófilos progressivamente aumentam sua adesão ao endotélio, acumulando-se na parede vascular (marginalização ou pavimentação) *(2)*. Nos sítios de retração das células endoteliais, o neutrófilo deixa o sangue por diapedese *(3)*. Quimiotaxia: nos tecidos, os neutrófilos detectam gradientes de fatores quimiotáticos através de seus receptores de superfície *(1)* e migram em direção às concentrações mais elevadas destas moléculas *(2)*. A alta concentração de fatores quimiotáticos no sítio de inflamação imobiliza o neutrófilo *(3)*. **B,** Receptores específicos de reconhecimento e adesão. **C,** Fagocitose. Microrganismos opsonizados se ligam à superfície do fagócito por meio de receptores específicos *(1)*. O microrganismo é engolfado (ingerido) pelo vacúolo fagocítico ou fagossomo *(2)*. Os lisossomos se fundem ao fagossomo, resultando na formação de um fagolisossomo *(3)*. Durante este processo, o microrganismo é exposto aos produtos dos lisossomos, incluindo diversas enzimas e produtos do desvio hexose-monofosfato (p. ex., H_2O_2, O_2^-). O microrganismo é morto e digerido *(4)*. *Ac,* Anticorpo; *AcR,* receptor de anticorpo; *C3b,* componente C3b do sistema complemento; *C3bR,* receptor de C3b do sistema complemento; *PAMP,* padrão molecular associado a patógenos; *PRR,* receptores de reconhecimento de padrão.

(De McCance KL: Pathophysiology: the biologic basis for diseases in adults and children, ed 6, St Louis, 2010, Mosby.)

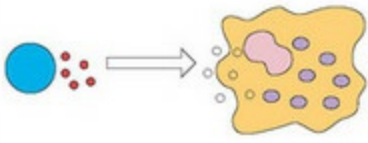
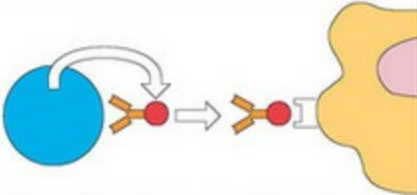
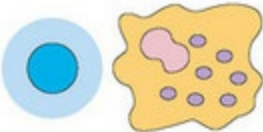
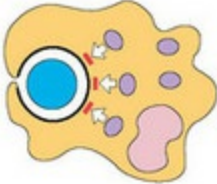
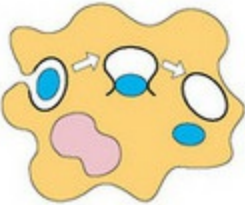
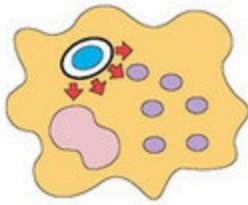
As doenças genéticas podem afetar todas as etapas envolvidas na resposta imunológica inata, do primeiro reconhecimento de microrganismos infecciosos às suas fagocitose e morte, e são discutidas em muitos capítulos deste livro. Exemplos de doenças genéticas do sistema imune inato que predispõem os animais ao desenvolvimento de doenças infecciosas, mais comumente doenças bacterianas, são as deficiências de adesão leucocitária e as síndromes granulocitopáticas. A deficiência de adesão leucocitária ocorre em cães e bovinos e é herdada de modo autossômico recessivo. Esta doença é caracterizada por alterações na cascata de adesão leucocitária (Cap. 3) por deficiência ou disfunção de integrinas e selectinas, resultando na incapacidade de adesão dos neutrófilos às células endoteliais na parede dos vasos sanguíneos e em sua migração aos sítios de infecção bacteriana. A síndrome granulocitopática é observada em cães e bovinos e é herdada de modo autossômico recessivo. Esta síndrome é caracterizada por alterações na habilidade de neutrófilos em matar bactérias nos fagossomos neutrofílicos e é associada a concentrações reduzidas de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) que podem surgir a partir de uma anomalia metabólica no *shunt* de hexose monofosfato (Fig. 4-10). Esta deficiência pode levar a concentrações reduzidas de peróxido de hidrogênio no fagossomo lisossomo e a capacidade bactericida dos neutrófilos. O processo de fagocitose geralmente é normal. Os animais acometidos apresentam menor expectativa de vida, doença febril prolongada, dermatite, úlceras orais, linfadenite e reparação precária, que podem ser atribuídas a infecções bacterianas não resolvidas e repetidas.

As doenças genéticas de sistema imune inato podem também ser provocadas por falhas no desenvolvimento e no amadurecimento corretos dos leucócitos na medula óssea. A hematopoiese cíclica ocorre em cães e é herdada de modo autossômico recessivo. Esta doença é provocada por uma anomalia nas células-tronco da medula óssea, gerando declínios periódicos, a cada 10 a 12 dias, nas concentrações de neutrófilos, seguidos por hiperplasia e retorno à normalidade. As concentrações anormais de metabólitos de purina e pirimidina encontradas nas células-tronco acometidas sugerem que um desarranjo no metabolismo dessas duas moléculas pode ser a causa dessa desordem genética. Isto aumenta a suscetibilidade a infecções bacterianas, frequentemente provocando febre periódica, dor articular ou outros sinais relacionados a infecções oculares, respiratórias ou cutâneas. Outros exemplos de alterações genéticas da resposta imunológica inata que aumentam a suscetibilidade a doenças infecciosas são discutidos nos capítulos deste livro referentes aos sistemas de órgãos.

Desordens da resposta imune adaptativa

As desordens genéticas da resposta imune adaptativa são aquelas em que os animais acometidos não são capazes de gerar respostas imunológicas antígeno-específicas (Cap. 5). Tais doenças genéticas são bastante associadas aos genes que regulam a expressão do MHC, especialmente aqueles envolvidos no processamento e na apresentação de antígenos. Exemplos deste tipo de doença incluem a agamaglobulinemia (uma imunodeficiência de linfócitos B) e a imunodeficiência grave combinada (uma imunodeficiência de linfócitos T e B). Existem também imunodeficiências relacionadas a linfócitos T, macrófagos e sistema complemento, mas estas enfermidades não serão aqui discutidas. A agamaglobulinemia é herdada de modo recessivo e ligado ao cromossomo X e, assim, é uma doença de potrancos jovens. A agamaglobulinemia é provavelmente causada por uma disfunção da tirosina quinase citoplasmática, que bloqueia a diferenciação de linhagens de linfócitos B e leva à ausência quase completa de linfócitos B e de plasmócitos. Clinicamente, este tipo de imunodeficiência faz com que os potrancos apresentem doenças bacterianas crônicas, que provocam pneumonia, enterite, dermatite, artrite e laminite. A imunodeficiência grave combinada é observada em cães e cavalos da raça árabe e é herdada de forma autossômica recessiva. Em cães, esta doença foi também identificada como associada ao cromossomo X. Os animais acometidos não produzem anticorpos após infecções ou imunizações, devido à ausência de linfócitos B; os linfócitos T estão ausentes ou são afuncionais. Esta doença genética ocorre quando os precursores de linfócitos não se diferenciam em linfócitos T ou B maduros, provavelmente devido a mutações nos genes que ativam a recombinase ou em genes que codificam a proteína quinase dependente de DNA; é possível também que a imunodeficiência grave combinada se deva à incapacidade de transdução de sinal, dada a existência de defeitos nos receptores celulares de interleucinas. Outros exemplos de alterações genéticas da resposta imune adaptativa que aumentam a suscetibilidade a doenças infecciosas são discutidos nos capítulos referentes aos sistemas de órgãos deste livro.

Doenças bacterianas

Patogenicidade

A patogenicidade (*i.e.*, a capacidade de causar doença) de uma bactéria é regulada por seus fatores de virulência. Os fatores de virulência são moléculas, frequentemente glicoproteínas ou glicolipídeos, derivadas de genes bacterianos. Sua expressão

estabelece os processos usados pelas bactérias para colonizar a mucosa, infectar células, crescer, replicar e provocar morte celular. Os fatores de virulência são usados para matar células fagocitárias como neutrófilos e macrófagos, bloquear a fagocitose, escapar à fusão com lisossomos e à morte microbiana e aumentar a replicação dos microrganismos em fagócitos. Dentre as importantes ações (Fig. 4-13) dos fatores de virulência, incluem-se as seguintes:

1. Produção de toxinas bacterianas que matam os fagócitos.
2. Síntese de proteínas bacterianas que impedem a fagocitose por bloqueio da interação entre opsoninas e os fagossomos.
3. Síntese de cápsula bacteriana que pode bloquear o contato com os microrganismos e impedir a fagocitose.
4. Inibição da fusão do fagossomo contendo microrganismos com os lisossomos.
5. Escape facilitado de microrganismos no citoplasma antes que estes sejam mortos no fagolisossomo.
6. Produção de antioxidantes bacterianos (*i.e.*, catalase) que bloqueiam a morte em fagolisossomos.

Fig. 4-13 Mecanismos adotados por microrganismos infecciosos para escapar à fagocitose.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

A interação entre um animal e um patógeno bacteriano é de mão dupla, e ambos influenciam as atividades e as funções do outro. O resultado desta interação depende da virulência do patógeno e da resistência ou suscetibilidade do animal. A resistência ou suscetibilidade a doenças em animais saudáveis é derivada das (1) defesas inatas, como as barreiras celulares e de muco, a inflamação aguda (incluindo a fagocitose por neutrófilos), o sistema mononuclear fagocitário (fagocitose) e a flora bacteriana normal e (2) das defesas adaptativas dadas pelo sistema imune, como a imunidade passiva conferida pelo colostro e a imunidade ativa dependente de linfócitos T e B. De modo geral, a patogenicidade bacteriana é determinada por duas características: (1) sua capacidade de infectar células e (2) sua capacidade de produzir toxinas e danificar células e os tecidos da MEC, como o colágeno. Para infectar células, os microrganismos empregam mecanismos como adesão, multiplicação, colonização, invasão tecidual e escape dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Para danificar as células com toxinas, os microrganismos infecciosos usam mecanismos como a citólise e a invasão de tecidos vascularizados da MEC (local ou sistemicamente) estimuladas por exotoxinas (bactérias Gram-positivas) e endotoxinas (bactérias Gram-negativas) microbianas. Os fatores de virulência determinam a soma das características que permitem que as bactérias provoquem a doença e, assim, formam o perfil de patogenicidade de cada microrganismo.

Fatores de virulência

Os fatores de virulência bacterianos são moléculas que influenciam as interações entre bactérias e células, incluindo eventos como adesão a membranas celulares, colonização da mucosa, entrada na célula por endocitose ou fagocitose, crescimento e replicação, disseminação local, regional e sistêmica, e ruptura celular, inflamação, lesão ou morte por ação de toxinas (Fig. 4-14). De modo geral, estes fatores são codificados por mais de um gene microbiano. Além disso, inibem respostas imunológicas e permitem que o microrganismo se esconda dos mecanismos de defesa e proliferem em ambientes hostis. A virulência bacteriana é determinada, em parte, pelo tipo e pelo número de fatores expressos pelo microrganismos para completar seu ciclo de vida em um animal. Outras coisas que podem indiretamente influenciar o sucesso destes fatores de virulência são questões físicas e ambientais, como o clima, o acesso a alimento e água, e o manejo (transporte) ou o estresse ambiental (ventilação, umidade ou superpopulação).

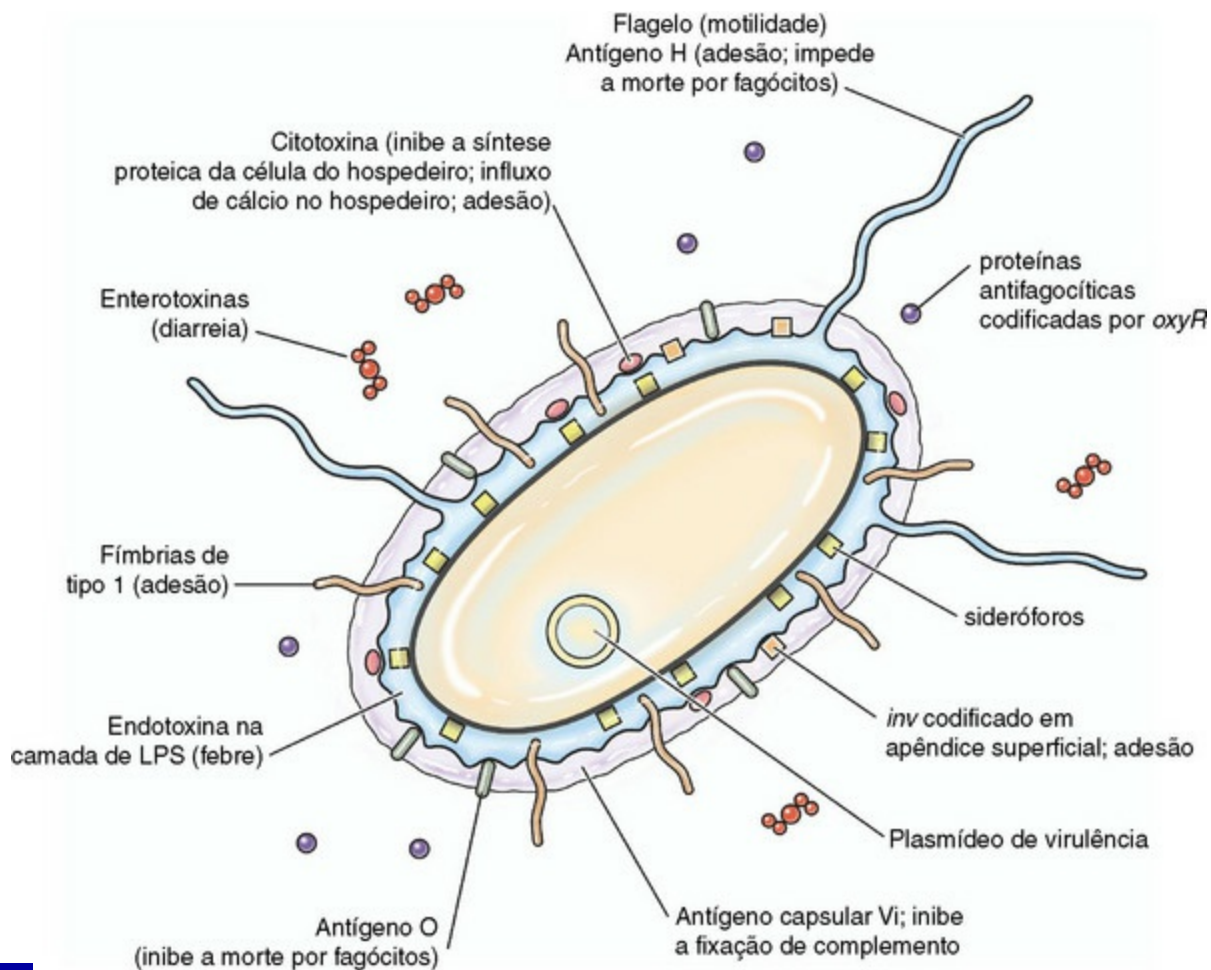



Fig. 4-14 Fatores de virulência usados por bactérias para causar doenças.

Primeiros Encontros

Antes de infectar as células, as bactérias devem penetrar a camada de muco da barreira para chegar às células epiteliais da mucosa, às células submucosas e aos tecidos vascularizados da MEC. As bactérias que são aprisionadas na camada de muco da mucosa podem ser fagocitadas por macrófagos e células dendríticas. Estas células podem carrear as bactérias para as células epiteliais da mucosa e as células dos linfonodos submucosos, linfonodos regionais e outros sistemas de órgãos. No entanto, em muitas doenças, não está claro como as bactérias invadem ou penetram a camada de muco e acessam as células epiteliais da mucosa (células-alvo). É provável que vários mecanismos sejam usados, incluindo (1) motilidade, (2) digestão e consumo da camada de muco e (3) descoberta aleatória de uma área da mucosa que não apresenta camada de muco. No sistema alimentar, por exemplo, algumas bactérias, como espiroquetas, são móveis e podem penetrar a camada de muco e chegar às células-alvo. Outras bactérias, como *Clostridium septicum,* digerem a camada de muco com enzimas e, então, consomem oligossacarídeos, como *N*-acetilglicosamina, galactose e *N*-acetilgalactosamina, presentes na camada de muco como fonte de carbono durante intensos períodos de replicação. Por fim, algumas bactérias usam as

células M para acessar as células-alvo; estas células não são recobertas por muco e suas membranas e receptores podem ser atravessados pelos microrganismos infecciosos.

Adesão, colonização e invasão

Alguns fatores de virulência medeiam a adesão, a colonização e a invasão por microrganismos; outros agem de maneira indireta, minimizando os mecanismos de defesa do hospedeiro, conferindo resistência a antibióticos e propriedades antifagocíticas, além de enfraquecerem as respostas imunológicas por atuarem como inibidores. Dentre os fatores de adesão, colonização e invasão, estão as proteínas da membrana bacteriana, as cápsulas de polissacarídeos, as proteínas secretórias, a parede celular, os componentes externos da membrana e diversas outras moléculas. Fatores de virulência específicos, derivados de proteínas de membrana, auxiliam a bactéria a aderir, colonizar e invadir o epitélio das barreiras das portas de entrada nos sistemas alimentar, respiratório, tegumentar, urinário e reprodutivo. Uma vez que estas células epiteliais são continuamente substituídas (vida média de ≈ 48 horas) e estes sistemas apresentam mecanismos de defesa tais como peristaltismo, ondulações mucociliares unidirecionais e micção, as bactérias patogênicas devem ser capazes de aderir, colonizar (replicar) e/ou invadir tais células epiteliais e evitar sua remoção. A adesão ocorre quando proteínas de membrana denominadas *adesinas* (um termo amplo) se ligam a receptores presentes nas membranas celulares. A adesão é uma clássica interação ligante-receptor; a proteína presente na bactéria se liga ao receptor na célula-alvo do hospedeiro. Algumas bactérias expressam adesinas, como moléculas de adesão à matriz microbiana e reconhecimento da superfície celular, que ligam a bactéria à superfície da célula. Outras bactérias utilizam extensões de suas membranas celulares, denominadas *fímbrias* ou *pili*, que se ligam às células animais. As fímbrias e *pili* possuem adesinas, como proteínas associadas aos *pili*, os antígenos das fímbrias ou as adesinas das fímbrias, que se ligam a receptores presentes nos microvilos do glicocálice ou na camada de muco (Fig. 4-15). As fímbrias e os *pili* podem também inibir a fagocitose. A *Escherichia coli* uropatogênica e enterotóxica, por exemplo, causa infecções no trato urinário e diarreia em animais, expressa adesinas das fímbrias (tipo I, P e S/F1C) e dos *pili* (K99), respectivamente. No trato urinário, a fímbria P é uma importante adesina e permite que a bactéria se prenda ao epitélio de transição e inicie a doença conhecida como urocistite necro-hemorrágica aguda. Outros fatores de virulência, como α-hemolisina e o fator citotóxico necrótico tipo 1, provocam necrose e hemorragia posteriores. No intestino delgado, a adesina K99 permite que a *E. coli* se fixe aos enterócitos e reduza sua perda numérica

provocada pelo peristaltismo. Quando grandes números de *E. coli* estão aderidos ao intestino delgado, há produção de outros fatores de virulência, como a enterotoxina, que agem diretamente sobre os enterócitos, provocando diarreia.

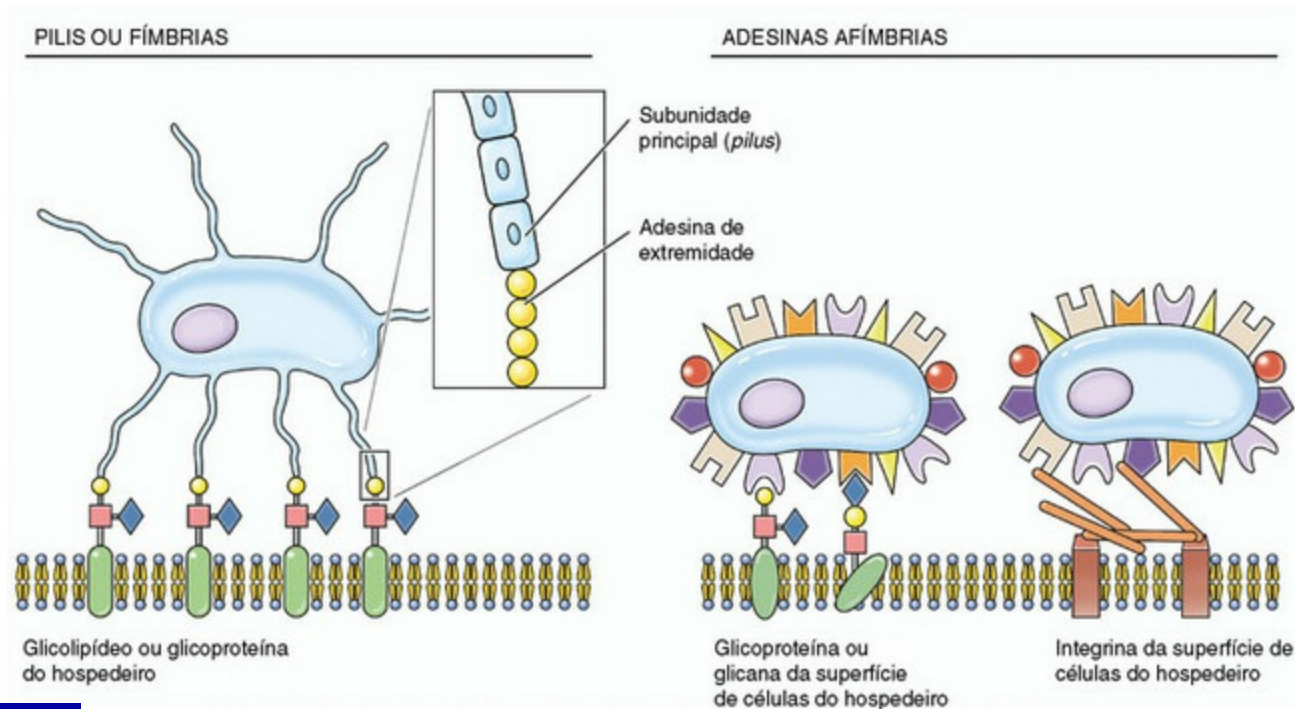



Fig. 4-15 Adesinas fímbrias (*pilus*) e afímbrias.

Estas estruturas são usadas por microrganismos infecciosos para adesão e ligação a receptores proteicos das membranas das células-alvo (especialmente células epiteliais da mucosa) ou moléculas da camada de muco ou da matriz extracelular vascularizada dos tecidos conjuntivos.

É provável que a maioria das doenças bacterianas esteja associada a interações ligante-receptor; no entanto, em muitas doenças veterinárias, ligantes bacterianos específicos e seus receptores nas células do hospedeiro não foram identificados. A adesão de quantidades suficientes de bactérias em uma porta de entrada dá início ao primeiro estágio da infecção bacteriana, chamado *colonização*. Após a colonização, outros grupos de fatores de virulência, denominados *invasinas* ou fatores de disseminação, são produzidos pelos microrganismos infecciosos. Dentre estes fatores, incluem-se a hialuronidase, a colagenase, as quinases, a lecitinase e a fosfolipase, que degradam a barreira formada pela mucosa (camada de muco) e pela pele, os complexos juncionais celulares e as moléculas da MEC, como o colágeno (Tabela 4-2). Este processo permite que as bactérias se disseminem rapidamente pelos espaços intercelulares e se protejam em áreas seguras, isoladas de ambientes desfavoráveis ou moléculas de defesa sintetizadas pelo hospedeiro. O *Clostridium chauvoei,* a bactéria responsável pelo carbúnculo sintomático em bovinos, por exemplo, sintetiza lecitinases e fosfolipases suficientes para provocar orifícios nas membranas celulares e, consequentemente, a morte de miócitos e células endoteliais. A *Listeria*

monocytogenes, o agente etiológico da listeriose no sistema nervoso de bovinos, produz invasinas que induzem a endocitose da bactéria para colonização microbiana, por atuar nos filamentos de actina das células do hospedeiro. Outras proteínas bacterianas, como componentes da superfície e cápsulas de polissacarídeo, são fatores de virulência que permitem que as bactérias escapem à fagocitose e ao reconhecimento por células do sistema imune inato e/ou adaptativo. Tais proteínas interrompem ou bloqueiam uma ou mais das etapas usadas por neutrófilos, monócitos ou macrófagos durante a fagocitose, como o contato inicial, o engolfamento, a formação de fagossomos, a fusão do fagossomo ao lisossomo, a morte e a digestão. O *Streptococcus pyogenes,* responsável pela mastite bovina, por exemplo, utiliza a proteína M e sua cápsula de ácido hialurônico para inibir a fagocitose e esta mesma cápsula para escapar ao reconhecimento pelo sistema imune.

Tabela 4-2 Ações Biológicas de Invasinas ou Fatores de Disseminação

Fator de Virulência	Ação
Hialuronidase	Despolimeriza o ácido hialurônico na matriz extracelular
Colagenase	Degrada fibras de colágeno, especialmente em tecidos musculares
Neuraminidase	Degrada o ácido neuramínico (ácido siálico) que mantém as células epiteliais ligadas à membrana basal na mucosa
Quinases	Digerem a fibrina e impedem a coagulação de sangue necessária ao isolamento das bactérias do restante do organismo
Lecitinase	Provoca orifícios nas membranas celulares ou a destruição destas estruturas
Fosfolipase	Provoca orifícios nas membranas celulares ou a destruição destas estruturas

Toxinas

Certos fatores de virulência são toxinas, como as exotoxinas, o ácido lipoteicoico e as endotoxinas (lipopolissacarídeo [LPS]), que danificam as células, e suas MEC, como o colágeno, são expressas por bactérias gram-positivas e gram-negativas (Fig. 4-16). Funcionalmente, estas moléculas participam da morte celular por citólise ou ativação da cascata inflamatória, frequentemente iniciadas pelo sistema complemento. Em certas doenças, estas toxinas são denominadas (e agrupadas) de acordo com sua atividade biológica, como as leucotoxinas e as neurotoxinas.

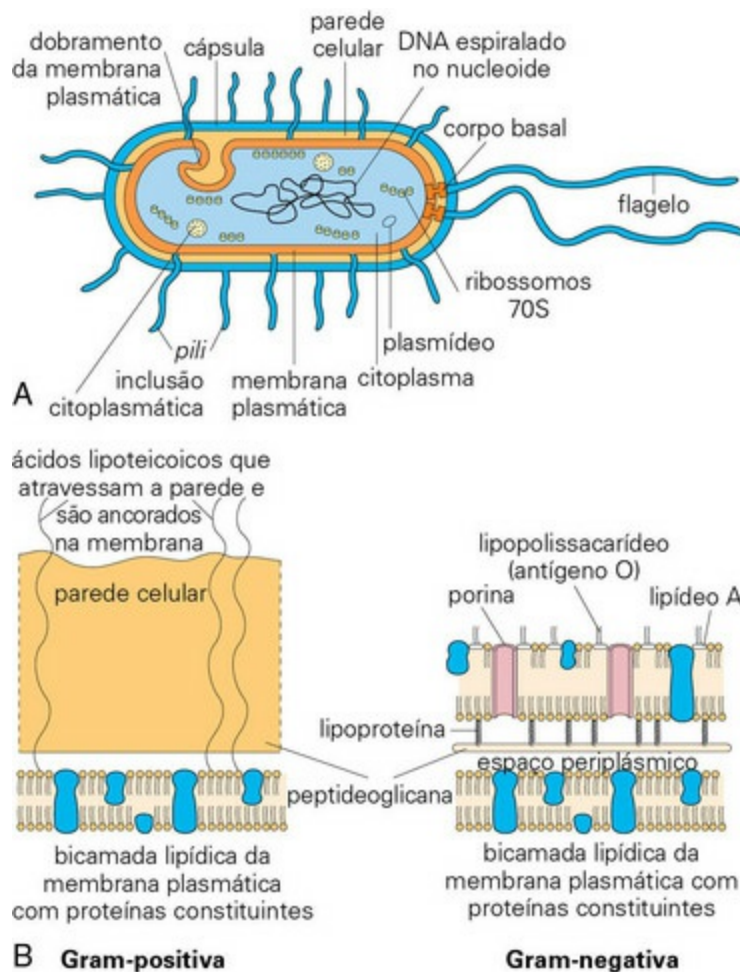



Fig. 4-16 Morfologia e moléculas de bactérias gram-positivas e gram-negativas. Moléculas, como exotoxinas, ácido lipoteicoico e endotoxinas (lipopolissacarídeo [LPS]), que formam a estrutura da parede bacteriana são frequentemente tóxicas. Estas moléculas atuam como fatores de virulência, que danificam as células e suas matrizes extracelulares, como o colágeno. **A,** Morfologia bacteriana clássica. **B,** As bactérias gram-positivas apresentam uma espessa camada de peptideoglicana *(à esquerda)*. As bactérias gram-negativas possuem uma camada delgada de peptideoglicana e uma membrana externa composta por LPS *(à direita)*.

*(**A** e **B** de Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)*

Exotoxinas e Ácido Lipoteicoico

As exotoxinas (geralmente derivadas de bactérias gram-positivas) são secretadas por bactérias viáveis e são potentes toxinas (Fig. 4-17, *A*). Algumas agem diretamente sobre as células, provocando citólise; outras atuam pelo sistema de toxinas A-B e se ligam às membranas celulares por um receptor (subunidade B) e liberam uma segunda molécula tóxica (subunidade A) no citoplasma. Estes sistemas são usados, por exemplo, no botulismo *(Clostridium botulinum),* no tétano *(Clostridium tetani)* e nas doenças provocadas por *Corynebacterium* spp. Outro fator de virulência, o ácido lipoteicoico, é encontrado na parede celular de bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*. O ácido lipoteicoico se comporta como uma endotoxina de bactérias gram-positivas, já que suas ações mimetizam as do LPS. O ácido lipoteicoico

se liga a células endoteliais, interage com os anticorpos circulantes, ativa a cascata do sistema complemento e desencadeia a liberação de espécies reativas de nitrogênio e oxigênio, hidrolases ácidas, proteinases altamente catiônicas, peptídeos catiônicos bactericidas, fatores de crescimento e citocinas citotóxicas de neutrófilos e macrófagos. A toxina formadora de vacúolos de *Helicobacter pylori,* a hemolisina de *E. coli* e os superantígenos de *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* são toxinas de ação superficial. Estas toxinas se ligam a membranas celulares e formam poros, provocando a morte celular. O *Staphylococcus aureus* também possui citotoxinas formadoras de poros, denominadas α-*toxinas*.

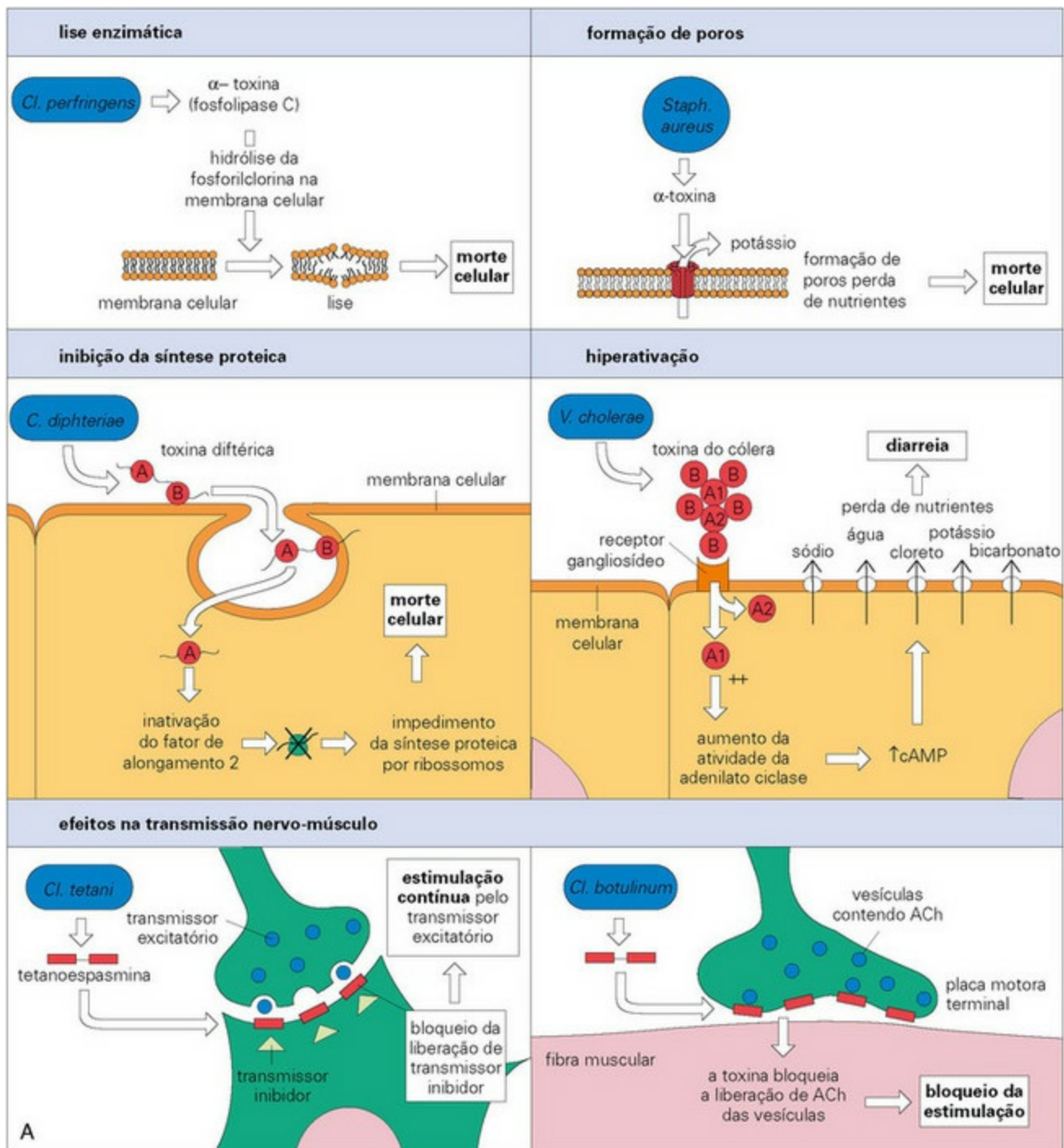
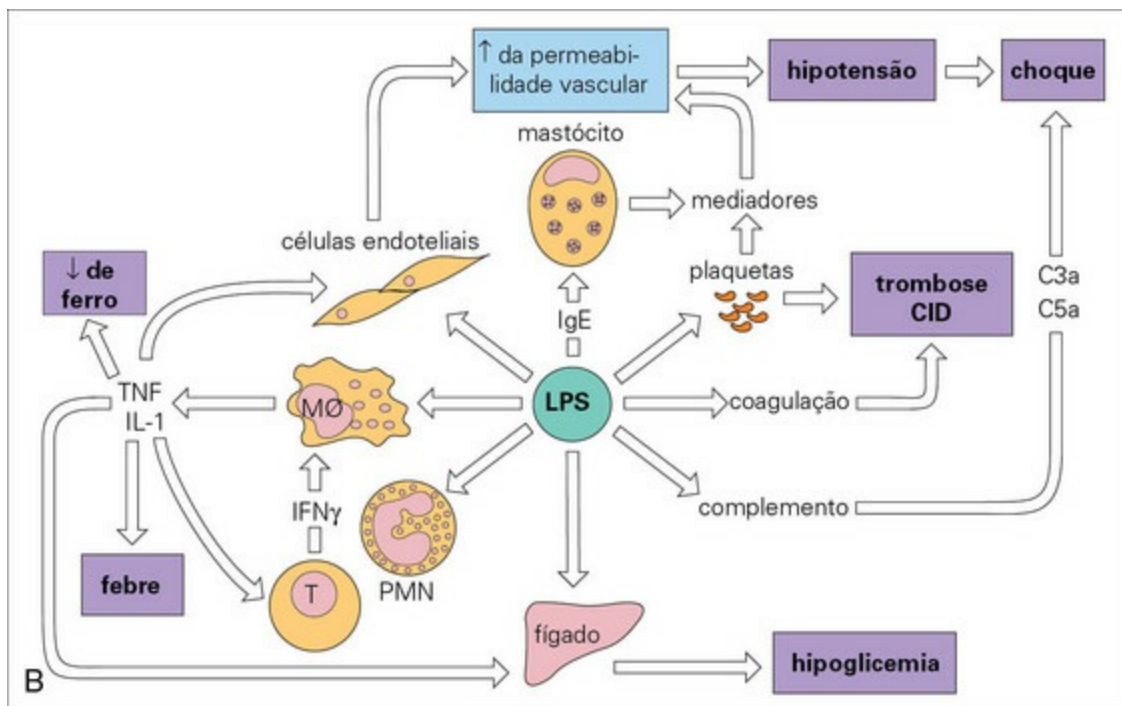



Fig. 4-17 Ações das toxinas bacterianas (fatores de virulência) na estrutura e função das células-alvo.

A, Modo de ação de algumas exotoxinas. As toxinas bacterianas agem de diversas maneiras. As toxinas são geralmente compostas por duas cadeias moleculares, sendo uma relacionada à entrada nas células e a outra à inibição da atividade de alguma função vital. *ACh,* Acetilcolina; *cAMP,* monofosfato de adenosina cíclico; *C, Corynebacterium*; *Cl, Clostridium*; *Staph, Staphylococcus*; *V, Vibrio*. **B,** Ações das endotoxinas bacterianas. O lipopolissacarídeo (LPS) ativa praticamente todos os mecanismos imunológicos, bem como as vias de coagulação; assim, esta molécula é um dos mais potentes estímulos imunes conhecidos. *CID,* Coagulação intravascular disseminada; *IFN,* interferon; *IL,* interleucina; *M,* macrófago; *PMN,* leucócito polimorfonuclear; *TNF,* fator de necrose tumoral.

*(**A** e **B** de Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiologia, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)*

Endotoxinas

As endotoxinas (geralmente derivadas de bactérias gram-negativas) são tóxicas para a maioria das células animais (especialmente células endoteliais e macrófagos), tecidos e órgãos, e podem ser letais caso grandes quantidades sejam liberadas no sistema circulatório, provocando a ativação de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico (NO) de macrófagos e células endoteliais. Isto leva à ativação do sistema complemento e das cascatas de coagulação e ao desenvolvimento de choque endotóxico (Fig. 4-17, *B*). Bactérias patogênicas, como *E. coli, Salmonella* spp., *Pseudomonas* spp., *Haemophilus* spp. e *Bordetella* spp., podem liberar endotoxinas nos tecidos quando elas morrem.

Outros Fatores de Virulência

Sistemas de Secreção

Os sistemas de secreção, dos quais seis tipos (I a VI) foram descritos, são organelas bacterianas que secretam ou injetam toxinas no citoplasma das células-alvo do hospedeiro. O sistema de secreção tipo III é o mais bem conhecido, sendo observado em algumas bactérias gram-negativas, como *Salmonella* spp. e *E. coli.* Este sistema injeta, como uma agulha, proteínas bacterianas especializadas, como as exotoxinas, no citoplasma das células. Estas toxinas proteicas interrompem a transdução de sinal e outros processos celulares, levando à morte da célula.

Sideróforos

Algumas bactérias patogênicas necessitam de ferro para colonizar a mucosa. O ferro é abundante nas células, mas inacessível às bactérias, por ser fortemente ligado ao heme, à ferritina, à transferrina ou à lactoferrina. Os sideróforos são fatores de virulência que medeiam a liberação de ferro de seus depósitos intracelulares (Fig. 4-14). Um exemplo é a enteroquelina de *E. coli* e *Salmonella* spp.; esta molécula retira o ferro ligado das células animais e o disponibiliza às bactérias.

Biofilmes/Comunidades Bacterianas Intracelulares

A colonização e o comensalismo bacteriano frequentemente ocorrem por meio de fatores de virulência que formam uma matriz exopolissacarídica denominada *biofilme* nas superfícies mucosas que revestem, por exemplo, as cavidades oral e nasal e o sistema de ductos mamários. As bactérias embebidas em biofilmes não são suscetíveis à fagocitose por macrófagos e podem também se tornar resistentes a antibióticos. A proteína associada a biofilmes (Bap), por exemplo, foi implicada na formação de biofilmes de *Staphylococcus aureus* na mastite bovina crônica. Da mesma maneira, infecções provocadas por certas cepas de *E. coli* uropatogênica, por exemplo, podem resultar na formação de comunidades bacterianas intracelulares nas células epiteliais da mucosa da vesícula urinária, cujo comportamento funcional é muito similar ao de um biofilme.

Papel dos genes bacterianos na suscetibilidade e/ou resistência a doenças

Fatores de Virulência

Os fatores de virulência são codificados por genes do DNA cromossômico, do DNA bacteriofágico ou de plasmídeos bacterianos. Estes genes podem ser imediatamente transferidos de forma horizontal entre as bactérias (p. ex., fatores de virulência de resistência a antibióticos) por meio de ilhas de patogenicidade e/ou plasmídeos de virulência. As ilhas de patogenicidade são grupos de genes que codificam fatores de

virulência encontrados em cromossomos bacterianos. Os plasmídeos de virulência são grupos de genes extracromossômicos autorreplicantes que codificam fatores de virulência e se localizam em plasmídeos, no citoplasma das bactérias. A maioria das bactérias apresenta apenas um cromossomo, mas pode conter centenas de cópias de plasmídeos de virulência específicos. Os plasmídeos se replicam independentemente da divisão celular; quando a bactéria se divide, os plasmídeos se distribuem de maneira aleatória entre as duas novas bactérias. Genes cromossômicos ou de plasmídeos expressam fatores de virulência como adesinas bacterianas, fatores de colonização, toxinas proteicas como as hemolisinas, e outros tipos de toxinas e moléculas que afetam as respostas imunológicas inatas e adaptativas. Cepas de bactérias que não apresentam ilhas de patogenicidade e/ou plasmídeos de virulência geralmente não provocam doença. O número e o tipo de fatores de virulência encontrados em uma dada cepa bacteriana estão sempre mudando, geralmente por meio da seleção genômica daqueles que favorecem a sobrevivência da bactéria no hospedeiro. Cada gênero e cepa bacterianos apresentam seu próprio perfil de fatores de virulência; o número total de fatores identificados em todos os gêneros de bactérias, portanto, chega a centenas. As cepas de *Rhodococcus equi* que causam doença, por exemplo, apresentam fatores cromossômicos de virulência que codificam polissacarídeo capsular, colesterol oxidase, fosfolipase C, lecitinase e ácidos micólicos de parede celular, além de plasmídeos que codificam a proteína associada à virulência (VAP).

Resistência a Antibióticos

A resistência a antibióticos, a capacidade das bactérias de sobreviver a antibióticos bacteriostáticos ou bacteriolíticos, se deve à seleção natural de genes com mutações aleatórias. Tais genes codificam moléculas bacterianas (*i.e.*, fatores de virulência) que provocam resistência por meio dos quatro seguintes importantes mecanismos (Fig. 4-18):

1. Desativação enzimática (inativação ou modificação do antibiótico), por produção de β-lactamases e β-lactamases de amplo espectro (que conferem resistência a cefalosporinas e monobactâmicos) por bactérias como *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, E. coli* e *Salmonella typhimurium*.
2. Alteração dos sítios de ligação do antibiótico (produção de proteínas ligantes de penicilinas [PBP]), como observado em infecções causadas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e outras bactérias resistentes à penicilina, à meticilina e à oxacilina, como *Streptococcus pneumoniae,* enterococos resistentes à vancomicina (VRE) e *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina (PRSP).

3. Alteração da via metabólica, como observado em algumas bactérias resistentes a sulfonamidas, que utilizam o ácido fólico pré-formado no lugar do ácido *para*-aminobenzoico (PABA), um precursor da síntese desta vitamina em bactérias que é inibido pelas sulfonamidas.
4. Redução do acúmulo de antibióticos nas bactérias, por diminuição da permeabilidade da membrana ao fármaco e/ou por aumento de seu efluxo por bombas de membrana.

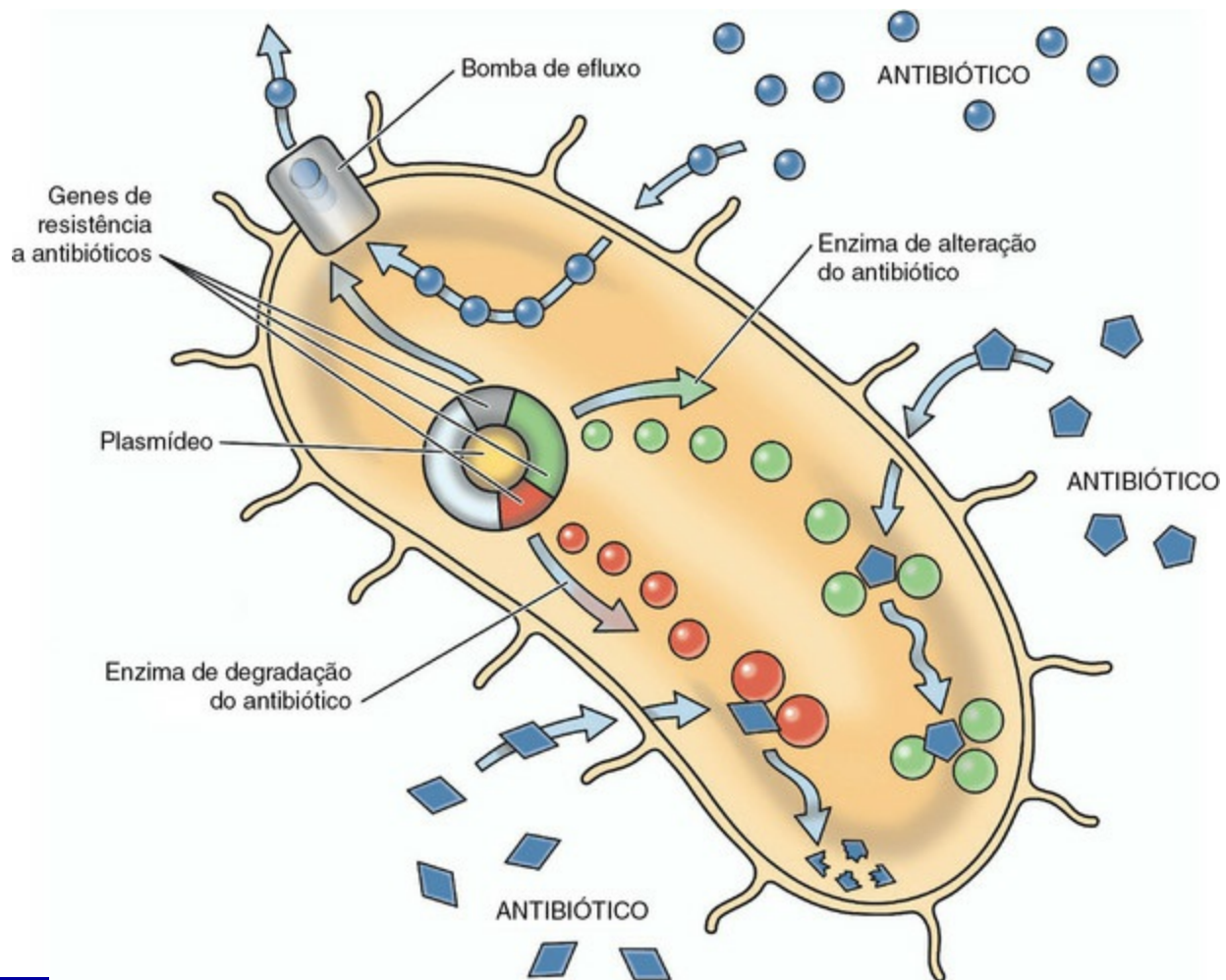



Fig. 4-18 Mecanismos usados pelas bactérias no estabelecimento da resistência a antibióticos.

Transferência Bacteriana da Resistência a Antibióticos

Bactérias que contêm vários genes de resistência a antibióticos são denominadas patógenos multirresistentes. Embora uma doença humana, as infecções por MRSA estão começando a ser observadas em animais. Tais patógenos apresentam múltiplos genes de resistência que os protegem de praticamente todos os antibióticos de amplo espectro comumente usados. Tais genes de resistência são transferidos entre bactérias de gêneros aparentados ou não pela transferência gênica vertical e horizontal.

Transferência Gênica Bacteriana

Transferência Gênica Vertical

O tempo necessário à divisão de uma bactéria ou ao dobramento numérico de uma colônia é denominado *tempo de geração* e pode ser tão curto como apenas 15 minutos. Embora as mutações genéticas que conferem resistência a antibióticos sejam eventos muito raros, devido aos tempos de geração rápidos e à capacidade de obtenção de números absolutos de bactérias extremamente altos por fissão binária em curtos períodos de tempo, em caso de ausência de tratamento, o desenvolvimento de resistência a antibióticos pode ser observado. A taxa de mutação espontânea para geração da resistência a antibióticos é de aproximadamente 1×10^8 a 1×10^9; isto significa que uma a cada 100 milhões a 1 trilhão de bactérias presentes em uma infecção desenvolve resistência por meio de uma mutação. A utilização de antibióticos é uma forma de pressão ambiental sobre as bactérias; aquelas que sofrem mutações genéticas favoráveis (*i.e.*, expressam fatores de virulência de resistência a antibióticos) sobrevivem ao tratamento e continuam a se reproduzir. Por meio da transferência gênica vertical, estes microrganismos, então, passam este fator de virulência de resistência a antibióticos durante a replicação do DNA à sua progênie, resultando na formação de uma colônia completamente resistente. Assim, o uso excessivo de antibióticos de amplo espectro em seres humanos e animais é uma preocupação pertinente.

Transferência Gênica Horizontal

As bactérias podem também transferir os genes de resistência a antibióticos entre si por meio da transferência gênica horizontal (Fig. 4-19), das seguintes maneiras:

1. Contato direto entre bactérias (conjugação) por meio de plasmídeos (a forma mais comum).
2. DNA cromossômico (transformação), em que trechos do DNA que codifica a resistência a antibióticos, livres no fluido extracelular devido à morte da bactéria, são incorporados por microrganismos viáveis.
3. Vírus específicos de bactérias (bacteriófagos), que transferem o DNA (transdução) entre duas bactérias semelhantes.

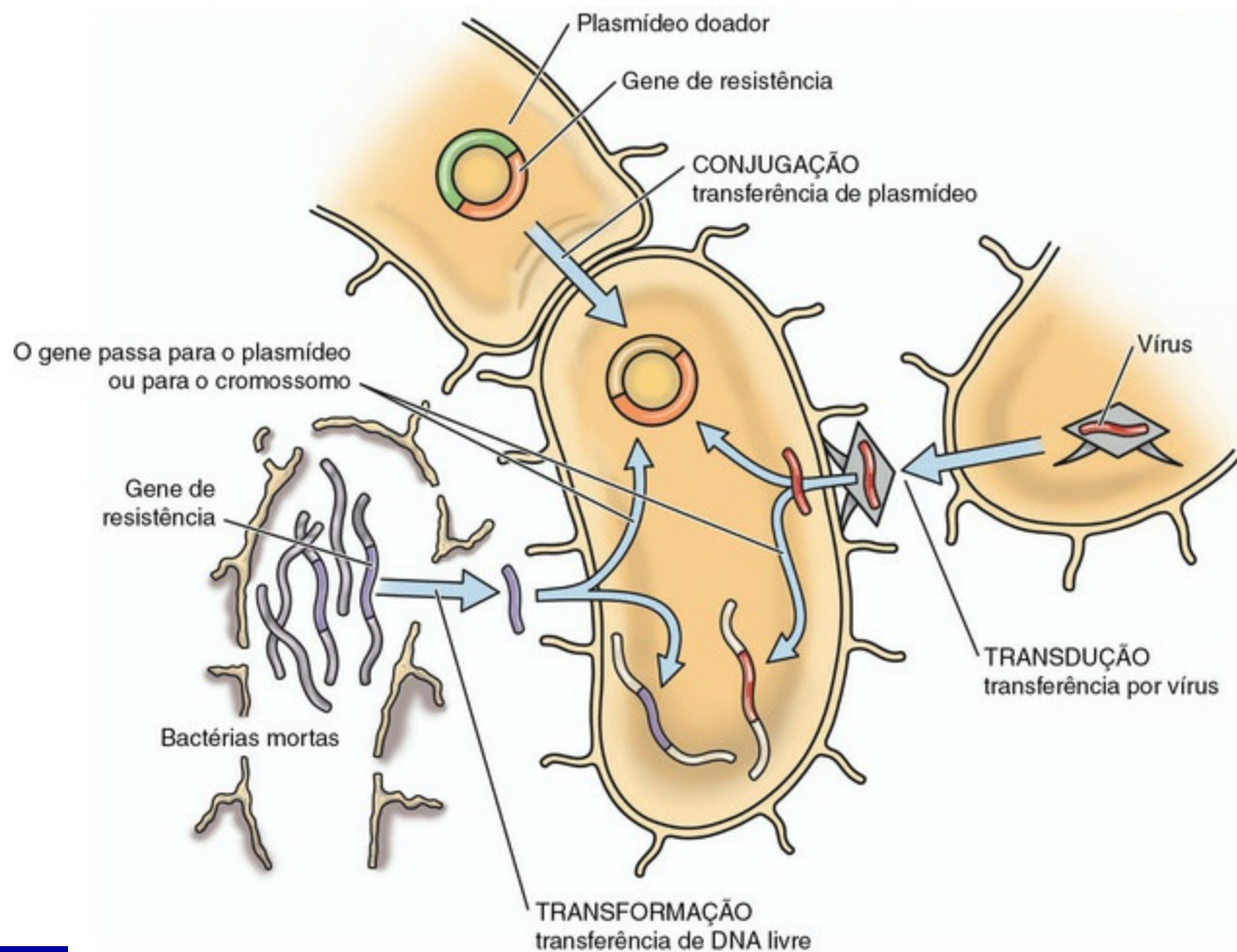



Fig. 4-19 Transferência gênica horizontal.

Mecanismos empregados pelas bactérias na transferência da resistência a um antibiótico a outras bactérias.

Doenças bacterianas pelos sistemas corpóreos

Embora a mesma doença bacteriana frequentemente afete diferentes sistemas de órgãos, tais enfermidades serão distribuídas, nesta seção, com base nos órgãos que apresentam as lesões macroscópicas primárias mais comumente utilizadas em seu reconhecimento e identificação. As doenças bacterianas são classificadas segundo seu mecanismo primário de lesão na Tabela 4-3.

Tabela 4-3 Mecanismos de Lesão nas Doenças Provocadas por Bactérias

Inflamação	Toxinas	Lesão Estrutural	Alteração da Exocitose de Neurotransmissores	Alterações do Ciclo Celular	Disfunção das Bombas de Eletrólitos/ Fluido
SISTEMA ALIMENTAR E PERITÔNIO, OMENTO, MESENTÉRIO E CAVIDADE PERITONEAL					
• Colibacilose entérica • Língua de pau • Salmonelose • Disenteria suína • Doença de Johne • Enterite por *Rhodococcus* • Tuberculose intestinal bovina	• Carbúnculo hemático alimentar • Salmonelose • Disenteria suína • Enterotoxemia	• Colibacilose entérica		• Enterite proliferativa	• Colibacilose entérica
SISTEMA HEPATOBILIAR E PÂNCREAS EXÓCRINO					
• Leptospirose hepática	• Doença de Tyzzer • Hemoglobinúria bacilar • Hepatite necrótica infecciosa • Leptospirose hepática	• Leptospirose hepática			
SISTEMA RESPIRATÓRIO, MEDIASTINO E PLEURA					
• Polisserosite suína • *Streptococcus zooepidemicus* • Pneumonia enzoótica bovina • Pasteurelose/mannheimiose pulmonar bovina • Pleuropneumonia suína • Pneumonia por *Rhodococcus* • Pleuropneumonia contagiosa bovina • Tuberculose bovina	• Polisserosite suína • *Streptococcus zooepidemicus* • Rinite atrófica • Pasteurelose/ mannheimiose pulmonar bovina • Pleuropneumonia suína • Carbúnculo hemático respiratório	• Pneumonia enzoótica suína			

Inflamação	Toxinas	Lesão Estrutural	Alteração da Exocitose de Neurotransmissores	Alterações do Ciclo Celular	Disfunção das Bombas de Eletrólitos/ Fluido
SISTEMA CARDIOVASCULAR E VASOS LINFÁTICOS					
• Vasculopatia/vasculite embólica • Leptospirose vascular • Mormo (Farcino)	• Doença do edema • Vasculopatia/vasculite embólica • Carbúnculo hemático septicêmico • Leptospirose vascular	• Leptospirose vascular			
SISTEMA URINÁRIO					
• Urocistite "necro-hemorrágica" • Pielonefrite contagiosa bovina • Leptospirose renal	• Doença do rim polposo • Urocistite "necro-hemorrágica" • Pielonefrite contagiosa bovina • Leptospirose renal	• Leptospirose renal			
MEDULA ÓSSEA, CÉLULAS SANGUÍNEAS E SISTEMA LINFÁTICO					
• Adenite equina • Linfadenite caseosa • Brucelose					
SISTEMA NERVOSO					
• Listeriose • Meningoencefalite trombótica • Linfadenite mesentérica por *Rhodococcus* • Meningite	• Doença do edema • Encefalomalacia simétrica focal		• Botulismo • Tétano		
MUSCULATURA ESQUELÉTICA					
	• Carbúnculo sintomático • Edema maligno • Hepatite necrótica infecciosa				
OSSO, ARTICULAÇÕES, TENDÕES E LIGAMENTOS					
• Actinomicose					
SISTEMA TEGUMENTAR					
• Dermatite exsudativa dos suínos • Piodermite canina • Erisipela suína	• Dermatite exsudativa dos suínos • Piodermite canina				
SISTEMA REPRODUTIVO FEMININO E GLÂNDULA MAMÁRIA					
• Brucelose • Mastite bovina	• Mastite bovina				
SISTEMA REPRODUTIVO MASCULINO					
• Brucelose					

Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal

Colibacilose Entérica *(Escherichia coli)*

As cepas de *E. coli* que provocam doenças em animais foram denominadas enterotoxigênica, enteropatogênica e êntero-hemorrágica com base nos mecanismos e nos fatores de virulência que utilizam para causar diarreia. Os mecanismos de lesão na colibacilose entérica são (1) alterações não estruturais na função dos sistemas de

transporte de íons e fluidos na membrana celular (cepas bacterianas enterotoxigênicas) e (2) necrose coagulativa aguda das células, provocada por toxinas bacterianas e pela inflamação aguda, seus mediadores e enzimas de degradação (cepas bacterianas enteropatogênica e êntero- hemorrágicas). As cepas enterotoxigênicas e enteropatogênicas não invadem os enterócitos, mas as cepas êntero-hemorrágicas, sim. As cepas enterotoxigênicas secretam toxinas que provocam alterações funcionais, mas não estruturais, na secreção de eletrólitos e fluidos dos enterócitos, resultando em diarreia secretória. As cepas enteropatogênicas afetam a estrutura das bordas das microvilosidades dos enterócitos, que alteram a secreção de eletrólitos e fluidos, levando ao desenvolvimento de diarreia osmótica (por má absorção) e, de maneira menos significativa, de diarreia secretória. As cepas êntero-hemorrágicas afetam a estrutura dos enterócitos do cólon, provocando morte celular (necrose), inflamação e hemorragia, que reduzem a absorção de fluidos nesta região do intestino e provocam diarreia por má absorção. É provável que as endotoxinas (como o LPS) atuem de maneira direta ou indireta nas doenças provocadas por estas três cepas. Não são observadas lesões macroscópicas na colibacilose enterotoxigênica, mas, nas formas enteropatogênicas e êntero-hemorrágicas da doença a mucosa é irregular e granular (necrose de enterócitos, atrofia de vilos) e apresenta áreas de hemorragia, inflamação aguda e exsudação de fibrina (Fig. 7-157).

Os animais entram em contato com a *E. coli* mediante a ingestão de bactérias presentes em fômites contaminados com material fecal. A bactéria é deglutida e chega à camada de muco e à mucosa intestinal por meio do peristaltismo. É provável que os flagelos expressos por algumas cepas de *E. coli* facilitem a penetração do microrganismo na camada de muco e o acesso aos microvilos dos enterócitos. A *E. coli* enterotoxigênica expressa as adesinas das fímbrias K99 (F5) ou F41, que permitem sua ligação a receptores na camada de muco e a gangliosídeos e glicoproteínas nas membranas celulares das microvilosidades dos enterócitos. Quando a mucosa é colonizada, grandes números de bactérias são produzidos (Fig. 4-20) e estes microrganismos secretam enterotoxinas termolábeis (LT) e termoestáveis (ST) que se difundem pela camada de muco e pelas microvilosidades, se ligam a receptores específicos nas bordas dos enterócitos, prejudicam a função dos sistemas de transporte de eletrólitos e fluidos na membrana celular e provocam diarreia secretória. Este processo resulta em lesão funcional, mas alterações estruturais não são observadas ao exame macroscópico. As enterotoxinas LT e ST se ligam a receptores glicolipídicos presentes nas superfícies apicais dos enterócitos. Após tal ligação, estes complexos são endocitados e interagem com diversos sistemas de segundos mensageiros (sistemas de transdução de sinal das células epiteliais) que acabam por aumentar as concentrações intracelulares de monofosfato de adenosina

cíclico (cAMP, enterotoxina LT) e monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, enterotoxina ST). Estas moléculas abrem os canais de cloreto (regulador transmembrânico da fibrose cística) nas membranas celulares dos enterócitos, agindo de modo irreversível na saída dos íons cloreto do meio intracelular para o lúmen intestinal. A secreção excessiva de cloreto também leva à saída de água para o lúmen intestinal, aumentando o volume de fluido no órgão. Este volume acaba por exceder a capacidade de absorção intestinal.

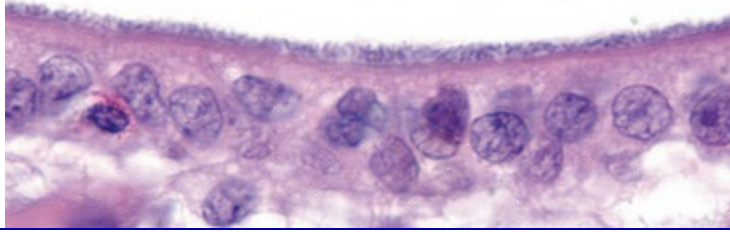



Fig. 4-20 Colonização da mucosa na colibacilose entérica.

A *Escherichia coli* se liga aos microvilos, formando uma camada uniforme de cocobacilos que se coram em azul (hematoxilina). Note a ausência de lesão de células epiteliais. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A *E. coli* enteropatogênica (EPEC) coloniza a mucosa de maneira similar à usada pela *E. coli* enterotoxigênica. As EPEC não produzem enterotoxinas LT ou ST, mas expressam adesinas como as das fímbrias, o fator de adesão de EPEC e a intimina (proteína não fímbria da membrana externa). As integrinas podem atuar como receptores de membrana celulares para a intimina, e esta interação parece produzir uma firme ligação entre a bactéria e o enterócito. Após a colonização e o crescimento, os fatores de virulência bacterianos danificam a borda em escova, levando à perda de microvilos no sítio de colonização. Tais fatores de virulência parecem participar de processos que interrompem as funções do citoesqueleto dos microvilos, interferindo nos filamentos de actina, na polimerização desta molécula e em outros componentes, alterando, assim, as concentrações intracelulares de cálcio. Este tipo de alteração foi denominado *lesão por attaching and effacing* (ligação e obliteração, em tradução livre), fazendo com que a bactéria passasse a ser chamada de *E. coli attaching and effacing.* A lesão e a perda de microvilos reduzem a atividade de enzimas digestivas no glicocálice (diarreia osmótica) e interrompem os sistemas de transporte de íons (diarreia secretória). A EPEC também secreta proteínas bacterianas e é provável que as injete no citoplasma dos enterócitos por meio de um sistema de secreção do tipo III. Estas proteínas, EspA, EspB e EspD, ativam diversas vias de transdução de sinal nas células do hospedeiro, que parecem participar da patogênese de destruição dos microvilos. Além disso, há desenvolvimento de

inflamação aguda no sítio de ligação entre a bactéria e os microvilos, o que provavelmente participa da lesão por *attaching and effacing*. Algumas dessas cepas também secretam um fator de virulência denominado *verotoxina,* que mata enterócitos e células da lâmina própria (tecidos vascularizados da MEC), provocando erosões e úlceras na mucosa, edema e hemorragia intestinal, e aumentando as superfícies mucosas desnudas que absorvem as endotoxinas.

A *E. coli* êntero-hemorrágica parece colonizar a camada de muco e a mucosa de maneira similar à empregada pelas outras duas cepas; no entanto, os enterócitos do cólon são as células-alvo primárias. Esta especificidade pode ser mediada por interações ligante-receptor e fímbrias bacterianas, que atuam como adesinas e se ligam às membranas celulares dos enterócitos. Gradientes químicos, como a concentração de ferro nas células-alvo, podem também ser responsáveis por esta especificidade pelo cólon. Uma vez ligadas aos enterócitos do cólon, as bactérias se replicam em grandes números e secretam verotoxina, que estimula uma intensa resposta inflamatória aguda. A verotoxina é também capaz de invadir os enterócitos e matá-los. A *E. coli* êntero-hemorrágica não produz enterotoxinas LT ou ST; assim, as lesões mucosas (colite hemorrágica) características desta cepa parecem ser provocadas pela combinação de enzimas e mediadores inflamatórios e toxinas, que causam morte celular e expõem a lâmina própria desnuda subjacente a diversas perigosas moléculas luminais, como o LPS, que podem ser imediatamente absorvidas. A endotoxina, especialmente quando no sangue, pode levar ao desenvolvimento de inflamação, dano capilar, vasculite, trombose, coagulação intravascular, degradação e infarto tecidual, choque endotóxico e morte. É provável que estes mecanismos sejam responsáveis pelo desenvolvimento de hemorragia e necrose adrenal cortical aguda (Fig. 12-25) observado na endotoxemia por *E. coli* e outras infecções por coliformes. A colibacilose septicêmica, provavelmente causada por uma cepa enteropatogênica de *E. coli,* pode ser primeiramente observada como uma manifestação alimentar e, então, progride à colibacilose enterotoxêmica ou septicêmica. Nestas formas, a bactéria e suas enterotoxinas tendem a acessar o sistema circulatório por meio de invasão e absorção nos leitos capilares da lâmina própria da mucosa acometida. A colibacilose enterotoxêmica e suas toxinas causam a doença do edema no sistema nervoso (ver a Seção Sistema Nervoso e também o Cap. 14) e o subsequente desenvolvimento de arteriopatia/arteriolopatia fibrinoide cerebral, isquemia e malacia, enquanto a colibacilose septicêmica está relacionada a alterações cardiovasculares (Cap. 10), levando à morte por choque tóxico e endotóxico e colapso cardiovascular.

Língua de Pau *(Actinobacillus lignieresii)*

O mecanismo de lesão na língua de pau é a incessante inflamação piogranulomatosa e as respostas fibróticas de reparo. As lesões macroscópicas incluem aumento de volume e consistência firme da língua, que se protrui da cavidade oral. A superfície de corte apresenta numerosos granulomas de coloração amarelo-esbranquiçada, distribuídos de forma aleatória e combinados a amplas bandas de tecido conjuntivo fibroso (Fig. 7-27). O *Actinobacillus lignieresii* é uma bactéria comensal da mucosa da cavidade oral de bovinos e ovinos. Durante a mastigação, a bactéria é carreada da mucosa aos tecidos conjuntivos submucosos por meio de feridas penetrantes, como aquelas provocadas por corpos estranhos pontiagudos, como lascas de madeira e arame. A bactéria coloniza o tecido conjuntivo submucoso, e o LPS de sua parede celular é, provavelmente, responsável em parte pela inflamação piogranulomatosa e as respostas fibróticas concomitantes observadas. Pouco se sabe acerca de como os fatores de virulência, as interações ligante-receptor, as células-alvo, as toxinas, as moléculas antifagocíticas da cápsula bacteriana ou outros fatores participam da patogenicidade dessas bactérias. No entanto, parece provável que estes microrganismos sejam capazes de escapar à morte por neutrófilos e macrófagos, colonizando os próprios abscessos nos tecidos da língua e da cavidade oral. Ciclos repetidos de fagocitose, crescimento e replicação bacteriana, morte de macrófagos, liberação de grandes números de novas bactérias, recrutamento de outras células inflamatórias *naïve* e respostas de reparação, como a fibrose, provavelmente perpetuam e expandem o escopo do processo nosológico. A fibrose e o encapsulamento ocorrem ao mesmo tempo e parecem representar uma última tentativa de isolamento da bactéria e do exsudato do tecido vascularizado da língua e da cavidade oral. O *Actinobacillus lignieresii* pode se disseminar pelos vasos linfáticos até os linfonodos regionais e provocar uma resposta inflamatória similar nestas estruturas.

Carbúnculo Hemático Gastrointestinal *(Bacillus anthracis)*

O mecanismo de lesão no carbúnculo hemático intestinal é a necrose coagulativa aguda de células, provocada por toxinas bacterianas. As lesões macroscópicas incluem segmentos de coloração vermelho-escura a roxo-escura do intestino delgado ou de todo o órgão (enterite hemorrágica) e edema e hemorragia em mucosas, submucosas e serosas (Fig. 7-135). Além disso, os linfonodos mesentéricos podem apresentar aumento de volume, edema e hemorragia. Essas toxinas são produzidas por bactérias que revestem, de modo laminar, as superfícies da mucosa; estas moléculas se difundem pela mucosa e pela lâmina própria, provocando, além de necrose, trombose dos vasos da mucosa e da submucosa. Tal trombose leva ao desenvolvimento de necrose isquêmica nos tecidos supridos por estes vasos

sanguíneos. De modo geral, não se observa inflamação.

Os animais, mais comumente da espécie bovina, entram em contato com o *Bacillus anthracis* por meio da ingestão de fômites contaminados com endosporos e/ou formas vegetativas das bactérias. A bactéria é mais comumente encontrada no solo e na água como endosporo, uma forma dormente e não reprodutiva resistente à radiação UV, à desidratação, a temperaturas extremamente frias ou quentes e a desinfetantes químicos. Estas condições danificam a forma vegetativa, que produz toxinas e provoca a doença. Os animais podem ingerir os endósporos, que subsequentemente germinam em formas vegetativas no trato alimentar. No entanto, os animais podem também ingerir as formas vegetativas como resultado das condições ambientais que permitem a persistência destes microrganismos por um período de tempo limitado. Chuvas fortes após secas podem provocar a germinação de endósporos em áreas contaminadas e a multiplicação das formas vegetativas. Os endósporos presentes em resíduos de carnes mal cozidas ou processadas e produtos de degradação podem germinar em formas vegetativas, persistir por um período de tempo limitado, e, então, ser ingeridos durante a alimentação dos animais.

Os endósporos e/ou as formas vegetativas são deglutidos, escapam à destruição pela acidez gástrica e chegam à mucosa do intestino delgado através do peristaltismo. A sequência de eventos entre a ingestão de endósporos ou formas vegetativas e a ocorrência de lesões é, em grande parte, desconhecida. Foi sugerido que os endósporos podem chegar à mucosa e à lâmina própria por meio de úlceras, cortes e ferimentos no sistema alimentar, geminar em formas vegetativas, colonizar o tecido e secretar as toxinas que provocam a doença. É também provável que as formas vegetativas acessem os linfonodos mesentéricos regionais através dos vasos linfáticos aferentes, como bactérias livres, ou do interior de macrófagos, que migram pelos vasos linfáticos até estas estruturas. As formas vegetativas provavelmente utilizam os mecanismos discutidos a seguir para provocar doença na mucosa lesionada. Alternativamente, a necessidade de ocorrência de uma lesão na mucosa como evento inicial da doença é uma questão aberta a discussões. Hipoteticamente, três possíveis mecanismos provocam a produção de formas vegetativas, toxinas e lesões:

1. Os endósporos* podem ser aprisionados na camada de muco da mucosa e germinar em formas vegetativas, que utilizam o muco para crescer e se replicar e produzem toxinas que se difundem pela mucosa e pela submucosa, causando as lesões.
2. Os endósporos* podem ser aprisionados na camada de muco da mucosa, ser fagocitados por macrófagos ou células dendríticas e carreados às placas de Peyer, onde germinam em formas vegetativas, que produzem toxinas que se difundem

pela mucosa e pela submucosa, causando as lesões.

3. Os endósporos* são fagocitados por células M e carreados às placas de Peyer, onde germinam em formas vegetativas, que produzem toxinas que se difundem pela mucosa e pela submucosa, causando as lesões.

Os fatores de virulência primários produzidos por *Bacillus anthracis* estão localizados em genes do plasmídeo e incluem aqueles que formam a cápsula e a toxina do *Bacillus anthracis*. A cápsula é importante no estabelecimento da infecção, enquanto a toxina do *Bacillus anthracis* é responsável pelas lesões, pela doença e pela morte. A cápsula é composta por ácido poli-D-glutâmico, que é não tóxico, mas protege a bactéria de anticorpos destrutivos e componentes bactericidas do plasma e inibe a fagocitose, a morte e a digestão das formas vegetativas da bactéria por macrófagos e neutrófilos. O *Bacillus anthracis* produz três exotoxinas que, juntas, provocam a morte celular. Uma exotoxina, denominada *antígeno protetor,* facilita sua entrada nas células por endocitose e, então, cria um poro na membrana celular, através do qual as duas outras toxinas, o *fator de edema* e o *fator letal,* podem entrar na célula. As exotoxinas devem primeiro se ligar a receptores nas células-alvo. O antígeno protetor se liga a dois diferentes receptores na superfície celular, o marcador tumoral endotelial 8 (TEM8) e a proteína de morfogênese capilar 2 (CMG2). Estes receptores parecem explicar a orientação vascular da doença e o subsequente colapso do sistema circulatório. Além de serem expressos em tecidos vasculares, estes receptores são também comumente encontrados em células em muitos outros sistemas de órgãos, sendo provavelmente responsáveis pelas diversas formas (respiratória, cutânea e gastrointestinal) do *Bacillus anthracis*. Uma vez no interior das células, o antígeno protetor se combina ao fator de edema, formando a toxina de edema, que interrompe o funcionamento dos sistemas de transporte de água e eletrólitos na membrana celular e provoca edema, e também bloqueia a fagocitose de formas vegetativas por neutrófilos e macrófagos. Além disso, o antígeno protetor se combina ao fator letal, formando a toxina letal. Esta toxina estimula a produção de diversas citocinas que provocam morte celular, afetando principalmente células fagocitárias, como macrófagos e células endoteliais dos capilares. Devido à lesão na mucosa e na lâmina própria, os leitos capilares da MEC podem absorver o edema e as toxinas letais, assim como diversas endotoxinas intestinais. As citocinas, as toxinas do *Bacillus anthracis* e as endotoxinas exercem profundos efeitos no sistema cardiovascular, que contribuem para o desenvolvimento de choque cardiogênico e circulatório e morte. Os genes cromossômicos das formas vegetativas da bactéria também expressam o fator de virulência da cápsula, que torna o microrganismo resistente à fagocitose por macrófagos teciduais associados à

mucosa. Além disso, a bactéria apresenta vários fatores cromossômicos de virulência, que codificam hemolisinas, fosfolipases e proteínas de aquisição de ferro, que podem auxiliar ou provocar a morte celular.

Salmonelose *(Salmonella spp.)*

O mecanismo de lesão da salmonelose é a necrose coagulativa aguda de células provocada por toxinas bacterianas e pela inflamação aguda e seus mediadores e enzimas de degradação. Existem três formas de salmonelose: superaguda, aguda e crônica. As lesões macroscópicas observadas na forma superaguda incluem a formação de petéquias e a descoloração azulada (cianose) da pele e o desenvolvimento de polisserosite fibrinosa e coagulopatia intravascular disseminada (Fig. 7-128). Estas lesões são derivadas de danos no sistema vascular, com vasculite e trombose provocadas por toxinas bacterianas. Na forma aguda, as lesões afetam a mucosa do intestino delgado, do intestino grosso e do ceco (ileotiflocolite fibrinonecrótica) e são caracterizadas por superfície mucosa irregular e granular (necrose), com presença de muco, fibrina e, ocasionalmente, sangue (Fig. 7-128). O conteúdo apresenta odor desagradável (cheiro de tanque séptico). Este padrão de lesão é provocado por toxinas bacterianas, pela inflamação aguda e seus efeitos nos enterócitos e nos vasos sanguíneos da lâmina própria. As bactérias podem se disseminar pela veia porta do fígado, levando à formação de focos de necrose e inflamação induzida pela bactéria (nódulos paratifoides) (Fig. 8-49). Esta disseminação provavelmente se dá durante o tráfego leucocitário e a infecção das células de Kupffer, mas pode haver bacteremia. O tráfego leucocitário também dissemina as bactérias até os linfonodos mesentéricos e sistêmicos e a vesícula biliar (colecistite fibrinosa). Na forma crônica, a lesão é associada a discretos focos de necrose e ulceração da mucosa (úlceras em botão). Estas lesões são derivadas de danos no sistema vascular, pelo desenvolvimento de vasculite e trombose associado à difusão de toxinas bacterianas na submucosa intestinal.

Os animais entram em contato com a *Salmonella* spp. por meio da ingestão de bactérias em fômites contaminados com material fecal. A bactéria é deglutida e chega à camada de muco e à mucosa dos intestinos através do peristaltismo. A *Salmonella* spp. parece usar dois mecanismos para colonizar a mucosa e acessar a lâmina própria e seus leitos capilares. No primeiro mecanismo, são usadas as células M das criptas intestinais. Uma vez que estas células não são recobertas por muco, as bactérias entram em contato direto com as membranas celulares apicais das células M. No segundo mecanismo, as membranas celulares apicais dos enterócitos são usadas para acessar as células; no entanto, estas células são recobertas pela camada de muco. Uma vez que a *Salmonella* spp. é uma bactéria móvel, é capaz de penetrar

na camada de muco e acessar estas membranas. A bactéria deve aderir às superfícies apicais das células M e dos enterócitos para começar o processo de colonização intestinal, que é mediado por interações ligante-receptor. Embora este fenômeno não tenha sido comprovado, é provável que uma ou mais das fímbrias da *Salmonella* spp. estejam envolvidas na adesão inicial entre a bactéria e estas células. As fímbrias usadas para a adesão às células do hospedeiro podem variar dependendo de se o alvo é uma célula M ou um enterócito. Uma vez ligado à membrana celular, o sistema de secreção do tipo III é usado para injetar as proteínas bacterianas na célula do hospedeiro, estimulando a fagocitose pela mobilização dos filamentos de actina no citoplasma. Acredita-se, embora este fenômeno não tenha sido provado, que as fímbrias possam determinar a suscetibilidade da espécie animal e das células-alvo às diversas cepas de *Salmonella* spp. A colonização da mucosa depende da presença de LPS na bactéria, e é provável que esta molécula participe da adesão nas células-alvo por conferir estabilidade à parede celular do microrganismo, resistência aos sais biliares e hidrofobicidade da superfície celular, além de permitir a inserção e o dobramento correto das proteínas de membrana, como aquelas das fímbrias. As *Salmonella* spp. que entram na mucosa pelas células M têm acesso direto aos macrófagos e às células linfoides das placas de Peyer, enquanto aquelas que entram pelos enterócitos são provavelmente fagocitadas por macrófagos de mucosa e carreadas pelos vasos linfáticos aferentes até as placas de Peyer. Estas bactérias são capazes de inibir a fusão fagossomo lisossomo, bloqueando, assim, sua morte por macrófagos. Em caso de ocorrência da fusão fagossomo lisossomo, as bactérias são capazes de bloquear os efeitos das enzimas lisossomais, da acidez e dos radicais livres. Na verdade, a bactéria reside e replica-se no fagossomo e/ou no fagolisossomo até que seja liberada do macrófago, após a morte desta célula por toxinas produzidas pelo microrganismo. Uma vez nas placas de Peyer, os macrófagos infectados com bactérias morrem e liberam os microrganismos que irão infectar outros macrófagos, através de interações ligante-receptor. A *Salmonella* spp. pode matar os macrófagos por apoptose, usando o sistema secretório de tipo I, que ativa a caspase 1. Estes macrófagos são frequentemente recrutados como monócitos da circulação sistêmica como componentes da resposta inflamatória aguda. Uma vez infectados pela bactéria, os macrófagos migram pelos vasos linfáticos eferentes até os linfonodos mesentéricos regionais, utilizando mecanismos similares àqueles descritos para as placas de Peyer e, então, se disseminam de forma sistêmica, através do ducto torácico e do sistema circulatório. É provável que os macrófagos também acessem a circulação sistêmica através de capilares e vênulas pós-capilares dos linfonodos. Parece também que as células dendríticas da mucosa intestinal são infectadas pela bactéria, e é provável que estas células disseminem a infecção às placas de Peyer.

Em todas estas situações, também há inflamação aguda, em resposta às toxinas e aos antígenos bacterianos, que altera a permeabilidade vascular, provoca lesões e recruta neutrófilos e suas enzimas de degradação que, por sua vez, podem causar outras lesões teciduais. Como parte desta resposta, a interação de células M e enterócitos com as bactérias parece provocar a liberação de quimiocinas e outros quimiotáticos de neutrófilos na MEC vascularizada adjacente. Parece que o desenvolvimento da forma de doença (superaguda, aguda ou crônica) depende de quais etapas cronológicas (anteriormente descritas) são enfatizadas pela expressão de fatores de virulência por diferentes cepas de *Salmonella* spp. É provável que a forma superaguda favoreça a disseminação aos linfonodos regionais e, então, a disseminação sistêmica; a liberação de toxinas provoca lesão vascular, insuficiência do sistema circulatório e morte. A forma aguda provavelmente favorece a adesão e a colonização da mucosa, causando necrose mediada por toxinas bacterianas. Por meio desse processo e da inflamação aguda, os leitos capilares da lâmina própria passam a ser permeáveis, e é provável que as bactérias, as toxinas bacterianas e os macrófagos infectados entrem na circulação venosa e sejam disseminados, pela veia porta, até o fígado. A forma crônica provavelmente favorece a invasão da lâmina própria e da submucosa (bactérias móveis), exercendo efeitos diretos na vasculatura que supre o intestino. No entanto, é possível que as úlceras em botão observadas nesta forma sejam uma manifestação da septicemia, e que a adesão das bactérias ao endotélio vascular provoque vasculite, trombose, isquemia e infarto. As lesões e os sinais clínicos observados nas doenças provocadas por *Salmonella* spp. são, em parte, atribuíveis a (1) uma enterotoxina (exotoxina) responsável pela diarreia secretória, (2) uma citotoxina que inibe a síntese proteica e (3) endotoxinas e LPS, que causam lesão na membrana e morte celular. A inflamação aguda e as alterações celulares e teciduais são também importantes causas de lesão.

Enterotoxemia *(Clostridium perfringens)*

O mecanismo de lesão da enterotoxemia é necrose coagulativa aguda de células e tecidos, causada por toxinas bacterianas. Dentre as lesões macroscópicas, incluem-se coloração vermelho-escura a roxo-escura de segmentos do intestino delgado ou de todo o órgão (enterite hemorrágica) e edema e hemorragia da mucosa, submucosa e serosa (Figs. 7-131, 7-132 e 7-147). O *Clostridium perfringens* se liga de modo laminar às superfícies mucosas e libera toxinas, que se difundem pela mucosa e pela lâmina própria, e provocam, além de necrose, trombose dos vasos da mucosa e da submucosa. De modo geral, não se observa inflamação. O *Clostridium perfringens* provoca síndromes que são categorizadas com base no tipo bacteriano (tipos A-E), no tipo de toxina (α, β, ε e τ), na espécie afetada e/ou na idade do animal acometido.

Bovinos, ovinos, caprinos, suínos e equinos entram em contato com o *Clostridium perfringens* através da ingestão de esporos bacterianos no solo ou por meio de fômites contaminados com a forma vegetativa da bactéria, originária de animais carreadores. A forma vegetativa do *Clostridium perfringens* pode ser um habitante normal do sistema alimentar dos animais domésticos. Parece que, em condições adequadas no intestino, geralmente associadas a alterações na dieta ou à ingestão de uma fonte de energia rica em carboidratos, os esporos germinam em formas vegetativas e proliferam-se ou ainda que a forma vegetativa ingerida se prolifera. Experimentalmente, foi mostrado que a tripsina dietética pode inativar a β-toxina e, assim, acredita-se que dietas pobres em tripsina possam aumentar a suscetibilidade à doença. Além disso, alterações dietéticas súbitas podem também alterar a composição da microflora intestinal, permitindo a proliferação das formas vegetativas da bactéria e a produção de toxinas. As formas vegetativas não são móveis e chegam à mucosa pela movimentação aleatória do peristaltismo. Estas bactérias colonizam a camada de muco, utilizando proteases para expor receptores no hospedeiro e, então, se ligam a estas moléculas por meio de adesinas. Na camada de muco, as bactérias são protegidas de ácidos e enzimas do conteúdo intestinal. A bactéria também consome o muco como uma fonte de energia para e replicação e crescimento bacterianos; acredita-se que este processo ative genes bacterianos que regulam a produção de toxinas. Após a colonização da camada de muco, as bactérias, então, interagem com os microvilos de enterócitos por adesão e retração de *pili* do tipo IV (motilidade por deslizamento) e acabam por se ligar às superfícies apicais destas células. A adesão é provavelmente mediada por interações ligante-receptor.

Estudos experimentais sugerem que as toxinas podem danificar primeiramente as células endoteliais dos capilares da lâmina própria antes da adesão das bactérias às superfícies apicais dos enterócitos, e que esta adesão pode requerer alterações nas membranas apicais das células, que são induzidas diretamente pelas toxinas e indiretamente pela isquemia. Nesta fase da doença, a lesão é primariamente limitada aos enterócitos. Após a colonização da mucosa, as bactérias se replicam em números imensos e a doença entra em sua segunda fase, caracterizada pela abundante produção de potentes citotoxinas, que se disseminam por difusão como uma onda na mucosa, na lâmina própria, na submucosa e nas camadas musculares. Algumas formas clínicas de enterotoxemia permanecem na primeira fase de doença; outras progridem à segunda fase. A discussão sobre as diversas formas clínicas está fora do escopo deste capítulo. Dentre as potentes citotoxinas produzidas pelas bactérias, incluem-se as α, β, ε e τ-toxinas, que se comportam, nas membranas dos enterócitos (α e β), como fosfolipases, lecitinases e toxinas formadoras de poros, assim como toxinas da MEC, tais como colagenase, hialuronidase e sialidase. A ε-toxina apresenta

a capacidade única de aumentar a permeabilidade dos enterócitos e das células endoteliais, agindo no citoesqueleto e provavelmente alterando a função dos complexos juncionais, o que afeta a absorção de toxinas pelo sistema vascular e gera efeitos sistêmicos. A τ-toxina parte o citoesqueleto, o que leva à morte celular. Devido à abundância de toxinas produzidas na segunda fase da enterotoxemia, estas moléculas se movimentam livremente no lúmen intestinal, via peristaltismo, e interagem com enterócitos normais não colonizados e, assim, as lesões rapidamente se disseminam a outras áreas intestinais. As toxinas provocam morte dos enterócitos e destruição de seus vilos e criptas; a seguir, há nova colonização, proliferação e produção de toxinas e indução de extensa necrose, com degradação estrutural e hemorragia de toda a parede intestinal. Uma vez que a ε-toxina é uma permease que altera a permeabilidade celular, o leito vascular dos tecidos intestinais acometidos imediatamente absorve as toxinas do lúmen do órgão, enviando-as ao sistema circulatório. As toxinas são, então, levadas ao cérebro, aos rins e a outros tecidos nos quais o aumento da permeabilidade vascular provoca a liberação de plasma contaminado no interstício e nas cavidades corpóreas, com desenvolvimento de edema e efusões. No cérebro e nos rins, estas toxinas provocam encefalomalacia focal simétrica e doença do rim polposo, respectivamente. No entanto, parece que os mecanismos que levam ao desenvolvimento dessas duas doenças ocorrem na primeira fase ou no início da segunda fase da enterotoxemia, antes da extensa necrose intestinal induzida por toxinas.

Enterite Proliferativa/Síndrome Hemorrágica Intestinal *(Lawsonia intracellularis)*

Embora a enterite proliferativa/síndrome hemorrágica intestinal seja mais comumente reconhecida como uma doença de suínos, uma síndrome similar à forma proliferativa dessa doença também é observada em equinos, com patogênese provavelmente semelhante. A *Lawsonia intracellularis* parece provocar duas síndromes distintas em uma única sequência. O mecanismo de lesão da primeira síndrome é caracterizado por eventos biológicos que resultam em proliferação celular (*i.e.*, enterite proliferativa), enquanto o mecanismo da segunda síndrome é caracterizado por eventos biológicos que causam morte celular e hemorragia (*i.e.*, síndrome hemorrágica intestinal). Parece que a primeira síndrome pode ocorrer e se resolver sem o desenvolvimento da segunda síndrome, mas o cenário inverso é improvável. A forma proliferativa desta doença é também conhecida como *adenomatose intestinal porcina, ileíte proliferativa, ileíte regional* e outros nomes similares. A forma hemorrágica é também conhecida como *enterite necrótica* ou *enteropatia proliferativa hemorrágica aguda.* O mecanismo de lesão é, a princípio, hipertrofia e hiperplasia

celulares (proliferação), que podem ser seguidas por morte celular causada por isquemia e necrose. Dentre as lesões macroscópicas da enterite proliferativa incluem-se espessamento firme e circunferencial do íleo, preenchimento do lúmen pela mucosa e protrusão da mucosa à superfície de corte (Fig. 7-153). As lesões macroscópicas da síndrome hemorrágica intestinal incluem necrose e hemorragia segmentar, com adesão de membranas fibrinosas e diftéricas à mucosa, presença de coágulos de sangue no lúmen e adelgaçamento das paredes intestinais (Fig. 7-155).

Os suínos entram em contato com a *Lawsonia intracellularis* por meio da ingestão de bactérias em fômites contaminados com esterco. A bactéria é deglutida e chega, por peristaltismo, à mucosa do intestino delgado. Não está claro como a bactéria começa a colonizar a camada de muco e a mucosa e por que tem como alvos as células epiteliais do íleo. É provável que interações ligante-receptor estejam envolvidas nesta especificidade; no entanto, adesinas ou receptores de membranas celulares específicos não foram identificados. Alternativamente, talvez em conjunção com as interações ligante-receptor, tal especificidade possa ser atribuída a fatores metabólicos ou de crescimento não identificados, necessários ao microrganismo, que são encontrados apenas nas células da cripta intestinal (ver mais detalhes na próxima seção). Além disso, não está claro como a bactéria é capaz de penetrar a camada de muco e acessar diretamente a membrana luminal das células epiteliais. A *Lawsonia intracellularis* é considerada uma bactéria não móvel; no entanto, existem algumas evidências experimentais que sugerem que este microrganismo desenvolve um apêndice transitório, que se comporta como um flagelo e pode permitir sua movimentação pela camada de muco. A colonização também parece ser maior na presença de outra espécie de bactérias anaeróbicas na camada de muco. O significado destes achados não está claro, mas é possível que estas espécies sintetizem moléculas necessárias à colonização e replicação por *Lawsonia intracellularis*. A *Lawsonia intracellularis* infecta células da cripta, localizadas na zona proliferativa (Fig. 4-21). Após a colonização, a bactéria interage com a borda em escova e, então, é endocitada pela célula e reside no fagossomo do citoplasma. A bactéria rapidamente escapa do fagossomo antes de sua fusão com o fagolisossomo, e vive livre no citoplasma. É possível que uma fosfolipase, um fator de virulência, através de um sistema de secreção de tipo III, participe deste mecanismo de escape. Uma vez livres no citoplasma, as bactérias permanecem próximas à membrana celular apical (luminal), onde crescem e se replicam (Fig. 7-156). Neste local, as bactérias parecem se agregar próximo às mitocôndrias; assim foi sugerido que o crescimento bacteriano pode depender de trifosfatos pré-formados.

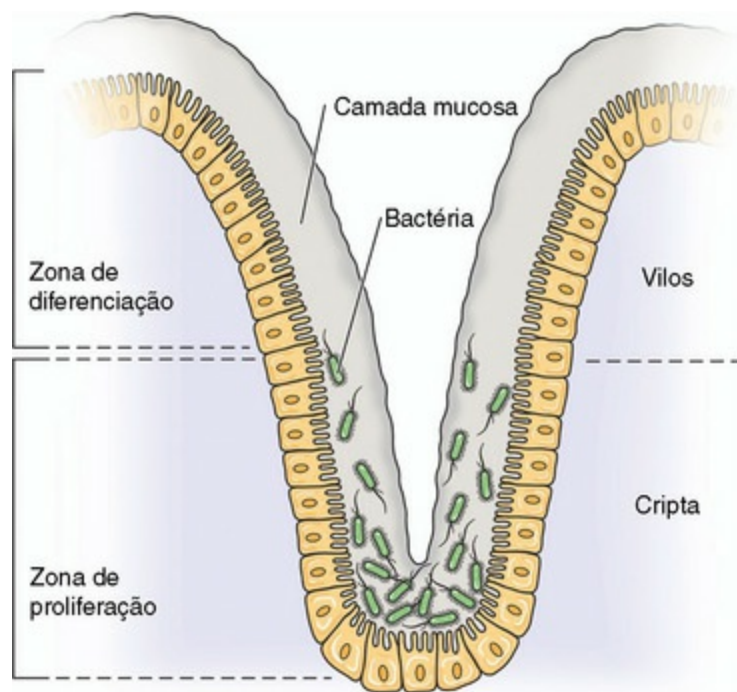



Fig. 4-21 Patogênese da enterite proliferativa em suínos.
A *Lawsonia intracellularis* infecta células das criptas localizadas na zona proliferativa.

Uma característica exclusiva da patogênese da enterite proliferativa é que a proliferação intracelular das bactérias (crescimento e replicação) ocorre concomitantemente com a proliferação dos enterócitos da cripta (hipertrofia e hiperplasia) (Fig. 7-154). Um processo não ocorre sem o outro e vice-versa. Em condições normais, as células da cripta na zona proliferativa são células em divisão que se diferenciam em células que não se dividem da zona de diferenciação enquanto migram, pela membrana basal, dos vilos aos ápices (Fig. 4-21). Aparentemente, uma vez que as células da cripta da zona proliferativa são infectadas pelas bactérias, sua maturação normal é inibida, provavelmente pela interrupção do ciclo celular. Além disso, a infecção de células da cripta aumenta, de forma dramática, sua taxa de divisão. Assim, quando as células da cripta são infectadas, não amadurecem, mas permanecem em um estado proliferativo não diferenciado e se dividem de modo contínuo, resultando no grande espessamento da superfície mucosa. As células em proliferação continuam a migrar até os ápices dos vilos, onde morrem e caem no lúmen intestinal. Isto forma uma fonte de bactérias que infectam outros enterócitos e permite a disseminação do microrganismo pelas fezes. A estrutura normal dos vilos é perdida e substituída por um padrão glandular ramificado; até 10 a 15 camadas de células epiteliais revestem as glândulas hiperplásicas na mucosa. A atividade mitótica é proeminente, mas não há desenvolvimento de inflamação.

A literatura não traz qualquer discussão acerca da relação entre a enterite proliferativa e a síndrome hemorrágica intestinal e como (e se) a primeira se transforma na segunda. Histologicamente, foi mostrado que as lesões da enterite

necrótica (síndrome hemorrágica intestinal) incluem necrose coagulativa aguda do epitélio em proliferação das criptas. Esta lesão é consistente com isquemia ou os efeitos diretos das toxinas (lesão similar a queimaduras). A enterite necrótica pode simplesmente ser uma manifestação das células em proliferação, que crescem além do suprimento sanguíneo disponível, sofrem isquemia e, então, morrem por necrose coagulativa aguda. Nenhuma célula do corpo é capaz de sobreviver a mais de 100 μm de distância de uma fonte de oxigênio, seja de um capilar ou de algum fluido corpóreo altamente oxigenado. Além disso, a *Lawsonia intracellularis* é uma bactéria gram-negativa, e endotoxinas ou outras moléculas tóxicas podem provocar diretamente lesão e morte celular consistentes com a necrose coagulativa aguda. Na necrose coagulativa aguda, a inflamação aguda acompanhada por hemorragia e fibrinogênese é comumente observada.

Disenteria Suína *(Brachyspira hyodysenteriae)*

O mecanismo da lesão na disenteria suína é a morte de células epiteliais da mucosa do cólon e do ceco provocada por hemolisinas e proteases bacterianas e pela inflamação e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas incluem-se a colite e a tiflite muco-hemorrágica necrofibrinosa e a presença de membranas diftéricas que recobrem a mucosa intestinal, formadas por abundante muco, hemorragia, fibrina, proteínas plasmáticas e debris celulares originários da necrose de células epiteliais da mucosa e de células inflamatórias (Fig. 7-151).

Os suínos entram em contato com a *Brachyspira hyodysenteriae* por meio da ingestão da bactéria em fômites contaminados por esterco. A bactéria é deglutida e chega, por peristaltismo, ao intestino, principalmente ao ceco e ao cólon. O muco das células caliciformes são matrizes físicas importantes e substratos químicos para a colonização da camada de muco pelos microrganismos e, assim, as células caliciformes desempenham um papel central na patogênese das lesões que afetam as células epiteliais da mucosa e seus complexos juncionais. A *Brachyspira hyodysenteriae,* um espiroqueta anaeróbico móvel, é capaz de se mover ativamente através da camada de muco e acessar as células epiteliais e caliciformes da mucosa. Não está claro por que a bactéria infecta o ceco e o cólon, mas parece que prefere primeiramente se replicar em gotículas de mucigênio das células caliciformes. Estas gotículas preenchem o citoplasma apical das células caliciformes, deslocando o núcleo à região basal. Já que o número relativo de tais células é muito maior no ceco e no cólon do que em outros segmentos do sistema alimentar, esta diferença quantitativa pode ser responsável pela localização das lesões. Além disso, as mucinas (p. ex., a fucose e a L-serina) são fortes quimiotáticos para os espiroquetas e, como há

significativas diferenças bioquímicas e de pH entre as mucinas, como aquelas sintetizadas e liberadas pelas células caliciformes, é plausível que sua composição química possa ser responsável pela localização das lesões. Uma vez que a bactéria infecta as gotículas de mucigênio nas células caliciformes, parece ser capaz de ativar estas células e aumentar a produção de muco. Assim, há um grande aumento no volume de muco secretado por estas células, de modo que as superfícies mucosas são recobertas por uma espessa camada gelatinosa acinzentada. Não está claro como a bactéria ativa a produção e a liberação de grandes quantidades de muco pelas células caliciformes. É plausível que um ou mais fatores de virulência influenciem os processos celulares de transcrição, tradução, montagem e embalamento destas gotículas, produzindo assim abundantes quantidades de muco e aumentando suas oportunidades de colonização da mucosa. Ao mesmo tempo que infecta as células caliciformes, a bactéria começa o processo de colonização da espessa camada de muco que recobre o epitélio. Parece que o muco e suas mucinas são essenciais aos processos de colonização e replicação, levando ao acúmulo de grandes números de bactérias nas proximidades das membranas celulares e dos complexos juncionais das células epiteliais da mucosa.

Recentemente, foi demonstrado que as cepas mais virulentas da bactéria expressam maiores números de genes envolvidos no metabolismo e no transporte de carboidratos e aminoácidos do que os normalmente associados às fontes de energia e carbono presentes na camada de muco. Além disso, alimentos de alta fermentação favorecem a colonização da camada de muco por bactérias. A fermentação pode dar uma fonte de energia ou outras moléculas necessárias à colonização e à replicação. A colonização é também aumentada pela presença de outra espécie bacteriana anaeróbica na camada de muco. O significado deste achado não está claro, mas, novamente, pode ser relacionado ao fornecimento das moléculas necessárias à colonização e à replicação de *Brachyspira hyodysenteriae*. Por fim, uma vez que esta bactéria é anaeróbica, ela sintetiza altas concentrações de nicotinamida adenina dinucleotídeo hidrogênio (NADH) oxidase (um fator de virulência), que é usada para se proteger do estresse oxidativo e de moléculas tóxicas de oxigênio no ambiente rico neste gás da camada de muco.

A bactéria não se liga às membranas luminais (apicais) das células epiteliais do cólon e do ceco; no entanto, estudos experimentais relataram que a bactéria invade o epitélio e a lâmina própria, tendo sido identificada nestas áreas. A maior quantidade de bactérias parece estar na camada de muco imediatamente acima do epitélio. Assim, não está claro se esta invasão é um processo direto e direcionado ou meramente um fenômeno *bystander* inocente, em que a motilidade da bactéria a carreia até estes locais para causar a lesão. A lesão e morte das células epiteliais do

cólon e do ceco (enterócitos), assim como a penetração através dos complexos juncionais na lâmina própria superficial, são provavelmente provocadas por uma ou mais proteases e hemolisinas e pelos efeitos endotóxicos do lipo-oligossacarídeo (LOS) da parede celular bacteriana. A morte e a perda da mucosa epitelial provocam hemorragia e permitem que outros microrganismos infecciosos, como outras bactérias anaeróbicas e o protozoário *Balantidium coli,* invadam a lâmina própria. Além disso, a mucosa desnuda também facilita a absorção de endotoxinas, citotoxinas de células inflamatórias e outras moléculas tóxicas, que podem causar choque endotóxico local e sistemicamente, através do sistema vascular.

Doença de Johne *(Mycobacterium avium ssp. paratuberculosis)*

Os mecanismos de lesão na doença de Johne são (1) disfunção e morte de células epiteliais e alteração das proteínas da MEC, que formam as barreiras juncionais da mucosa do intestino delgado, (2) disfunção da drenagem de vasos linfáticos aferentes na lâmina própria dos vilos do intestino delgado e (3) morte das células do sistema mononuclear fagocitário e de todas as populações celulares presentes na lâmina própria dos vilos intestinais, pela inflamação e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas observadas, incluem-se a enterite granulomatosa e linfadenite, linfangite e linfangiectasia granulomatosas mesentéricas (Fig. 7-146). A enterite granulomatosa é caracterizada pelo espessamento da parede intestinal, que mais comumente afeta o íleo e a junção ileocecal com um exsudato de cor amarelo-esbranquiçada, devido à infiltração de células inflamatórias granulomatosas. A linfadenite granulomatosa mesentérica é caracterizada por aumento de volume dos linfonodos mesentéricos que, à superfície de corte, apresentam áreas discretas e coalescentes de exsudato caseoso de coloração amarelo-esbranquiçada, ocasionalmente mineralizado, infiltrando e comprimindo o parênquima contíguo.

Bovinos, ovinos e caprinos jovens entram em contato com *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* através da ingestão da bactéria presente em fômites contaminados com esterco. A bactéria é deglutida e chega ao sistema alimentar por meio do peristaltismo. As bactérias parecem se ligar a receptores nas superfícies luminais (apicais) das células M e provavelmente são translocadas em vesículas endocíticas ou fagossomos às membranas basais das células e liberadas nas placas de Peyer, onde podem ser fagocitadas por macrófagos teciduais. Diferentemente da maioria das demais regiões do intestino, a superfície luminal das células M não são recobertas por muco. Assim, as bactérias têm acesso direto às células M. As lesões parecem seguir um padrão segmentar, mais comumente afetando a região ileocecal. Embora a adesão e a fagocitose das bactérias pelas células M provavelmente

envolvam interações ligante-receptor, este mecanismo não explica por que as lesões são mais graves no íleo e no ceco.

O *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* requer ferro para crescer no interior dos fagossomos dos macrófagos teciduais. Por uma razão desconhecida, a concentração e a disponibilidade de ferro são maiores nos macrófagos teciduais do íleo e do ceco do que nos demais macrófagos teciduais. Assim, este gradiente de ferro parece estabelecer a especificidade tecidual das lesões da doença de Johne. Nos macrófagos, o ferro é armazenado como ferritina, mas não é acessível às bactérias. As micobactérias secretam proteínas quelantes de ferro denominadas exoquelinas, redutases férricas e, possivelmente, sideróforos, e utilizam estas enzimas para adquirir o ferro da ferritina armazenada nos macrófagos. Além disso, com o aumento da gravidade da inflamação, há uma elevação concomitante da concentração de ferritina disponível para uso pela bactéria nas células e nos tecidos das áreas inflamadas. Os sideróforos ou as redutases micobacterianas podem também bloquear as reações bactericidas dependentes de ferro dos macrófagos teciduais, como a conversão dependente de Fe^{3+} de H_2O_2 em radicais hidroxila altamente tóxicos.

Nos tecidos ileocecais, a fagocitose das bactérias por macrófagos teciduais provavelmente é mediada por interações ligante-receptor. Os receptores *Toll-like* podem também participar da adesão e da fagocitose. As paredes celulares das micobactérias contêm diversas lipoglicanas, glicoproteínas e lipoproteínas complexas, como a lipoarabinomanana (LAM), uma lipoproteína de 19 kDa, e o complexo micolil-arabinogalactana-peptideoglicana, que podem atuar como ligantes. As membranas celulares dos macrófagos teciduais expressam receptores específicos para essas moléculas, que provavelmente estão envolvidos no reconhecimento, na ligação e na adesão das bactérias às membranas celulares dos macrófagos. Além disso, receptores do sistema complemento e outros receptores, incluindo aqueles de manose e CD14, expressos pelos macrófagos teciduais, são os principais receptores envolvidos na fagocitose da bactéria, enquanto os receptores de integrina, receptores *Toll-like* (TLR), receptores de manose, receptores CD14, receptores *scavenger* e receptores da porção Fc de imunoglobulinas participam do reconhecimento inicial e da sinalização celular em resposta à interação com os microrganismos. De modo geral, estas vias de sinalização levam à produção de diversas citocinas, quimiocinas e metabólitos antimicrobianos que controlam as infecções micobacterianas; no entanto, através destas vias de sinalização, a bactéria é capaz de atenuar a ativação dos macrófagos induzida por interferon-γ (IFN-γ) e a secreção desta molécula. Estas interações não envolvem a fagocitose mediada por opsoninas e, assim, não há indução de explosão oxidativa para matar as bactérias internalizadas, que persistem no interior do fagossomo. Os receptores de opsoninas expressos por macrófagos

teciduais podem também atuar na fagocitose das bactérias. A fibronectina pode se ligar à superfície dos macrófagos e atuar como ligante, facilitando a fagocitose por estas células. No entanto, ao empregar a opsonização para sua entrada no fagossomo, a bactéria deve também usar um mecanismo de inibição da explosão oxidativa, impedindo sua morte.

O tempo transcorrido entre o primeiro encontro com a bactéria e a expressão da doença clínica é de, geralmente, 12 meses ou mais. O motivo de tal retardo não é conhecido; é possível que o crescimento bacteriano simplesmente seja lento. No entanto, é provável que este crescimento envolva (1) a interação de macrófagos teciduais infectados e células do sistema imune, mediada por citocinas pró e anti-inflamatórias, (2) a migração de macrófagos teciduais das placas de Peyer à lâmina própria e aos tecidos submucosos, (3) o tempo necessário à replicação da bactéria em quantidades suficientes para ativação da resposta imune adaptativa e (4) a progressão da severidade, resultando na morte dos macrófagos infectados e provocando o recrutamento de outros macrófagos.

Após a fagocitose por macrófagos teciduais nas placas de Peyer, a bactéria é confinada em fagossomos e fagolisossomos. O microrganismo parece ser capaz de interromper a fusão fagossomo lisossomo e, caso esta ocorra, de bloquear as ações degradativas das enzimas lisossomais, graças à composição e à estrutura de seu envelope celular e à produção de peroxidases. Após a formação do fagolisossomo, o lisossomo fundido libera seu citosol ácido, proteases e substâncias antibacterianas, como defensinas e intermediários tóxicos de oxigênio e nitrogênio, no fagossomo, que danificam e matam as bactérias. De modo geral, as espécies de micobactérias podem (1) inibir a acidificação do fagossomo, a fusão do fagossomo ao lisossomo e as atividades das enzimas lisossomais; (2) bloquear as ações tóxicas dos reativos intermediários de oxigênio e nitrogênio; e (3) suprimir a capacidade de ativação dos macrófagos por citocinas como o IFN-γ. Embora altamente provável, não se sabe se algum destes mecanismos é usado pela *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*. Os macrófagos teciduais, uma vez infectados pela bactéria, são ativados e começam a secretar citocinas pró-inflamatórias que recrutam e ativam outros macrófagos. Além disso, já que a vida de um macrófago tecidual completamente diferenciado é de aproximadamente 10 a 30 dias, a morte destas células por envelhecimento e lesões induzidas pela bactéria libera os microrganismos nos tecidos adjacentes, onde são fagocitados por macrófagos recém-recrutados, somente para repetir, indefinidamente, este processo. A gravidade e a extensão da resposta inflamatória, concomitantemente à lesão tecidual, são aumentadas pelo recrutamento de outros monócitos e macrófagos teciduais do sistema circulatório e dos linfonodos regionais. Os macrófagos teciduais infectados podem também disseminar a bactéria através do

tráfego leucocitário pelos vasos linfáticos aferentes, do mesentério intestinal aos linfonodos mesentéricos (linfonodos ileocecais), provocando linfadenite piogranulomatosa e linfangiectasia por meio do mesmo mecanismo de inflamação progressiva.

Enterite por *Rhodococcus (Rhodococcus equi)*

Ver a discussão acerca da patogênese da forma alimentar da enterite por *Rhodococcus* na seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura. Dentre as lesões macroscópicas, incluem-se (1) linfadenite piogranulomatosa crônica ativa (Fig. 7-137) caracterizada por aumento de volume e consistência firme de linfonodos que, à superfície de corte, apresentam áreas discretas e coalescentes de exsudato de coloração amarelo-esbranquiçada que infiltra e comprime o parênquima contíguo e (2) enterite ulcerativa (Fig. 7-136) caracterizada por discretos focos de ulceração e hemorragia no centro das placas de Peyer.

Os potros entram em contato com o *Rhodococcus equi* por deglutição de muco (esputo), exsudato e debris celulares contaminados com bactérias, que se movem pela orofaringe graças à pressão positiva da tosse e ao movimento rítmico dos cílios do aparelho mucociliar. A bactéria, então, chega ao sistema alimentar através do peristaltismo intestinal. É provável que as bactérias se liguem a receptores presentes nas superfícies luminais das células M e sejam, então, transportadas em vesículas endocíticas às membranas basais destas células e liberadas nas placas de Peyer, onde podem ser fagocitadas por macrófagos teciduais ou células dendríticas. Diferentemente da maioria das outras regiões intestinais, a superfície luminal das células M não apresenta a camada de muco. Assim, as bactérias têm acesso direto às células M. É provável que mecanismos mediados pela interação entre ligantes e receptores (como discutido na seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura) sejam usados nas células M e nos macrófagos teciduais das placas de Peyer. Uma vez que os macrófagos teciduais são infectados, a patogênese da doença parece progredir de maneira muito similar à observada no pulmão, resultando no desenvolvimento de linfadenite piogranulomatosa. A enterite ulcerativa, característica da forma alimentar da doença, é observada nas placas de Peyer acometidas. Embora um mecanismo desconhecido, é provável que mediadores e enzimas de degradação da inflamação se difundam em tecidos contíguos, que provocam lesões diretas à mucosa ou atuam de modo indireto, através de lesões vasculares e oclusões, que levam ao desenvolvimento de infarto e ulceração. Os macrófagos teciduais infectados podem também se disseminar por meio do tráfego leucocitário nos vasos linfáticos aferentes, do mesentério intestinal aos linfonodos mesentéricos, provocando linfadenite piogranulomatosa e, então, sistemicamente, aos linfonodos e tecidos linfoides, como

o baço.

Tuberculose Intestinal Bovina *(Mycobacterium bovis)*

Uma vez que a patogênese e as lesões da tuberculose intestinal bovina são idênticas àquelas observadas na forma pulmonar, ver a Seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura. Além disso, a seção sobre a doença de Johne deve ser revisada, já que esta mimetiza a tuberculose intestinal. Parece que a tuberculose intestinal comumente começa como a forma pulmonar da doença e é disseminada ao intestino (1) pela tosse e deglutição do esputo contendo macrófagos infectados com bactérias e/ou bactérias "livres" e (2) pela disseminação hematogênica ou linfática de macrófagos infectados pelo tráfego leucocitário aos linfonodos intestinais e placas de Peyer. Na via alimentar, as células M e, possivelmente, as células dendríticas, são usadas para fagocitar as bactérias e, então, as liberam por exocitose nas superfícies basolaterais das placas de Peyer, onde são fagocitadas por macrófagos, com subsequentes desenvolvimento de inflamação granulomatosa e formação de granulomas. A tuberculose intestinal é associada à ulceração da mucosa que recobre as placas de Peyer. A ulceração parece ser resultante da vasculite, da trombose, da isquemia e do infarto secundários à inflamação das placas de Peyer, mas também pode ser provocada diretamente por mediadores inflamatórios liberados dos granulomas, que se difundem e danificam os vasos sanguíneos ou a mucosa.

Doença de Tyzzer *(Clostridium piliforme [Bacillus piliformis])*

Ver Doença de Tyzzer na seção Sistema Hepatobiliar e Pâncreas Exócrino.

Sistema Hepatobiliar e Pâncreas Exócrino

Doença de Tyzzer *(Clostridium piliforme [Bacillus piliformis])*

O mecanismo de lesão na doença de Tyzzer é a necrose de hepatócitos, das células epiteliais da mucosa intestinal e dos tecidos vasculares e do estroma adjacentes. Dentre as lesões macroscópicas observadas, incluem-se hepatomegalia e numerosos focos de coloração branco-cinza-amarelada (< 2 mm de diâmetro) de necrose de hepatócitos, distribuídos de forma aleatória, geralmente por todos os lobos do fígado (Fig. 8-48). Em casos graves, o centro destes focos pode ser deprimido e vermelho (hemorragia).

Animais jovens de todas as espécies podem contrair a doença de Tyzzer; no entanto, os potros parecem ser mais suscetíveis, e entram em contato com o *Clostridium piliforme,* uma bactéria intracelular obrigatória, por meio da ingestão de esporos presentes no solo ou de formas vegetativas em fômites contaminados com

material fecal de animais infectados. A doença é menos comum em cães, gatos e bovinos. Embora a bactéria use a mucosa intestinal como foco inicial, acaba por infectar, replicar-se e provocar lesão no fígado. O mecanismo da disseminação até este órgão não está claro. Em outras doenças provocadas por *Clostridium* spp., como o carbúnculo sintomático, as células do sistema mononuclear fagocitário e as células M são provavelmente usadas na disseminação de esporos e/ou formas vegetativas, além de esconderem (sequestrarem) os esporos. Após a ingestão, é provável que os esporos ou as formas vegetativas sejam carreados pelas atividades peristálticas normais através da orofaringe, do esôfago e do estômago ao seu destino final, o intestino delgado. Não se sabe se e como a bactéria interage com as células epiteliais e/ou os macrófagos da mucosa intestinal. As formas vegetativas da bactéria são móveis e podem ser capazes de penetrar a camada de muco e entrar em contato com as células epiteliais da mucosa do intestino delgado. Não se sabe como os microrganismos entram nestas células, embora a penetração direta ou a endocitose mediada por receptores possam estar envolvidas. Os esporos podem ser incorporados por endocitose pelas células epiteliais da mucosa intestinal, mas não se sabe como penetram a camada de muco e acessam tais células. Os esporos também podem ser fagocitados por macrófagos de mucosa na camada de muco e transportados pelo tráfego leucocitário. Além disso, os esporos podem se ligar a receptores na superfície das células M, que não apresentam a camada de muco, adentrá-las por endocitose, germinar em formas vegetativas, infectar e replicar-se nestas células, e, então, se disseminar às células epiteliais adjacentes da mucosa.

Em ambos os casos, os esporos ou as formas vegetativas são capazes de infectar as células epiteliais da mucosa intestinal através de suas superfícies apicais e, então, replicam-se. Não se sabe quais tipos de interações ligante-receptor participam deste processo de entrada na célula. A bactéria parece aderir à membrana celular apical, ser fagocitada e, então, escapar do fagossomo para residir e se replicar no citoplasma da célula.

Não foi mostrado como a bactéria se dissemina das células epiteliais da mucosa ou das células M sistemicamente até o fígado. Uma vez que o *Clostridium piliforme* é uma bactéria móvel, foi sugerido que os microrganismos deixam as células epiteliais do intestino (talvez por suas superfícies basais) e entram no sistema circulatório, provavelmente por penetração dos capilares da lâmina própria que drenam no sistema porta. A bactéria pode também ser transportada até o fígado por macrófagos (tráfego leucocitário). Caso a bactéria seja capaz de infectar e se replicar nas células M, a integração destas às placas de Peyer permite sua interação com macrófagos ou o acesso a capilares dos tecidos submucosos da MEC. Os macrófagos podem fagocitar a bactéria, usando interações ligante-receptor, e carreá-las pelo tráfego leucocitário nos

vasos linfáticos aferentes até os linfonodos mesentéricos e, então, sistemicamente, pelo ducto torácico e pelo sistema venoso, ao sistema circulatório e, por fim, até o fígado, pela artéria hepática. No entanto, em um modelo murino da doença de Tyzzer, a depleção de macrófagos não alterou a progressão da infecção. Isto sugere que o tráfego leucocitário pode não participar da disseminação da bactéria do intestino ao fígado.

A bactéria entra em contato com as células endoteliais que revestem os sinusoides hepáticos por meio de sua disseminação no sistema circulatório, provavelmente através da veia porta. Como uma bactéria móvel, o *Clostridium* é livre no sistema circulatório e pode (1) penetrar diretamente o endotélio e entrar e infectar os hepatócitos, (2) infectar as células endoteliais e nelas se replicar e, então, se disseminar até os hepatócitos adjacentes ou (3) infectar e se replicar nas células de Kupffer e, então, se disseminar até os hepatócitos adjacentes. Na doença de Tyzzer, observa-se hemorragia, o que sugere que a lesão vascular ocorre por penetração direta de vasos sanguíneos ou lise das células endoteliais após a replicação das bactérias. Embora a penetração direta das células endoteliais e dos hepatócitos seja um possível mecanismo de entrada nestas células, as clássicas interações ligante-receptor podem também estar envolvidas. A bactéria entra nos hepatócitos provavelmente por meio de endocitose mediada por receptores e, então, escapa do fagossomo para residir e se replicar no citoplasma. A replicação de *Clostridium piliforme* nos hepatócitos acaba provocando necrose hepatocelular. Os mecanismos que provocam tal necrose são desconhecidos. Proteínas bacterianas citotóxicas e várias citocinas, como as interleucinas e o fator de necrose tumoral (TNF), foram responsabilizadas pela necrose hepatocelular, mas os resultados experimentais não são conclusivos. Parece que a bactéria primeiramente provoca necrose de hepatócitos, que, então, estimula o desenvolvimento de uma resposta inflamatória aguda com abundantes neutrófilos e ocasionais macrófagos nos tecidos acometidos. No mesmo modelo murino da doença de Tyzzer, o número de bactérias nos hepatócitos e a gravidade das lesões foram muito piores em camundongos submetidos à depleção de neutrófilos e células NK. Este resultado sugere que a inflamação aguda desempenha um importante papel, como mecanismo de defesa inata, nesta doença.

Hemoglobinúria Bacilar *(Clostridium haemolyticum)*

O mecanismo de lesão da hemoglobinúria bacilar apresenta componentes locais e sistêmicos. A lesão local é a morte celular (necrose) de hepatócitos (hepatite necrosante), enquanto a lesão sistêmica é a morte de eritrócitos no sistema vascular. Em ambos componentes, a lesão é provocada pela fosfolipase C e por outras toxinas liberadas pelo *Clostridium haemolyticum*. Dentre as lesões macroscópicas, são

observados vasculite, infarto, necrose coagulativa e hemorragia hepática (Fig. 8-68) e hemoglobinúria no sistema urinário.

Os bovinos e ovinos provavelmente entram em contato com o *Clostridium haemolyticum* mediante a ingestão de esporos presentes no solo. Embora a bactéria acabe por se fixar no fígado, seu mecanismo de disseminação até este órgão é desconhecido. Em outras doenças provocadas por *Clostridium* spp., como o carbúnculo sintomático, as células do sistema mononuclear fagocitário, as células M e as células dendríticas são provavelmente usadas na disseminação dos esporos, que também as utilizam como esconderijo. É plausível que, após a ingestão, os esporos sejam carreados pelas atividades peristálticas normais através da orofaringe, do esôfago, do abomaso e do rúmen a seu destino final, o intestino delgado. Não se sabe como os esporos interagem com as células epiteliais e os macrófagos da mucosa e os infectam. A camada de muco do intestino delgado é, provavelmente, uma barreira significativa aos esporos; portanto, estas estruturas podem se ligar a receptores na superfície das células M ou das células dendríticas e, por transcitose, acessar os macrófagos e linfócitos localizados nas placas de Peyer contíguas a estas células. Os macrófagos podem também fagocitar os esporos por meio de interações ligante-receptor e carreá-los, pelo tráfego leucocitário nos vasos linfáticos aferentes, até os linfonodos mesentéricos e, então, sistemicamente, pelo ducto torácico e pelo sistema venoso, à circulação. Embora este fenômeno não tenha sido comprovado, é provável que os esporos sejam a forma da bactéria que se dissemina sistemicamente até o fígado. Macrófagos em trânsito podem entrar nos sinusoides do fígado e transferir os esporos às células de Kupffer embutidas no endotélio. Os esporos, então, se escondem nas células de Kupffer até que sejam ativados, germinem e produzam bactérias vegetativas. O tropismo pelas células de Kupffer é provavelmente mediado por interações ligante-receptor.

Após a lesão hepática provocada pela migração de trematódeos *(Fasciola hepatica, Fascioloides magna),* há o desenvolvimento de hemoglobinúria bacilar. Assim, a hemoglobinúria bacilar é observada apenas em regiões em que tais trematódeos são endêmicos. Estes parasitas migram pelo fígado e danificam as veias intra-hepáticas, causando trombose, isquemia e infarto dos hepatócitos associados. As áreas de infarto hepático são anaeróbicas e apresentam menor potencial de oxirredução (redox) necessário à germinação dos esporos liberados por células de Kupffer mortas. Os esporos germinam em bactérias vegetativas e produzem grandes quantidades de fosfolipase C (também conhecida como *lecitinase C,* uma α-toxina) e hemolisinas, que destroem as membranas celulares e provocam a morte de hepatócitos. Estas toxinas são também absorvidas pelo sistema venoso do fígado viável, entrando na circulação sistêmica e provocando lesões nas membranas de eritrócitos, a morte destas células, a

liberação de hemoglobina e, consequentemente, hemoglobinúria.

Hepatite Necrótica Infecciosa *(Clostridium novyi)*

A patogênese e as lesões da hepatite necrótica infecciosa são similares àquelas da hemoglobinúria bacilar; no entanto, a doença não provoca hemoglobinúria, provavelmente devido à ausência de toxinas que danificam as membranas dos eritrócitos.

Leptospirose Hepática *(Leptospira spp.)*

A patogênese da leptospirose hepática começa como a leptospirose vascular provocada por *Leptospira* spp.; esta doença do sistema cardiovascular e dos vasos linfáticos deve ser revisada. Os mecanismos usados pela *Leptospira* spp. para infectar o fígado são provavelmente similares àqueles usados nos rins e discutidos na seção Sistema Urinário deste capítulo. Dentre as lesões macroscópicas são observados focos discretos e coalescentes de necrose hepática, com coloração entre branco e cinza, disseminados de forma aleatória por todo o parênquima hepático e associados à hemorragia.

Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura

Polisserosite Suína *(Haemophilus suis/parasuis, Actinobacillus suis, Streptococcus suis, Escherichia coli)*

Várias bactérias provocam a polisserosite suína, mas esta doença é mais comumente associada a *Haemophilus suis/parasuis,* agente etiológico da doença de Glasser. Dentre as lesões macroscópicas, é observada vasculite, com deposição de quantidades variáveis de material friável de cor cinza-clara (fibrina) nas superfícies serosas (polisserosite fibrinosa) dos pulmões (pleurite fibrinosa), do coração (pericardite fibrinosa) e da cavidade abdominal (peritonite fibrinosa) (Fig. 7-157). As cavidades formadas por estas estruturas anatômicas podem também conter um exsudato fibrinoso e edema. As superfícies serosas opostas são frequentemente unidas fracamente entre si por exsudatos fibrinosos, dificultando processos fisiológicos normais, como a respiração. A serosa e as cavidades das meninges, articulações e testículos podem também ser afetados. Existem poucas informações acerca dos mecanismos usados por estas bactérias para causar a polisserosite suína. Assim, partes desta seção são especulativas e baseadas (1) no que se conhece sobre os mecanismos de outras doenças do sistema respiratório provocadas por bactérias da família *Pasteurellaceae* e (2) na probabilidade razoável de que a inflamação, as respostas à lesão e as lesões que foram descritas na polisserosite suína sejam resultantes de mecanismos biopatológicos conhecidos.

É provável que os suínos entrem em contato com *Haemophilus suis/parasuis, Actinobacillus suis* e *Streptococcus suis* por meio da inalação destas bactérias em fômites contaminados ou gotículas de fluidos. Estes microrganismos parecem ser comensais da mucosa respiratória, sendo encontrados em biofilmes da nasofaringe e da tonsila de suínos saudáveis. Estresses ambientais, como superpopulação, má ventilação e umidade ou alterações bruscas da temperatura do ar ambiente, alteram a camada de muco e a relação comensal, permitindo que as bactérias se repliquem em números suficientes para a colonização da mucosa respiratória e sua disseminação a outros animais. Infecções virais prévias ou concomitantes podem também danificar o aparelho mucociliar, permitindo que as bactérias colonizem a camada de muco ou a mucosa. No sistema respiratório, as bactérias são depositadas na mucosa do componente de condução pela turbulência centrífuga e inercial, e ficam aprisionadas na camada de muco. Estas bactérias não são móveis e não foi claramente mostrado como penetram a camada de muco, chegam aos cílios das células epiteliais da mucosa, expressam fatores de virulência (como adesinas, moléculas capsulares, fímbrias e proteínas da membrana externa, necessárias às interações ligante-receptor) e colonizam a mucosa. Após a colonização da camada de muco e/ou da mucosa e a lesão de células epiteliais ciliadas ou não pelo LPS, potencialmente por uma neuraminidase e, talvez, por uma toxina bacteriana, há desenvolvimento de inflamação focal aguda, que é seguida, em extensão limitada, pela morte destas células. Na verdade, os receptores necessários à colonização da camada de muco e/ou da mucosa ou à invasão das células do hospedeiro podem ser expostos pela “possível” neuraminidase.

Foi também sugerido que as bactérias acessam a lâmina própria por alteração da função dos complexos juncionais, permitindo sua movimentação entre células epiteliais adjacentes da mucosa. O resultado destes processos é a perda das barreiras mucosas normais, que permitem o acesso direto das bactérias à MEC vascularizada da lâmina própria. Não foi determinado como as bactérias realmente cruzam esta barreira alterada, chegam aos leitos capilares, penetram o endotélio e se disseminam pelo sistema vascular. Alguns mecanismos, como a bacteremia livre de células ou o tráfego leucocitário em macrófagos alveolares ou intravasculares, linfócitos ou células dendríticas, são possibilidades hipotéticas. Um estudo conduzido com *Haemophilus suis* mostrou que os macrófagos de mucosa contêm estruturas similares a fagolisossomos, indicativas de atividade fagocítica. As lesões sugerem que estas bactérias podem apresentar tropismo para células endoteliais vasculares da serosa. Não está claro por que isto ocorre, mas este fenômeno é provavelmente associado à expressão de fatores de virulência bacterianos e a interações ligante-receptor com células endoteliais do hospedeiro. Além disso, acredita-se que as endotoxinas

bacterianas possam participar da lesão vascular e das alterações de permeabilidade, levando ao extravasamento de fibrinogênio e sua polimerização à fibrina nas superfícies serosas e, em alguns casos, à formação de microtrombos e ao desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada (CID) em outros sistemas de órgãos.

Estreptococose *(Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus)*

O mecanismo de lesão na estreptococose é a lesão e morte de células epiteliais da mucosa e de células endoteliais vasculares por toxinas bacterianas e pela inflamação e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, é observada vasculite, que (1) faz com que o pulmão apresente textura firme, devido ao extravasamento de quantidades variáveis de fibrina nos alvéolos e septos alveolares (pneumonia fibrinosa) dos vasos sanguíneos danificados, e (2) leva ao aparecimento de quantidades variáveis de material friável de coloração cinza-esbranquiçada (fibrina) frequentemente associado à hemorragia das superfícies serosas (polisserosite fibrinosa) dos pulmões (pleurite fibrinosa), do coração (pericardite fibrinosa) e da cavidade abdominal (peritonite fibrinosa) (Fig. 10-14). As cavidades formadas por estas estruturas anatômicas podem conter exsudato fibrinoso e edema combinado à hemorragia. As superfícies serosas opostas são frequentemente pouco aderidas entre si por um exsudato fibrinoso, que dificulta processos fisiológicos normais, como a respiração. A serosa e as cavidades de meninges, articulações e testículos podem também ser afetadas. Existem poucas informações acerca dos mecanismos usados por estas bactérias. Assim, partes desta seção são especulativas e baseadas (1) no que se conhece sobre os fatores de virulência usados por outros membros da família *Streptococceae*, especialmente *Streptococcus equi* ssp. *equi* e (2) na probabilidade razoável de que a inflamação, as respostas à lesão e as lesões que foram descritas na estreptococose sejam resultantes de mecanismos biopatológicos conhecidos.

A doença causada por *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* é uma zoonose. Equinos e cães provavelmente entram em contato com *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* por meio da inalação da bactéria em fômites ou gotículas de fluidos. A bactéria parece ser um microrganismo comensal das membranas mucosas da nasofaringe e orofaringe, provavelmente ocupando biofilmes de animais saudáveis. Estresses ambientais, como superpopulação, má ventilação e umidade ou alterações bruscas da temperatura do ar ambiente, alteram a camada de muco e a relação comensal, permitindo que as bactérias se repliquem em números suficientes à colonização da mucosa respiratória e à disseminação da bactéria a outros animais. Infecções virais prévias ou concomitantes podem também danificar o aparelho mucociliar, permitindo que as bactérias colonizem a camada de muco ou a mucosa.

No sistema respiratório, as bactérias são depositadas na mucosa do componente de condução pela turbulência centrífuga e inercial, e ficam aprisionadas na camada de muco. Embora o *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* possa expressar muitos dos fatores de virulência expressos por *Streptococcus equi* ssp. *equi,* uma relação causal entre estes fatores e a doença não foi determinada. Estas bactérias não são móveis e não foi claramente mostrado como penetram a camada de muco, chegam aos cílios das células epiteliais da mucosa, expressam fatores de virulência (como adesinas, moléculas capsulares, fímbrias e proteínas da membrana externa, necessárias às interações ligante-receptor) e colonizam a mucosa. Após a colonização da mucosa e a lesão de células epiteliais, há desenvolvimento de inflamação aguda, provocando a morte destas células e a perda da barreira mucosa ciliada. A lesão de células epiteliais ciliadas provavelmente altera a função do aparelho mucociliar, permitindo que as bactérias cheguem aos bronquíolos e alvéolos terminais por meio da gravidade. Daqui, as bactérias colonizam a mucosa dos bronquíolos e dos alvéolos terminais, disseminam-se nos tecidos vascularizados da MEC, interagem com os vasos sanguíneos da barreira ar-sangue e os danificam, e provocam o extravasamento de fibrinogênio no alvéolo (pneumonia fibrinosa). Este processo leva ao desenvolvimento de pneumonia fibrinosa, mas pode não ser satisfatoriamente responsabilizado pela polisserosite fibrinosa tão característica desta doença.

Por um mecanismo indeterminado, as bactérias provavelmente acessam a lâmina própria do sistema respiratório e têm acesso direto à MEC vascularizada. Não foi esclarecido como as bactérias realmente cruzam esta barreira alterada, chegam aos leitos capilares, penetram o endotélio e se disseminam pelo sistema vascular. Alguns mecanismos, como a bacteremia de células livres ou tráfego leucocitário em macrófagos alveolares ou intravasculares, linfócitos ou células dendríticas, são possibilidades hipotéticas. As características lesões macroscópicas da polisserosite fibrino-hemorrágica sugerem que estas bactérias podem apresentar tropismo por células endoteliais vasculares da serosa. Não está claro porque isto ocorre, mas este fenômeno é provavelmente associado à expressão de fatores de virulência bacterianos e a interações ligante-receptor com células endoteliais do hospedeiro. Além disso, é possível que as toxinas bacterianas possam participar da lesão vascular e das alterações de permeabilidade, levando ao extravasamento de fibrinogênio e à sua polimerização à fibrina nas superfícies serosas, e, em alguns casos, à formação de microtrombos e ao desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada (CID) em outros sistemas de órgãos.

A doença provocada por *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus* em cães parece seguir a mesma sequência cronológica observada em equinos, mas os fatores de virulência envolvidos parecem provocar lesões mais graves no sistema vascular e

maior grau de hemorragia.

Adenite Equina *(Streptococcus equi* ssp. *equi)*

Ver a discussão sobre a adenite equina na seção Medula Óssea, Células Sanguíneas e Sistema Linfático.

Pneumonia Enzoótica Suína *(Mycoplasma hyopneumoniae)*

O mecanismo de lesão da pneumonia enzoótica suína é o dano de células epiteliais ciliadas dos brônquios e bronquíolos, provocando sua disfunção e morte. A princípio, há disfunção e perda de cílios, e, então, morte celular seguida por uma infecção bacteriana secundária, provocando a morte de outros tipos celulares no pulmão, devido à inflamação crônica e a seus mediadores e enzimas de degradação. A suscetibilidade e a gravidade da pneumonia enzoótica suína podem ser aumentadas por estresses ambientais (alterações abruptas ou prolongadas na ventilação, temperatura e/ou umidade) e infecções virais (vírus reprodutor e respiratório dos suínos, vírus da influenza suína) ou bacterianas (*Pasteurella multocida)* prévias ou concomitantes. As lesões macroscópicas características desta doença são as consolidações (conferindo textura firme) de cor amarela a cinza dos lobos pulmonares anteriores e ventrais (Fig. 9-83). As superfícies pleurais geralmente não são acometidas, indicando que a lesão vascular e as alterações de permeabilidade e sua associação à expressão de fatores de virulência bacterianos não são significativas na patogênese da doença.

Os suínos entram em contato com o *Mycoplasma hyopneumoniae* por meio da inalação da bactéria em fômites ou gotículas de fluidos. As bactérias são depositadas na mucosa do componente de condução pela turbulência centrífuga e inercial, e ficam aprisionadas na camada de muco. Estas bactérias não são móveis e não foi claramente mostrado como penetram a camada de muco, chegam aos cílios das células epiteliais da mucosa e colonizam a mucosa. A colonização do sistema respiratório parece envolver a adesão e a ligação da bactéria a receptores de membranas celulares, usando fímbrias e *pili*, já que foi mostrado que a bactéria se liga aos cílios e se alinha de forma paralela à superfície das células. Uma molécula denominada *adesina ciliar*, expressa na superfície da bactéria, parece participar do processo de adesão, e se acredita que interaja com a glicosaminoglicana e a heparina encontradas nas membranas celulares. Além disso, a bactéria provavelmente expressa glicosaminoglicanas, como heparina, heparan sulfato e sulfato de condroitina B, ou se recobre com tais moléculas, que se ligam a moléculas da MEC, como fibronectina, vitronectina, laminina e colágeno, mas pouco se sabe sobre este processo. Esta interação finalmente resulta em disfunção ciliar (ciliostase) e morte

das células epiteliais e reduz a função do aparelho mucociliar. Os fatores de virulência usados pela bactéria para causar disfunção e morte destas células não foram determinados. O *Mycoplasma hyopneumoniae* não produz toxinas, mas pode sintetizar algumas moléculas ligeiramente tóxicas. Devido à disfunção do aparelho mucociliar, o *Mycoplasma hyopneumoniae* e outras bactérias são capazes de chegar aos aspectos distais dos bronquíolos e dos alvéolos terminais, por meio da gravidade. As bactérias se replicam nestes sítios e provocam broncopneumonia anterior ventral crônica.

Rinite Atrófica *(Bordetella bronchiseptica* e *Pasteurella multocida)*

Embora a *Bordetella bronchiseptica* e a *Pasteurella multocida* possam causar, separadamente, formas clínicas da rinite atrófica em suínos, a forma clássica da doença, segundo a perspectiva dos patologistas, parece ser provocada pela interação sinérgica destas duas bactérias. Existem poucas informações acerca dos mecanismos usados por estes microrganismos para causar a rinite atrófica. Assim, trechos desta seção são especulativos e baseados (1) no que se conhece sobre os mecanismos de outras doenças do sistema respiratório provocadas por *Pasteurella* spp. e (2) na probabilidade razoável de que a inflamação, as respostas à lesão e as lesões que foram descritas na rinite atrófica sejam resultantes de mecanismos subjacentes e biopatológicos conhecidos. O mecanismo de lesão é (1) a morte de células epiteliais ciliadas e do estroma da mucosa das conchas e (2) as concomitantes ativação e supressão de, respectivamente, osteoclastos e osteoblastos, levando à osteólise do osso das conchas e, em consequência disso, à sua atrofia. Dentre as lesões macroscópicas, são observados graus variáveis de perda (atrofia) e remodelamento das conchas e do septo nasal, com tendência a acometimento mais grave da porção ventral (Fig. 9-21).

Os suínos entram em contato com a *Bordetella bronchiseptica* e a *Pasteurella multocida* por meio da inalação de bactérias em fômites ou gotículas de fluidos. Estas bactérias provavelmente são microrganismos comensais residentes na nasofaringe de suínos saudáveis, mas estresses ambientais, como superpopulação, má ventilação e umidade ou alterações bruscas da temperatura do ar ambiente, alteram a relação comensal, permitindo que as bactérias se repliquem em números suficientes à colonização da mucosa respiratória e à disseminação dos microrganismos a outros animais. A colonização parece ser um processo em dois estágios, sendo iniciado pela *Bordetella bronchiseptica* e seguido pela *Pasteurella multocida*. Quando inalada, a *Bordetella bronchiseptica* é depositada e aprisionada na camada de muco da mucosa. Estas bactérias não são móveis e não foi claramente mostrado como penetram a camada de muco, chegam aos cílios das células epiteliais da mucosa e a colonizam. A

Bordetella bronchiseptica produz uma toxina dermonecrótica (fator de virulência) e, possivelmente, a toxina adenilato ciclase hemolisina, que provavelmente afeta a camada de muco e as células epiteliais ciliadas, tornando-as mais suscetíveis à colonização. Os tipos de adesinas (ligantes) e os receptores usados na colonização não foram determinados, mas podem incluir moléculas como a hemaglutinina filamentosa, a pertactina e as proteínas da fímbria. A bactéria apresenta uma proteína em sua membrana externa denominada *pertactina*, que pode atuar como adesina, permitindo a colonização da mucosa das conchas que foram danificadas pela toxina dermonecrótica. Os receptores de pertactina das células epiteliais da mucosa não foram identificados, mas, uma vez em contato com as membranas celulares, é provável que as bactérias se liguem a um receptor de membrana celular por meio de fímbrias e *pili*. Este processo resulta na colonização da mucosa pela *Bordetella bronchiseptica*.

Em condições normais, a *Pasteurella multocida* produz poucos e fracos fatores de virulência para aderir e colonizar a mucosa das conchas. A colonização inicial por *Bordetella bronchiseptica* destrói a camada de muco e a barreira da mucosa, tornando-a mais suscetível à infecção por *Pasteurella multocida* na segunda fase da doença. As lesões mucosas começam como erosões e ulcerações focais acompanhadas por inflamação aguda (neutrófilos), que subsequentemente se disseminam pela lâmina própria, pelos tecidos da MEC e pelo osso das conchas. Estas lesões alteram os mecanismos de depuração das células epiteliais ciliadas e expõem sua lâmina própria, onde a *Pasteurella multocida* pode se aderir e colonizar os tecidos vascularizados da MEC. Após a colonização da mucosa e da lâmina própria, um fator de virulência primário é expresso por esta bactéria, chamado toxina de *Pasteurella multocida* (PMT), uma toxina dermonecrótica. A PMT, uma clássica toxina A-B, provoca atrofia das conchas e deformação das narinas pelo desenvolvimento de inflamação crônica, com remodelamento ósseo e osteodistrofia fibrosa originária de fibroblastos periosteais. Do ponto de vista do mecanismo patogênico, a toxina inicialmente estimula os osteoblastos, que, por sua vez, se multiplicam (hiperplasia) e ativam os osteoclastos. Conforme as concentrações da toxina aumentam, há bloqueio da função dos osteoblastos, com subsequentes degeneração e morte celular. De modo geral, a toxina da *Pasteurella multocida* provoca atrofia das conchas por aumentar o número e a atividade dos osteoclastos, com osteólise do osso conchal, bem como por inibição das atividades osteoblásticas e da formação de novo tecido ósseo, levando à atrofia das conchas.

Pneumonia Enzoótica Bovina *(Pasteurella multocida* ssp. *multocida* sorogrupo A*)*

Os fatores de virulência e os mecanismos usados por *Pasteurella multocida* ssp.

multocida na pneumonia enzoótica bovina são muito similares, do ponto de vista funcional, àqueles empregados por *Mannheimia haemolytica* na mannheimiose pulmonar bovina. No entanto, na pneumonia enzoótica bovina, a patogenicidade bacteriana é bastante reduzida, refletindo-se na resposta inflamatória insidiosa e de desenvolvimento lento e na ausência quase completa de necrose celular, vasculite, alterações de permeabilidade e fibrinogênese. O mecanismo de lesão da pneumonia enzoótica bovina é a lesão de todas as populações celulares do sistema respiratório, que pode ser atribuída à inflamação e a seus mediadores e enzimas de degradação. A suscetibilidade e a gravidade da pneumonia enzoótica bovina podem ser aumentadas por estresses ambientais e pelo acometimento prévio ou concomitante por infecções virais, como aquelas provocadas pelo vírus sincicial respiratório bovino, pelo vírus da diarreia bovina, pelo vírus da rinotraqueíte infecciosa bovina ou pelo vírus da parainfluenza III. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas consolidações (textura firme) de coloração amarelo-acinzentada nos lobos pulmonares anteriores e ventrais (Fig. 9-56). As superfícies pleurais geralmente não são acometidas, indicando que a lesão vascular e as alterações de permeabilidade, bem como sua associação à expressão de fatores de virulência bacterianos, não são significativas na patogênese da doença.

Pasteurelose/Mannheimiose Pulmonar Bovina *(Mannheimia [Pasteurella] haemolytica)*

O mecanismo de lesão da pasteurelose/mannheimiose pulmonar bovina é a lesão e morte (necrose coagulativa) de todas as populações celulares do sistema respiratório. Além da lesão provocada pelas toxinas bacterianas (leucotoxina), a inflamação aguda e seus mediadores e enzimas de degradação participam de maneira significativa da patogênese da doença. A *Mannheimia haemolytica* pode provocar grave pneumonia, independentemente de outros fatores contribuintes; no entanto, a suscetibilidade e a gravidade da doença podem ser aumentadas por estresses ambientais e pelo acometimento prévio ou concomitante por infecções virais. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas grave pneumonia fibrinonecrótica (frequentemente hemorrágica) e vasculite, que podem ser atribuídas à necrose e à apoptose, especialmente de pneumócitos do tipo I e células endoteliais de capilares que formam a barreira ar-sangue entre os septos alveolares e o sistema vascular (vasculite necrosante severa) (Figs. 9-58, 9-71 e 9-72).

Os bovinos (e, provavelmente, ovinos e caprinos) entram em contato com a *Mannheimia haemolytica* por meio da inalação da bactéria presente em fômites ou gotículas de fluidos. A bactéria é um microrganismo comensal que reside na nasofaringe e nas tonsilas de animais saudáveis, mas fatores ambientais de estresse,

como desmame, condições climáticas adversas, alterações dietéticas e transporte, podem alterar a relação comensal, permitindo que as bactérias se repliquem em números suficientes, colonizem a mucosa respiratória e se disseminem a outros animais. A colonização parece ser um processo em dois estágios, primeiramente afetando o componente de condução (vias aéreas) e, então, o componente de troca de O_2-CO_2 (bronquíolos e alvéolos terminais). Quando inaladas, as bactérias são depositadas e aprisionadas na camada de muco da mucosa do componente de condução pela turbulência centrífuga e inercial. A *Mannheimia haemolytica* não é móvel e não foi claramente mostrado como penetra a camada de muco e chega aos cílios das células epiteliais da mucosa. A neuraminidase produzida pela bactéria reduz a viscosidade do muco, tornando-o menos denso e mais fluido, facilitando seu acesso às membranas celulares por meio da gravidade e do movimento aleatório browniano. Além disso, a neuraminidase cliva o ácido siálico presente na superfície das membranas celulares, reduzindo a carga total negativa e permitindo o contato mais próximo entre as bactérias e as membranas. Uma vez em contato com as membranas celulares, as bactérias se ligam a receptores por meio de fímbrias. Este processo resulta na colonização bacteriana da mucosa. Os tipos de adesinas (ligantes) e os receptores usados na colonização não foram determinados. Após a colonização, as bactérias se replicam em grandes números no componente de condução do sistema respiratório e produzem enzimas, como a neuraminidase, e toxinas, como a leucotoxina e o LPS, que danificam o aparelho mucociliar.

Além disso, os polissacarídeos da cápsula bacteriana (fatores de virulência) inibem a fagocitose da bactéria por neutrófilos e macrófagos da mucosa. Devido à disfunção mucociliar, as bactérias se disseminam por meio da gravidade a porções dependentes do pulmão, incluindo os bronquíolos e os alvéolos terminais do componente de troca de O_2-CO_2. Depois da chegada a este local, o segundo estágio do processo, que é mais grave do que o primeiro, é iniciado. A diferença de gravidade é, em parte, devida a três fatores: (1) a replicação extensa das bactérias no estágio um, no componente de troca de O_2-CO_2 e sua subsequente amplificação, (2) a grande área superficial de acometimento do tecido pulmonar e (3) a maior vulnerabilidade da barreira ar-sangue e dos septos provocada pela lesão no componente de troca de O_2-CO_2. Todos estes fatores contribuem para a severidade da resposta inflamatória aguda e da lesão tecidual.

O mais importante fator de virulência da mannheimiose pulmonar bovina é a leucotoxina. A leucotoxina, um membro do grupo de toxinas RTX, é a citotoxina que provoca morte e apoptose de macrófagos alveolares e neutrófilos. As toxinas RTX se ligam às células por adsorção passiva e receptores de superfície celular, os receptores transmembrânicos CD18. Em altas concentrações, provocam necrose, por meio da

criação de poros nas membranas celulares, com edema e morte celular, e, em níveis baixos, causam apoptose. Além disso, em concentrações baixas, a leucotoxina ativa neutrófilos e induz a produção de citocinas pró-inflamatórias. Quando as bactérias são fagocitadas por macrófagos alveolares, a leucotoxina é usada para matá-los e liberar os patógenos no tecido vascularizado da MEC e nos espaços alveolares. O ferro também é necessário ao crescimento da bactéria e à produção de leucotoxina. O LPS e a leucotoxina também ativam o sistema complemento e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, provocando lesão vascular e grave inflamação aguda. A lesão vascular altera a permeabilidade, causando edema e a liberação de fibrinogênio, que se polimeriza em fibrina nos espaços alveolares, nos septos interalveolares, nos septos interlobulares e interlobares e nas superfícies pulmonares serosas (pneumonia fibrinonecrótica). A lesão vascular pode também provocar hemorragia pulmonar.

A inflamação aguda é caracterizada pelo recrutamento de grandes números de neutrófilos da circulação no tecido pulmonar acometido, seguido pela ativação destas células por explosão oxidativa e pela liberação de enzimas de degradação. A bactéria possui vários mecanismos (ver a seguir) que minimizam os efeitos dos neutrófilos, mas o tecido pulmonar, como os bronquíolos terminais e as células que formam a barreira ar-sangue, é gravemente danificado pelas moléculas e enzimas liberadas por estes fagócitos ativados. Polissacarídeos capsulares, proteínas da membrana externa e o LPS de bactéria são também importantes na patogênese de doença, especialmente na inflamação aguda e na lesão vascular. Os polissacarídeos são fatores de virulência que facilitam a adesão, a colonização e a provável invasão da mucosa respiratória, inibem a fagocitose por neutrófilos e interrompem a morte de bactérias mediada pelo sistema complemento. As proteínas da membrana externa são quimiotáticas para neutrófilos, mas, quando em contato com estas células, interrompem sua fagocitose e a morte intracelular das bactérias. O LPS se liga a CD14, β2-integrinas e TLR da superfície de macrófagos alveolares, induzindo a síntese de citocinas pró-inflamatórias, metabólitos do ácido araquidônico e NO, que danificam as células na inflamação. O LPS pode também danificar as células endoteliais de maneira direta ou através de moléculas liberadas de macrófagos, como aquelas listadas na frase anterior.

Histofilose Pulmonar *(Histophilus somni)*

É provável que a patogênese da histofilose pulmonar seja muito similar à anteriormente descrita para a pasteurelose/mannheimiose pulmonar bovina.

Pleuropneumonia Suína *(Actinobacillus pleuropneumoniae)*

O mecanismo de lesão na pleuropneumonia suína é a lesão e morte (necrose

coagulativa) de todas as populações celulares do sistema respiratório, especialmente daquelas do sistema vascular (vasculite necrosante severa), secundárias aos efeitos das toxinas bacterianas e da inflamação aguda e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas que podem ser atribuídas à lesão vascular que acomete o pulmão e os linfonodos regionais, são observados (1) edema e alterações da permeabilidade vascular; (2) hemorragia; e (3) efusões fibrinosas e hemorrágicas pulmonares, pleurais e pericárdicas, inflamação necrosante aguda e pneumonia (Fig. 9-84).

Os suínos entram em contato com o *Actinobacillus pleuropneumoniae* por meio da inalação da bactéria em fômites ou gotículas de fluidos. No sistema respiratório, a bactéria é depositada na mucosa do sistema de condução e provavelmente no sistema de troca pela turbulência centrífuga e inercial. O característico padrão de distribuição (dorsodiafragmático) das lesões macroscópicas pode refletir a deposição inicial nos ramos das vias aéreas, devido ao tamanho das gotículas e da turbulência inercial. A bactéria deve, primeiramente, colonizar a mucosa, aderindo às membranas das células epiteliais por meio de suas fímbrias. Após a colonização, o crescimento e a replicação do *Actinobacillus pleuropneumoniae* são dependentes de ferro, e o patógeno é capaz de utilizar a transferrina suína como fonte deste elemento. No entanto, parece que o ferro também é obtido do sangue e de eritrócitos mortos pelas hemolisinas e proteases bacterianas. Após a morte dos eritrócitos, o LPS e as proteínas da membrana externa da parede celular bacteriana podem se ligar à hemoglobina e auxiliar a transferência das moléculas de ferro necessárias ao crescimento e à replicação das bactérias. Em parte, este requerimento pode explicar a grave hemorragia observada nesta doença.

Foi mostrado que a bactéria se liga fracamente aos cílios e ao epitélio da traqueia e dos brônquios, mas adere fortemente aos cílios e às membranas dos bronquíolos terminais e das células epiteliais alveolares. Este padrão seletivo de ligação e a turbulência inercial (ver a discussão anterior) podem ser responsáveis pela distribuição das lesões observada na pleuropneumonia suína. O LPS e o LOS são conhecidos por atuarem de maneira importante na patogênese de infecções gram-negativas; no entanto, seu papel na pleuropneumonia suína não foi esclarecido e pode envolver a ligação a receptores das superfícies celulares do hospedeiro. Os glicosfingolipídeos das membranas das células epiteliais podem atuar como receptores destes ligantes. Não foi determinado se e como o *Actinobacillus pleuropneumoniae* penetra a camada de muco para acessar os cílios e as membranas das células epiteliais. A supressão da produção de muco e da atividade ciliar aumenta a gravidade da pleuropneumonia suína por reduzir a depuração das bactérias pelo mecanismo do aparelho mucociliar. Uma vez que o *Actinobacillus pleuropneumoniae* se

liga aos cílios e às membranas celulares dos bronquíolos terminais e das células epiteliais alveolares, a bactéria pode ser fagocitada por macrófagos alveolares, intersticiais e intravasculares. Embora todos estes tipos de macrófagos sejam células fagocíticas, os macrófagos intravasculares também apresentam potentes atividades citolíticas que podem ser responsáveis, em parte, pela hemorragia característica das lesões vasculares pulmonares.

Os neutrófilos não participam da resposta fagocítica inicial à bactéria, mas, após o processo ter sido começado pelos macrófagos, que também liberaram quimiocinas, os neutrófilos são recrutados da vasculatura, pela resposta inflamatória, fagocitando os micror-ganismos. Após a fagocitose, foi demonstrado que os neutrófilos podem matar, imediatamente, o *Actinobacillus pleuropneumoniae,* mas os macrófagos, não. Na verdade, a bactéria pode sobreviver por mais que 90 minutos no fagossomo do macrófago e, enquanto isso, cresce, se replica e sintetiza e libera toxinas Apx, provocando a morte destas células e sua liberação no meio externo. Além disso, durante este tempo, os macrófagos infectados podem migrar para os septos alveolares e lobulares, o lúmen alveolar e os tecidos perivasculares e peribrônquicos. Assim, quando um macrófago infectado é morto, grandes números de bactérias são liberados na MEC vascularizada, provocando mais inflamação, recrutamento de neutrófilos e macrófagos e exacerbação da lesão nos tecidos adjacentes.

O *Actinobacillus pleuropneumoniae* possui vários fatores de virulência que são responsáveis por sua sobrevivência em fagossomos e sua resistência aos efeitos da fusão fagossomo lisossomo, incluindo a cápsula, o LPS da parede celular, a superóxido dismutase de cobre e zinco, as proteínas de estresse e a amônia. A cápsula, as moléculas da parede celular e a superóxido dismutase participam da remoção de radicais livres de oxigênio. A bactéria produz amônia nos fagossomos através da liberação da potente urease, que inibe a fusão fagossomo lisossomo e interrompe a atividade da hidrolase ácida nos lisossomos. Por fim, em baixas concentrações, provavelmente no início do processo nosológico, as toxinas RTX (ApxI-III) produzidas pela bactéria também prejudicam a quimiotaxia e a fagocitose por macrófagos e neutrófilos, talvez por interromper os movimentos celulares dependentes da actinomiosina ou destruir suas organelas. Em concentrações elevadas, como aquelas observadas após diversos ciclos de replicação da bactéria e morte dos macrófagos, as moléculas ApxI e ApxIII são altamente tóxicas, enquanto ApxII é moderadamente tóxica para macrófagos e neutrófilos. Além disso, ApxI e ApxIII são altamente tóxicas para os tecidos adjacentes, como os vasos sanguíneos e linfáticos e os tecidos da MEC, destruindo as barreiras de proteção, aumentando a permeabilidade vascular (que é acompanhada por extravasamento de fibrina e sua polimerização), hemorragia e vasculite. Na verdade, deve ser lembrado que todas

estas células infectadas, além daquelas células *bystander* e tecidos não acometidos, estão a centenas de micrômetros umas das outras e do sistema vascular. A lesão vascular, em particular, parece ser resultante da ativação e da morte de macrófagos intravasculares e células endoteliais por Apx e LPS. A ativação leva à liberação de radicais livres de oxigênio (ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radical hidroxila), assim como de enzimas proteolíticas e diversas citocinas, que podem danificar as células endoteliais dos capilares e as vênulas pós-capilares. A lesão ativa os sistemas de coagulação, fibrinólise e cinina, provocando, concomitantemente, hemorragia, edema, efusões, ativação plaquetária e formação de trombos, isquemia e, a seguir, necrose coagulativa do pulmão.

Pneumonia por *Rhodococcus (Rhodococcus equi)*

O mecanismo de lesão na pneumonia por *Rhodococcus* é a morte de células do sistema mononuclear fagocitário e de todas as populações celulares do sistema respiratório, secundária à inflamação e a seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas (1) pneumonia piogranulomatosa crônica ativa cranioventral caracterizada por consolidação e coloração amarelo-esbranquiçada do parênquima pulmonar, atribuível à infiltração de células inflamatórias e à formação de abscessos e granulomas no tecido pulmonar acometido (Fig. 9-67), e (2) linfadenite piogranulomatosa necrosante dos linfonodos traqueobrônquicos do pulmão, exemplificada por aumento de volume e textura firme destas estruturas que, à superfície de corte, apresentam discretas áreas coalescentes com infiltrado exsudativo amarelo-esbranquiçado e compressão do parênquima contíguo (Fig. 7-137). Esta última lesão se deve ao tráfego de macrófagos alveolares infectados por bactérias, como será descrito a seguir.

Os potros entram em contato com o *Rhodococcus equi* por meio da inalação da bactéria em fômites contaminados com esterco ou gotículas água do ambiente. O *Rhodococcus* é uma bactéria comumente encontrada no solo, de crescimento ideal por volta de 30 °C no esterco da maioria das espécies animais, e cujo tempo de geração é muito curto. Quando inalada, a bactéria é depositada na mucosa dos sistemas de condução e troca pela turbulência centrífuga e inercial. Aqui, as bactérias encontram as células do sistema mononuclear fagocitário, incluindo macrófagos alveolares e células dendríticas, que as fagocitam na camada de muco do aparelho mucociliar. Estas células carreiam as bactérias até os tecidos linfoides locais, como o BALT, os tecidos conjuntivos dos septos peribrônquicos e alveolares e os linfonodos regionais, através dos vasos linfáticos aferentes. O *Rhodococcus equi* se replica no interior de macrófagos alveolares e teciduais. Os macrófagos alveolares fagocitam o *Rhodococcus equi* por meio de interações ligante-receptor. A bactéria deve, a princípio, aderir aos

macrófagos, o que requer sua opsonização por anticorpos ou fragmentos do sistema complemento, por fixação de complemento e pela ativação de sua via alternativa. Em potros não imunes, o sistema complemento é a opsonina primária. A bactéria também expressa moléculas de superfície não caracterizadas, que se ligam a receptores dos macrófagos alveolares antes que a fagocitose possa ocorrer. O receptor leucocitário de proteínas do sistema complemento, Mac-1, outros receptores de proteínas do sistema complemento, os receptores de manose e, talvez, TLR, são expressos por macrófagos alveolares.

A opsonização de bactérias e os produtos da fixação do sistema complemento facilitam o processo de adesão e invasão através dos macrófagos alveolares. A fagocitose é mediada por fatores de virulência bacterianos que parecem restringir o tropismo a determinados tipos de células fagocitárias. Após a fagocitose por macrófagos alveolares, a bactéria é confinada em fagossomos. Os resultados experimentais dos estudos sobre a fusão dos fagossomos com os lisossomos e a subsequente formação de fagolisossomos são contraditórios. Alguns estudos sugerem que o *Rhodococcus equi* pode bloquear a fusão de lisossomos e fagossomos, o que permite a sobrevivência, a persistência e a replicação intracelular das bactérias. Outros estudos sugerem que o *Rhodococcus equi* não é capaz de bloquear a fusão fagossomo lisossomo; no entanto, a bactéria pode produzir moléculas que suprimem a acidificação dos fagolisossomos, permitindo a sobrevivência e a replicação das bactérias nos macrófagos alveolares. O mecanismo usado no bloqueio da fusão é desconhecido, mas parece envolver a compartimentalização do processo, de modo que as bactérias são seletivamente isoladas das moléculas lisossomais efetoras, como ácidos, oxigênio reativo, NO e hidrolases dentro dos fagossomos. Outras proteínas e moléculas parecem contribuir para a persistência e a replicação das bactérias nos macrófagos alveolares. As cepas de *Rhodococcus equi* que provocam doença, por exemplo, apresentam fatores de virulência cromossômicos que codificam o polissacarídeo capsular, a colesterol oxidase, a fosfolipase C, a lecitinase e os ácidos micólicos da parede celular, além de fatores plasmídicos de virulência, como a proteína associada à virulência (VAP). Também é provável que os ácidos micólicos da parede celular bacteriana estejam envolvidos na patogênese da pneumonia piogranulomatosa característica desta doença.

Uma vez que o *Rhodococcus equi* é capaz de impedir sua morte no fagossomo lisossomo de macrófagos alveolares e a geração da explosão oxidativa que pode matá-lo, ele é capaz de persistir e se replicar. Estudos sugerem que a rápida replicação da bactéria nos fagossomos e moléculas, como a colesterol oxidase produzida pela bactéria, contribui para a morte prematura dos macrófagos alveolares, levando à liberação de grandes números de microrganismos infecciosos

nos tecidos adjacentes. Além disso, uma vez que a vida média de macrófagos alveolares completamente diferenciados é de aproximadamente 10 a 30 dias, a morte destas células por seu envelhecimento e pela lesão induzida pelos patógenos libera grandes números de bactérias no tecido adjacente, onde são fagocitadas por macrófagos, apenas para repetir, indefinidamente, o processo. A gravidade e a extensão da resposta inflamatória concomitante à lesão tecidual aumentam por meio do recrutamento de outros monócitos e macrófagos teciduais do sistema circulatório e dos linfonodos regionais. Os neutrófilos são ativos na resposta inflamatória aguda contra *Rhodococcus equi.* Estas células são capazes de fagocitar a bactéria, formar um fagolisossomo, iniciar a explosão oxidativa e matar os patógenos. No entanto, este processo é um mecanismo ineficaz de controle da doença, e resulta em extensa destruição tecidual, devido à liberação de enzimas lisossomais e espécies reativas de oxigênio, contribuindo assim para a destruição cíclica e progressiva do parênquima pulmonar. Este dano permite que grandes números de bactérias acessem os alvéolos e os bronquíolos e cheguem ao muco das membranas mucosas e ao aparelho mucociliar. De modo geral, o aparelho mucociliar não é diretamente afetado pelo *Rhodococcus equi* e, assim, a bactéria segue pelo sistema de condução até a nasofaringe, onde é deglutido e chega, por peristaltismo, ao sistema alimentar.

Carbúnculo Hemático Respiratório *(Bacillus anthracis)*

O mecanismo da lesão no carbúnculo hemático respiratório é a morte celular provocada por toxinas bacterianas que agem diretamente sobre as membranas celulares, provocando necrose coagulativa aguda. Dentre as lesões macroscópicas, são observados edema pulmonar, linfadenopatia, hemorragia e necrose.

Os animais entram em contato com o *Bacillus anthracis* por meio da inalação de fômites contaminados com endósporos do solo. Estes fômites devem ter menos do que 5 μm de diâmetro para atingir a porção de troca de O_2-CO_2 do sistema respiratório. Os fômites infectados são depositados na mucosa, onde são, então, fagocitados por macrófagos alveolares que migram pela superfície da mucosa ou por células dendríticas. Os macrófagos e as células dendríticas infectadas disseminam a bactéria até os linfonodos regionais (bronquiolares e mediastinais) por meio dos vasos linfáticos aferentes, através do tráfego leucocitário. Durante o processo de migração, os endósporos germinam em bactérias vegetativas, de modo que, ao chegar aos linfonodos, as bactérias já produzem as toxinas do carbúnculo hemático, que matam as células infectadas e liberam os patógenos na MEC destas estruturas. Nos linfonodos, as bactérias continuam a se replicar e a produzir as toxinas do carbúnculo hemático, matam outras células linfoides e endoteliais, provocando edema e hemorragia. A bactéria e suas toxinas entram nos vasos linfáticos e se disseminam

pelo ducto torácico até o sistema circulatório, provocando septicemia, com lesão das células endoteliais e das células de outros sistemas de órgãos, causando edema, hemorragia e necrose celular.

Pleuropneumonia Contagiosa Bovina *(Mycoplasma mycoides* var. *mycoides* Pequenas Colônias*)*

Pouco se sabe acerca dos mecanismos usados pelo *Mycoplasma mycoides* var. *mycoides* pequenas colônias (SC) para provocar doença no sistema respiratório de bovinos; assim, grande parte desta seção é especulativa e baseada na probabilidade razoável de que as lesões sejam resultantes de mecanismos biopatológicos conhecidos. O mecanismo de lesão da pleuropneumonia contagiosa bovina é a morte celular, provavelmente provocada pela inflamação e seus mediadores e enzimas de degradação e pela vasculite, provocando trombose, isquemia e infarto do tecido pulmonar. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas (1) efusão pleural fibrinosa e pleurite fibrinosa com hemorragia, e (2) pleuropneumonia fibrinosa com proeminência dos septos interlobulares, que são preenchidos por efusões fibrinosas e trombos de fibrina (Fig. 4-22). Os infartos observados nos tecidos pulmonares acometidos são provavelmente originários da lesão vascular, que altera a permeabilidade e provoca vasculite, com ativação das cascatas de coagulação, trombose e infarto. O pulmão infartado frequentemente apresenta-se como sequestro pulmonar, talvez devido aos mecanismos de reparação, que isolam, por fibrose, os tecidos mortos. Não está claro como o tecido pulmonar sofre infarto quando o suprimento sanguíneo é duplo, a não ser que os infartos ocorram em áreas que não apresentam tal suprimento duplo ou sejam concomitantemente acometidos por vasculite e trombose, o que afeta os vasos de cada fonte arterial.

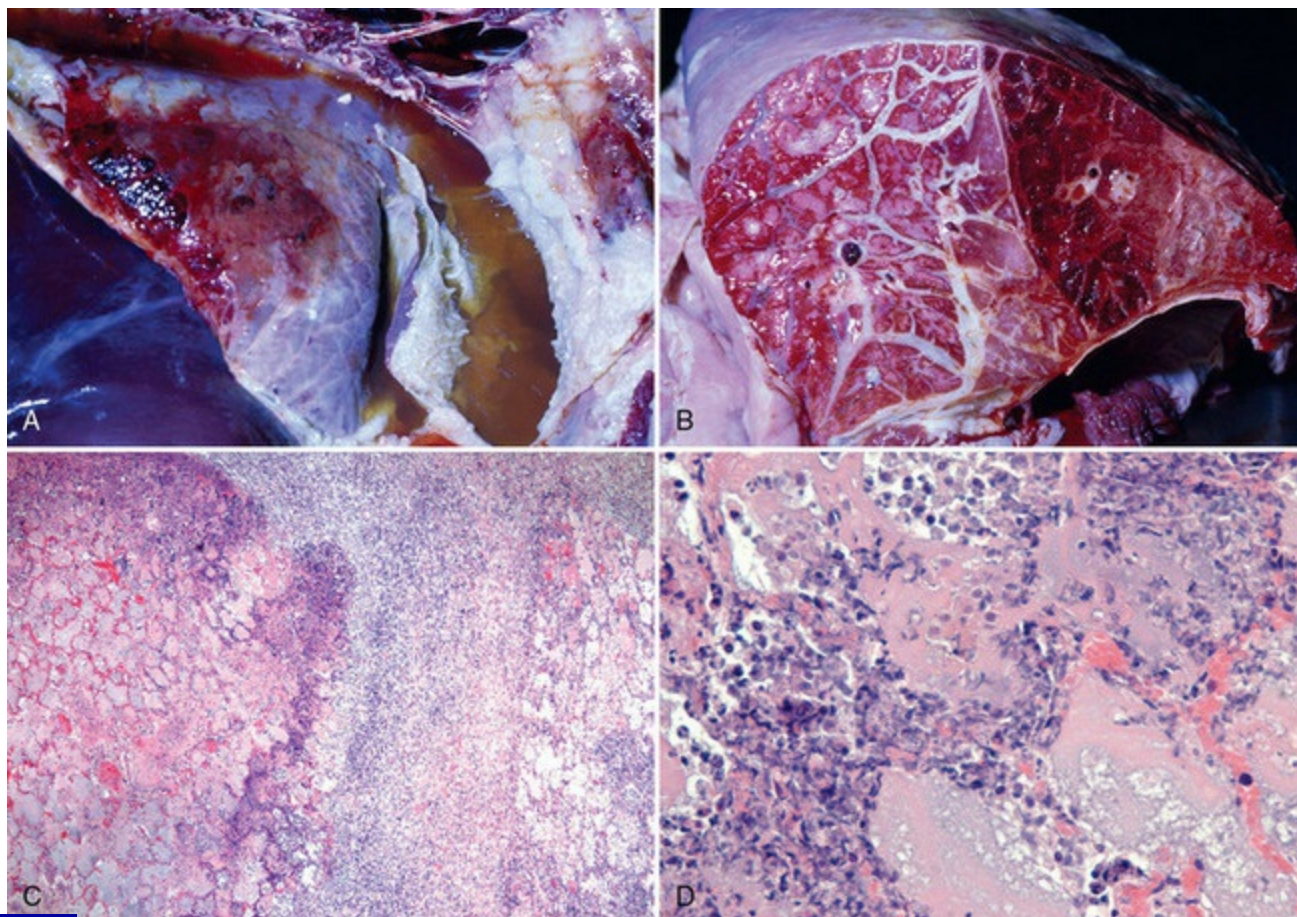



Fig. 4-22 Pleuropneumonia contagiosa bovina.

A, Cavidade torácica. A cavidade torácica é preenchida por uma efusão pleural fibrinosa, e a pleura visceral e a pleura parietal são recobertas por fibrina (pleurite fibrinosa). Note também as áreas de hemorragia na pleura e no pulmão subjacente. **B,** Corte transversal do pulmão. Note os proeminentes septos interlobulares preenchidos por uma efusão fibrinosa e por trombos de fibrina, além da área de hemorragia (metade direita do corte). Infartos com sequestros pulmonares (não mostrados aqui) podem ser observados nos tecidos pulmonares acometidos, sendo provavelmente devidos à lesão vascular, levando ao infarto. **C,** O septo interlobular *(ao centro)* é preenchido por uma população de células inflamatórias agudas e pela efusão fibrinosa. Os alvéolos contêm edema fluido altamente proteináceo, efusão fibrinosa e células da inflamação aguda. Há extensa necrose de todos os tecidos na interface entre o alvéolo e o septo interlobar *(banda de coloração azul-escura)*. Coloração H&E. **D,** Maior aumento de **C.** A cor azul-escura pode ser atribuída à necrose celular, inclusive de neutrófilos, com escape e coagulação de ácidos nucleicos de núcleos degenerados no exsudato inflamatório. Os alvéolos são preenchidos com fluido de edema e contêm células inflamatórias agudas. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. D. Gregg, Plum Island Animal Disease Center and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** e **D** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Os bovinos (e, provavelmente, os ovinos e os caprinos) entram em contato com o *Mycoplasma mycoides* var. *mycoides* SC por meio da inalação de fômites e gotículas de fluidos. Estas gotículas se depositam na mucosa do componente de condução do sistema respiratório devido à turbulência centrífuga e inercial, e aí são aprisionadas na camada de muco e, subsequentemente, fagocitadas por macrófagos alveolares. É provável que as interações ligante-receptor sejam responsáveis pela especificidade da

célula-alvo. Os macrófagos alveolares disseminam a bactéria ao tecido linfoide local, como o BALT, em que os patógenos se replicam e matam os macrófagos infectados, o que leva à liberação do *Mycoplasma* no interstício bronquiolar e alveolar, provocando grave inflamação aguda e as características lesões fibrinosas e a vasculite. Não se sabe como a bactéria escapa da morte pela fusão fagossomo lisossomo, produz as moléculas tóxicas que danificam e matam células, dissemina-se pelos vasos sanguíneos e causa vasculite e trombose. A lipoproteína LppQ, presente na membrana bacteriana, é um antígeno comum do *Mycoplasma mycoides* ssp. *mycoides,* e pode participar de alguns destes processos. As cepas altamente virulentas da bactéria são conhecidas por produzirem e liberarem grandes quantidades de H_2O_2, que é citotóxico para todas as células. A liberação de H_2O_2 parece ser correlacionada à adesão da bactéria às membranas celulares do hospedeiro. Parece também que os macrófagos podem disseminar sistemicamente a bactéria, através do tráfego leucocitário, levando-as a linfonodos e à sinóvia e ao espaço articular de articulações como o carpo, onde a inflamação característica da doença também é observada.

Tuberculose Bovina *(Mycobacterium bovis)*

O mecanismo de lesão da tuberculose bovina é a morte de células do sistema mononuclear fagocitário e de todas as populações celulares do pulmão e dos linfonodos regionais, secundária à inflamação granulomatosa e a seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observados (1) aumento de volume dos linfonodos, que contêm granulomas discretos e coalescentes (tubérculos) formados por um exsudato caseoso seco e mineralizado de coloração amarelo-esbranquiçada a verde-esbranquiçada, frequentemente encapsulado em tecido conjuntivo fibroso (Fig. 1-19), e (2) granulomas similares no parênquima pulmonar, distribuídos de forma aleatória em alguns ou todos os lobos pulmonares (Figs. 9-65 e 9-68).

Os bovinos (e, provavelmente, os ovinos e os caprinos) entram em contato com o *Mycobacterium bovis* por meio da inalação de fômites e gotículas de fluidos contaminados pelas bactérias. Estas gotículas são depositadas na mucosa do componente de condução do sistema respiratório pela turbulência centrífuga e inercial, onde são aprisionadas na camada de muco e, subsequentemente, fagocitadas por macrófagos alveolares e teciduais. Os macrófagos parecem utilizar diversas vias para disseminar a bactéria através das barreiras mucosas e, então, aos linfonodos regionais e ao pulmão. Na faringe, os macrófagos atravessam a barreira mucosa, migram para a tonsila e disseminam as bactérias, que infectam os macrófagos *naïve* dos tecidos tonsilares. Os macrófagos de outras regiões da mucosa encontram e fagocitam as bactérias e, então, as disseminam pelos vasos linfáticos até os tecidos

linfoides locais e, então, novamente pelos vasos linfáticos, até os linfonodos regionais, como os linfonodos retrofaríngeos e parotídeos, onde infectam macrófagos *naïve*.

As bactérias que são depositadas na camada de muco da mucosa dos brônquios e dos bronquíolos são fagocitadas por macrófagos alveolares e se disseminam, pelos vasos linfáticos, aos tecidos linfoides locais (BALT) e, então, aos linfonodos regionais, como os linfonodos traqueobrônquicos e mediastinais, infectando os macrófagos *naïve*. O objetivo primário do *Mycobacterium bovis* é ser fagocitado por macrófagos. Na camada de muco, os macrófagos encontram as bactérias aprisionadas através de sua movimentação aleatória. Quando as bactérias entram em contato com os macrófagos, aderem aos PRR das membranas celulares destes fagócitos. O processo usado pelos macrófagos para a fagocitose do *Mycobacterium bovis* envolve interações ligante-receptor. Na verdade, a bactéria parece utilizar diversos PRR, como aqueles do sistema complemento (CR1, 3 e 4), manose, proteína surfactante e CD14, para entrar nos macrófagos. Alguns receptores são provavelmente usados nas primeiras fases da infecção, quando a inflamação é mínima, enquanto outros receptores, como aqueles do sistema complemento, são usados quando as alterações vasculares nos linfonodos e no pulmão, induzidas pela inflamação, modificam a permeabilidade e provocam a liberação de proteínas plasmáticas e de fragmentos do sistema complemento nos tecidos inflamados.

O *Mycobacterium bovis* é capaz de ativar a via alternativa do sistema complemento e usa os fragmentos C3b e C3bi para opsonizar sua superfície e, então, liga-se aos receptores específicos CR1, 3 e/ou 4 presentes nas membranas celulares dos macrófagos. Esta ligação faz com que a bactéria seja fagocitada. Os receptores de manose, as proteínas surfactantes e seus receptores e a lipoarabinomanana (LAM) e o CD14 também participam da fagocitose. Parece que o uso de diversos PRR e ligantes garante que a bactéria, uma vez que inalada ou ingerida, possa ser fagocitada por monócitos, macrófagos e/ou neutrófilos, que migram para o sítio de infecção local em resposta às quimiocinas secretadas por macrófagos infectados. Subsequentemente, estas células podem, então, ser usadas para disseminar a infecção a outros sítios regionais ou sistêmicos, como o fígado, o baço, os linfonodos e os intestinos, através do tráfego leucocitário no sangue ou no sistema linfático.

Uma vez presente no fagossomo, o *Mycobacterium bovis* é capaz de impedir a fusão fagossomo lisossomo e impedir a ativação de mecanismos antimicrobianos macrofágicos, como a produção de intermediários reativos de oxigênio ou nitrogênio e a acidificação do fagossomo. A bactéria é capaz de crescer e se replicar no fagossomo, mas, com o envelhecimento celular, os macrófagos infectados morrem e liberam as bactérias nos tecidos vascularizados da MEC. Isto gera ciclos repetitivos de

inflamação e o recrutamento de outros monócitos, macrófagos e neutrófilos no granuloma (tubérculo). A formação dos granulomas (tubérculos) é discutida, em detalhes, no Capítulo 3, mas componentes da parede celular rica em ceras e pouco digerível da bactéria, como os sulfolipídeos e a LAM, parecem contribuir para o tipo de resposta inflamatória que se desenvolve e pela formação destas lesões.

Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos

Doença do Edema *(Escherichia coli)*

A patogênese da doença do edema começa como uma enterotoxemia alimentar e progride à arteriopatia/arteriolopatia fibrinoide do sistema vascular, especialmente do cérebro, provocando isquemia e malacia. A fase de enterotoxemia é discutida na seção Sistema Alimentar; a fase do sistema nervoso é discutida na seção Sistema Nervoso. O mecanismo de lesão é o dano e morte (necrose coagulativa) de células endoteliais e da musculatura lisa de artérias e arteríolas, provocado pela toxina Shiga 2e (também conhecida como *verotoxina 2e)*, que é produzida por cepas hemolíticas de *E. coli.* Após a colonização da mucosa intestinal, a toxina é absorvida no sistema alimentar e circula pelo sistema vascular. Dentre as células suscetíveis aos efeitos desta toxina, incluem-se as células endoteliais e da musculatura lisa de artérias e arteríolas que expressam receptores para esta toxina, como globotetraosilceramida, galactosilglobosídeo e globotriaosilceramida. A toxina interrompe a síntese proteica, provocando alterações da permeabilidade vascular e morte celular e, assim, edema dos órgãos afetados, mais notavelmente das pálpebras, da porção ventral do pescoço, dos mesentérios gástricos e do cólon e do sistema nervoso (Figs. 7-126 e 7-127). Além disso, a lesão endotelial provocada por esta toxina pode provocar hemorragia, coagulação intravascular, microtrombose e infarto.

Vasculopatia/Vasculite Embólica *(Actinobacillus equuli, Escherichia coli, Staphylococcus* spp.*, Streptococcus* spp.*, Fusobacterium necrophorum)*

Esta seção discute diversas doenças em que um importante componente da patogênese subjacente é a embolização do sistema vascular, provocando vasculite e, possivelmente, trombose e isquemia. Tais doenças embólicas mais comumente começam na pele/hipoderme ou na mucosa, mas terminam em uma grande variedade de sistemas de órgãos altamente vascularizados. Exemplos de doenças embólicas incluem o "rim manchado de branco" (*E. coli)*, a nefrite embólica (shigelose dos potros [*Actinobacillus equuli*]), os "*milk spots*" no fígado (*E. coli)*, a endocardite bacteriana (*E. coli)* e a hepatite bacteriana (*Fusobacterium necrophorum)*. A embolização também ocorre nas doenças provocadas por fungos angioinvasivos, que são discutidas na seção sobre doenças fúngicas. O mecanismo de lesão na

vasculopatia/vasculite embólica é a morte celular, provavelmente por necrose coagulativa aguda, provocada por toxinas bacterianas e pela inflamação e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observados focos cinza-esbranquiçados de necrose e inflamação distribuídos de forma aleatória (padrão de embolização vascular) no tecido, como ocorre na actinobacilose renal dos potros (Fig. 11-42).

As bactérias são capazes de entrar e disseminar-se no sistema vascular por dois mecanismos: (1) entrada direta no vaso sanguíneo ou (2) estabelecimento de infecção local, seguido pela invasão do sistema vascular. Esta primeira categoria geralmente resulta no acesso direto das bactérias a vasos sanguíneos, secundário a traumas penetrantes, feridas por mordedura ou lacerações, enquanto a segunda tende a ser provocada por lesões traumáticas, que causam inflamação local e, frequentemente, formação de abscessos. No mecanismo de entrada direta, o acesso ao sistema vascular, a embolização e o aprisionamento em leitos capilares provavelmente se devem às interações físicas baseadas na anatomia dos padrões de distribuição vascular, na fisiologia do fluxo e das pressões vasculares e na biopatologia das moléculas superficiais do endotélio. Nos córtices cerebrais, por exemplo, as lesões provocadas por êmbolos bacterianos tendem a ser observadas na interface entre a substância cinzenta e a substância branca. Anatomicamente, neste ponto, os capilares penetram a substância cinzenta das meninges sobrejacentes e, ao se encaminharem para a substância branca, fazem curvas abruptas (de 90 graus), de modo a seguirem paralelos aos tratos de fibras desta região. Tal alteração de fluxo provoca turbulência vascular e perturba a superfície das células endoteliais, e, sob condições propícias, a ativação da tríade de Virchow pode resultar na formação de superfícies endoteliais vasculares que podem ser muito adesivas ou conter fibrina, que pode aprisionar as bactérias. Muitos dos fatores de virulência bacterianos discutidos neste capítulo, assim como as interações ligante-receptor, provavelmente estão envolvidos, em algum grau, na origem, no aprisionamento e no crescimento dos êmbolos bacterianos no mecanismo de entrada direta.

Durante o estabelecimento do mecanismo de infecção local, a contaminação do umbigo ao nascimento e da pele/hipoderme por práticas de manejo, como caudectomia, castração e marcação de pavilhões auriculares, é comumente observada. Lesões mucosas, como as encontradas no abomaso de animais com acidose láctica por sobrecarga de grãos na dieta, também permitem a entrada das bactérias no sistema vascular porta e, então, a embolização e colonização do fígado. Por fim, as bactérias que induzem a formação de biofilmes ou provocam processos inflamatórios que não se resolvem, como observado na dermatite, na otite, na celulite, na doença periodontal, na artrite ou nos abscessos, podem originar sítios de

bacteremia intermitente e embolização. Muitos dos fatores de virulência bacterianos discutidos neste capítulo, assim como as interações ligante-receptor, provavelmente participam, em algum grau, na origem, no aprisionamento e no crescimento dos êmbolos bacterianos no mecanismo de infecção local.

Carbúnculo Hemático Septicêmico *(Bacillus anthracis)*

As seções deste capítulo sobre o carbúnculo hemático gastrointestinal e respiratório devem ser revisadas, por trazerem informações básicas pertinentes ao entendimento do carbúnculo hemático septicêmico (Fig. 7-135). Após a entrada de formas vegetativas das bactérias na circulação do sistema respiratório ou do sistema alimentar, há desenvolvimento de septicemia e colapso vascular, com grande liberação de toxinas no plasma. O carbúnculo hemático septicêmico é caracterizado pelo achado inesperado de animais mortos, frequentemente na clássica posição de cavalete e com hemorragia (não coagulada) dos orifícios corpóreos (Fig. 4-23). Em caso de realização inadvertida de necropsia, observam-se aumento de volume do baço, com saída de sangue não coagulado da superfície de corte, linfadenopatia, com edema e hemorragia dos linfonodos, e tecidos corpóreos e superfícies serosas edematosos e hemorrágicos (Fig. 4-23). Os animais suspeitos de morte por antraz não devem ser necropsiados, já que as formas vegetativas da bactéria proliferam em grande número no sangue; quando elas são liberadas no solo a partir dos vasos sanguíneos lacerados, transformam-se em endósporos, que contaminam a área por períodos prolongados.

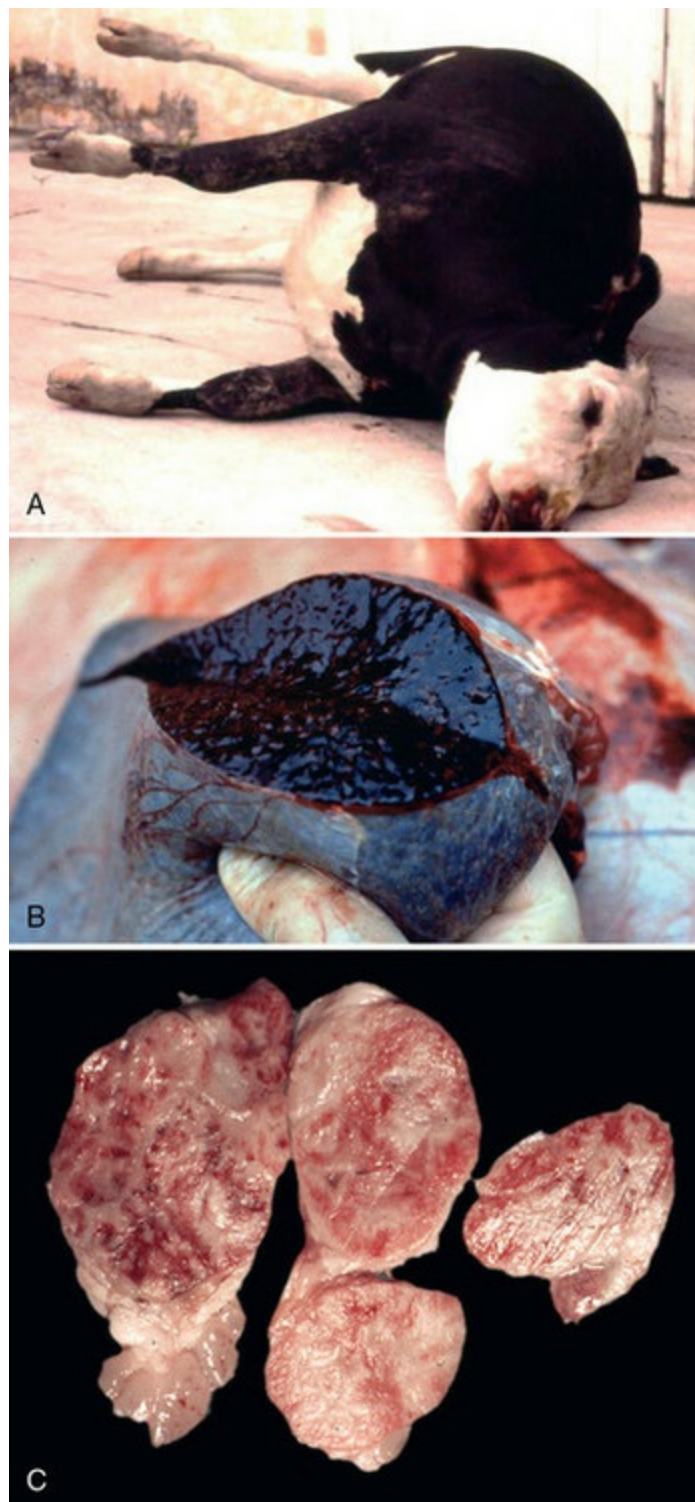



Fig. 4-23 Carbúnculo hemático, bovino.

A, Devido à febre alta, os cadáveres dos bovinos mortos por carbúnculo hemático se decompõem rapidamente, com excessiva formação de gás no trato GI, distensão abdominal e posição em "cavalete" dos membros. **B,** O baço apresenta aumento de volume e congestão (esplenomegalia, baço sanguinolento). Exames *post mortem* não devem ser realizados em animais com suspeita de morte por carbúnculo hemático. Esfregaços de sangue obtidos por impressão de sangue dos orifícios externos ou veias do pavilhão auricular, secos ao ar, podem ser corados, permitindo a identificação da bactéria (Fig. 7-135). **C,** Os linfonodos também apresentam aumento de volume e congestão, como resultado das toxinas do *Bacillus anthracis,* que destroem células endoteliais vasculares (Fig. 13-53). A toxina do *Bacillus anthracis* pode também provocar grave lesão intestinal (Fig. 7-135) e pulmonar.

*(**A** cortesia de Dr. D. Driemeier, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. **B** e **C** cortesia de Dr. J. King,*

College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

No sistema circulatório, as formas vegetativas proliferam em grande número e são dispostas em longas cadeias nos leitos capilares de muitos sistemas de órgãos, incluindo o baço (Fig. 13-53). Grandes quantidades da toxina de edema e da toxina letal são liberadas no sangue, provocando disfunção e morte das células endoteliais e de suas barreiras, por aumento da permeabilidade da parede capilar, que causa edema, vasodilatação e hemorragia nos sistemas de órgãos infectados. As toxinas do *Bacillus anthracis* também interrompem a cascata de coagulação, provavelmente pela intensa ativação de CID e do consumo dos fatores da coagulação, responsáveis pela presença de sangue não coagulado nos orifícios corpóreos e em tecidos e órgãos.

Leptospirose Vascular *(Leptospira* spp.*)*

O mecanismo de lesão na leptospirose vascular é a morte celular provocada pelas (1) propriedades físicas (movimentos penetrantes) das bactérias, que interrompem as funções das células endoteliais, e (2) toxinas bacterianas, que agem diretamente sobre as membranas das células endoteliais dos pequenos vasos sanguíneos, incluindo os capilares de todos os sistemas de órgãos, provocando necrose coagulativa das células acometidas. Dentre as lesões macroscópicas, é observada vasculite aguda (necrose de célula endotelial) com hemorragia sistêmica e formação de petéquias e equimoses, hemorragias, edema e CID em todos os sistemas de órgãos e superfícies serosas acometidas (Fig. 2-18).

Os animais entram em contato direto com a *Leptospira* spp. por meio de suas membranas mucosas orais ou conjuntivas, ou ainda da pele, com urina, água de reservatórios ou poças de drenagem contaminadas com a bactéria. A infecção também pode ser decorrente da ingestão de água contaminada com leptospiras; neste caso, as bactérias entram em contato com a mucosa intestinal. Durante a mastigação e a deglutição, é provável que a mucosa da orofaringe aprisione as bactérias em sua camada de muco. Após deglutição, as bactérias entram em contato com os vilos e as criptas, onde provavelmente são aprisionadas na camada de muco, e encontram os enterócitos. Na conjuntiva, é também provável que a mucosa aprisione as bactérias na camada de muco. Foi sugerido que o desenvolvimento da infecção depende da presença de pequenos cortes ou abrasões na pele e nas mucosas, que permitem a penetração das bactérias nos tecidos conjuntivos submucosos ou subcutâneos vascularizados e o acesso aos capilares e/ou vênulas pós-capilares. No entanto, as bactérias são móveis e provavelmente capazes de penetrar a camada de muco e invadir a mucosa por movimentação direta através das células epiteliais da mucosa ou dos complexos juncionais intracelulares. Em todas estas três portas de entrada, o

objetivo das bactérias é chegar aos tecidos bem-vascularizados da MEC. Como grupo, esses espiroquetas são bastante móveis e invasivos e, usando sua motilidade (fator de virulência), são capazes de penetrar a parede vascular e as células endoteliais dos capilares e das vênulas pós-capilares para chegar ao sistema circulatório. A *Leptospira* spp. pode também invadir vasos linfáticos e, através deste sistema e do ducto torácico, acaba por chegar ao sistema circulatório. As *Leptospira* spp. são capazes de crescer e se replicar no sistema circulatório e, então, disseminam-se de forma sistêmica por todos os sistemas de órgãos. Para infectar outros órgãos, como o rim e o fígado, parece que as bactérias devem primeiramente se ligar às membranas das células endoteliais, através de adesinas, antes de invadi-las e acessar seus tecidos vascularizados subjacentes, e então interagem com células epiteliais do túbulo renal e hepatócitos.

A princípio, a *Leptospira* spp. se dissemina através do sistema vascular por todos os tecidos do corpo e não parece ter o rim e o fígado como alvos específicos, o que configuraria um mecanismo de tropismo (atração a um determinado tipo celular ou tecidual). No entanto, após a infecção das células epiteliais, a razão da predominância de lesões nestes órgãos não é conhecida e pode ser relacionada a algum trofismo essencial (nutrição dos tecidos) dado por tais células à colonização e proliferação bacterianas.

No contexto da interação com as células endoteliais capilares e, provavelmente, o epitélio renal, proteínas de superfície (da membrana externa da leptospira) parecem participar de interações ligante-receptor que facilitam a adesão a receptores celulares do hospedeiro, como moléculas de adesão e proteínas da MEC (família das proteínas Len). A adesão às células também parece provocar maior expressão de receptores de adesão, como a E-selectina, nas células endoteliais, aumentando a adesão de bactérias, plaquetas e neutrófilos (resposta inflamatória aguda). Esta resposta pode ser atribuída ao LPS, às peptideoglicanas e às proteínas da membrana externa da leptospira, causando, assim, inflamação dos capilares e, portanto, vasculite e hemorragia. É provável que o LPS bacteriano ative as células por ligação ao TLR presente nas membranas celulares do hospedeiro. A *Leptospira* spp. também produz hemolisinas (que formam poros nas membranas celulares), proteases, esfingomielinases e colagenases que podem auxiliar neste processo, mas a importância destas moléculas no desenvolvimento da lesão endotelial ainda não foi determinada.

Mormo *(Burkholderia mallei)*

O mecanismo de lesão do mormo é a morte celular provocada por inflamação piogranulomatosatosa e seus mediadores e enzimas de degradação. O mormo é uma

doença de vasos linfáticos (e do tegumento adjacente) e do sistema respiratório. Dentre as lesões macroscópicas, são observados úlceras, pústulas e nódulos que podem surgir em qualquer parte do corpo, mas, com maior frequência, acometem a pele e os vasos linfáticos dos membros posteriores e dos flancos (Fig. 4-24). Os nódulos geralmente são paralelos ao trajeto dos vasos linfáticos, parecendo um colar de contas sob a pele. Estes nódulos frequentemente se rompem, devido ao trauma cutâneo ou à necrose por pressão provocada pela expansão do volume do exsudato. Este processo leva à formação de úlceras cutâneas similares a crateras, com liberação de material purulento espesso, amarelo-esbranquiçado e viscoso, rico em bactérias (Fig. 4-24). No sistema respiratório, podem ser observados piogranulomas na mucosa da cavidade nasal e em todos os lobos pulmonares (padrão aleatório).

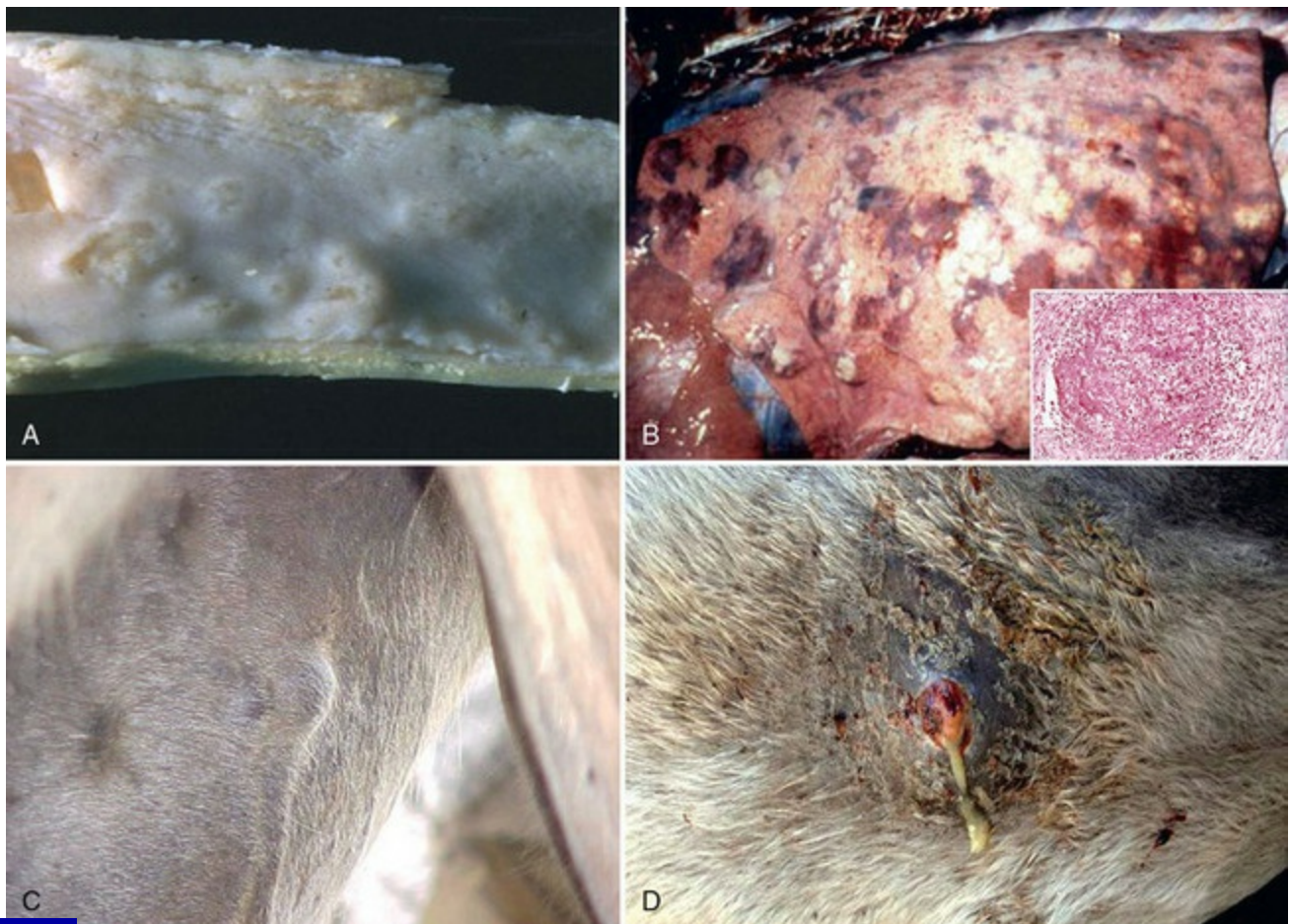



Fig. 4-24 Mormo.

A, Mucosa, conchas nasais, múltiplas úlceras e granulomas nasais. A *Burkholderia mallei* coloniza as conchas nasais, provocando inflamação piogranulomatosatosa, necrose e ulceração da mucosa. **B,** Quando a bactéria coloniza a mucosa do sistema de condução do pulmão, ela se dissemina pelo parênquima do órgão, resultando na formação disseminada de piogranulomas *(inserto)*. *Inserto,* Coloração H&E. **C,** Na disseminação cutânea da bactéria, há colonização dos vasos linfáticos subcutâneos, com formação de nódulos piogranulomatosos, geralmente no trajeto vascular (linfangite piogranulomatosa), levando ao aparecimento de lesões similares a contas na pele. **D,** Estes nódulos tendem a se romper, devido a traumas cutâneos ou à necrose por pressão, pela expansão do volume do exsudato. Este processo leva à formação de úlceras em crateras na pele, com corrimento de um

material purulento espesso, viscoso e de coloração amarelo-esbranquiçada contendo grandes quantidades de bactérias.

*(**A** cortesia de Dr. D.D. Harrington, School of Veterinary Medicine, Purdue University; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de United States Animal Health Association, St. Joseph, MO. **B inserto** cortesia de Dr. Tyler, College of Veterinary Medicine, University of Georgia e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia. **C** cortesia do Dr. D. Driemeier, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. **D** cortesia de Dr. R. Mota, Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, Brasil, e de Dr. M. Brito, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Brasil.)*

Cavalos, mulas e burros entram em contato com a *Burkholderia mallei,* uma bactéria intracelular facultativa que reside no solo, por fômites que (1) penetram a pele por trauma ou (2) são inalados e/ou ingeridos. Nos dois casos, estes fômites são contaminados por exsudatos derivados de outros animais infectados, que apresentam lesões cutâneas ou rinorreia. Aparentemente, o mormo cutâneo se desenvolve por dois mecanismos: (1) penetração direta da pele ou (2) por meio da disseminação sistêmica à pele, por bacteremia sistêmica ou tráfego leucocitário, a partir de um foco infeccioso na mucosa respiratória ou na mucosa intestinal. Na penetração direta, parece que a pele deve apresentar pequenos cortes ou abrasões que permitam a entrada da bactéria nos tecidos conjuntivos subcutâneos, o acesso aos vasos linfáticos e o desenvolvimento de infecção e inflamação. As células-alvo da infecção nos vasos linfáticos cutâneos e na pele são desconhecidas. Além disso, o papel das interações ligante-receptor neste processo não foi determinado. Parece que as lesões características do mormo provavelmente são resultantes de respostas inflamatórias dirigidas a diversas moléculas da bactéria, provocando inflamação piogranulomatosa.

Na disseminação sistêmica à pele, a bactéria parece entrar em contato com a mucosa da cavidade nasal e do componente de condução do sistema respiratório. As bactérias provavelmente são aprisionadas na camada de muco e, então, colonizam a mucosa. O desenvolvimento do biofilme (fator de virulência) pode ser importante no processo de colonização. Após a colonização da mucosa, a bactéria pode, então, ser fagocitada por macrófagos e/ou células dendríticas da mucosa e carreada aos MALT, como o BALT. É também possível, mas não comprovado, que a bactéria possua um mecanismo de penetração na camada de muco, entre nas superfícies apicais das células epiteliais da mucosa por endocitose ou transcitose, e saia pelas superfícies basolaterais, chegando aos tecidos linfoides associados às mucosas. Nestes tecidos linfoides, as células-alvo da infecção e o papel de interações ligante-receptor não foram determinados, mas parecem resultar no desenvolvimento dos piogranulomas nasais e pulmonares característicos desta doença. É provável que células do sistema

mononuclear fagocitário e, talvez, células dendríticas da mucosa participem da infecção, da replicação e da disseminação das bactérias. Uma vez nos MALT, as bactérias podem se disseminar, pelos vasos linfáticos, aos linfonodos regionais (1) como bacteremia livre de células ou (2) através do tráfego leucocitário, em macrófagos, e, após a infecção de tecidos linfoides e sua replicação nestas áreas, os microrganismos são capazes, então, de se disseminar sistemicamente, pelos vasos linfáticos e pelo ducto torácico, até o sistema circulatório. Pelo sistema circulatório, a bactéria acaba por chegar (livre de célula ou no interior de macrófagos) aos leitos capilares da pele, atravessar as células endoteliais (tráfego leucocitário, endocitose ou transcitose), entrar nos tecidos subcutâneos, acessar os vasos linfáticos cutâneos e provocar o desenvolvimento de uma resposta inflamatória piogranulomatosa nestes tecidos. Os piogranulomas foram também encontrados no baço e no fígado.

No sistema respiratório, as lesões provavelmente são originárias da extensão dos processos de colonização da mucosa, anteriormente descritos, com disseminação secundária aos tecidos intersticiais e alvéolos adjacentes. Além disso, é possível que os piogranulomas pulmonares possam ser derivados da disseminação da bactéria através do sistema circulatório, como uma bacteremia livre de célula ou no interior de macrófagos, como já descrito. A existência deste mecanismo de disseminação não foi comprovada.

Através da ingestão e do peristaltismo gastrointestinal, a *Burkholderia mallei* pode também chegar ao sistema alimentar. Neste local, pode entrar em contato com a camada de muco da mucosa intestinal ou com as células M que revestem as placas de Peyer. Não se sabe como a bactéria pode penetrar a camada de muco, mas é possível que este fenômeno esteja associado aos macrófagos de mucosa, como observado no sistema respiratório. As bactérias também podem infectar células M por endocitose, sofrer endocitose ou transcitose e sair das superfícies basais por exocitose e chegar aos macrófagos das placas de Peyer. Em qualquer uma destas vias, os macrófagos das placas de Peyer podem, então, ser infectados pelas bactérias e usados em sua disseminação sistêmica. O provável objetivo destes encontros na mucosa é dar à bactéria a oportunidade de infectar os tecidos linfoides locais e, então, acessar linfonodos locais, regionais e sistêmicos e o sistema circulatório, diretamente ou via macrófagos.

Não se sabe como e se a bactéria escapa da morte pela fusão fagossomo lisossomo, se replica e se dissemina aos vasos linfáticos cutâneos pelo sistema circulatório. Os sistemas de secreção de tipos III e IV (fatores de virulência) podem ser mecanismos de invasão, escape de lisossomos ou fagolisossomos e sobrevivência nas células-alvo. A bactéria é circundada por um polissacarídeo antigênico de tipo I O (capsular), um fator de virulência, que pode também bloquear a fagocitose ou a

fusão fagossomo lisossomo. O LPS, que provavelmente contém o componente lipídico A, pode participar da lesão tecidual. Além disso, a interação entre a bactéria e as membranas celulares é um pré-requisito para a ocorrência da infecção. Uma proteína similar à pilina de tipo IV pode estar envolvida na adesão da bactéria às células-alvo.

Sistema Urinário

Doença do Rim Polposo *(Clostridium perfringens)*

A patogênese da doença do rim polposo começa com a enterotoxemia provocada por *Clostridium perfringens;* assim, revise esta doença na Seção Sistema Alimentar. Uma vez que a ε-toxina é uma permease que altera a permeabilidade celular, os leitos vasculares dos tecidos intestinais acometidos imediatamente absorvem as toxinas presentes no sistema circulatório. Parece que a sequência de eventos que provoca a doença do rim polposo ocorre na primeira fase ou no início da segunda fase da enterotoxemia alimentar, antes do desenvolvimento da extensa necrose intestinal induzida pela toxina. O mecanismo de lesão da doença do rim polposo é a morte celular provocada pela ε-toxina, que age diretamente nas membranas celulares do epitélio endotelial e tubular renal epitelial, causando alterações da permeabilidade vascular e necrose coagulativa aguda das células tubulares. A ocorrência de microtrombose e isquemia na lesão endotelial capilar é um mecanismo plausível, mas não comprovado, da morte das células tubulares. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas fragilidade e hemorragia renal; no entanto, as lesões são frequentemente atribuídas à alteração *post mortem*. Resultados experimentais sugerem que as células endoteliais vasculares, como aquelas do córtex renal que suprem as células epiteliais dos túbulos renais, expressam receptores (interações ligante-receptor) para a ε-toxina. Uma vez que esta toxina é uma permease angiotóxica, aumenta a permeabilidade das células endoteliais, permitindo que o plasma que a contém extravase para a MEC dos túbulos renais adjacentes. As células epiteliais do túbulo renal também expressam receptores para a ε-toxina, e esta interação pode provocar citotoxicidade mediada pela membrana e morte celular.

Urocistite Necro-hemorrágica *(Escherichia coli, Corynebacterium renale, Pseudomonas* spp., *Proteus vulgaris* ou *Klebsiella pneumoniae)*

Urocistite necro-hemorrágica é um termo usado para agrupar as doenças causadas por bactérias cujos fatores de virulência podem provocar inflamação aguda e hemorragia da mucosa da vesícula urinária, acometendo, principalmente, as células epiteliais de transição e a lâmina própria e seus leitos capilares. Uma vez que os fatores de virulência da *E. coli* uropatogênica são mais conhecidos, esta bactéria será discutida em detalhes; no entanto, as outras bactérias listadas neste grupo provavelmente

utilizam mecanismos similares para causar a doença. Acredita-se que o mecanismo de lesão seja a morte celular (necrose coagulativa) provocada por toxinas bacterianas, que agem diretamente nas células epiteliais da mucosa e nos capilares na lâmina própria da vesícula urinária, e pela inflamação aguda e crônica e suas moléculas efetoras e enzimas de degradação. Macroscopicamente, a mucosa apresenta edema, superfície irregular e granular e coloração vermelha a vermelho-escura, além de ser recoberta por flocos de fibrina de cor branco-acinzentada e *debris* celulares (Fig. 11-64). Os vasos sanguíneos da parede e da serosa da vesícula urinária são proeminentes; esta alteração se deve à hiperemia ativa da fase fluida vascular da inflamação aguda.

Os animais entram em contato com estas bactérias por meio de fômites ou gotículas de fluidos de origem urinária ou fecal. Tais microrganismos geralmente são comensais e residem nas membranas mucosas da vagina e do prepúcio. Alterações físicas de pressão nos componentes tubulares do sistema urinário e do sistema reprodutivo, provocadas pelo parto e pela reprodução, parecem forçar estas bactérias comensais, por meio de mecanismos de refluxo, para a uretra e a vesícula urinária. O comprimento da uretra, em parte, parece explicar por que as fêmeas são mais acometidas por cistites do que os machos. Estresses ambientais, como pico de lactação, lesões traumáticas da mucosa e ingestão de dietas ricas em proteínas, aumentam o pH da urina, tornando a mucosa mais suscetível à colonização, e alteram a relação comensal, permitindo que as bactérias se repliquem em números suficientes à ocupação da mucosa do sistema urinário e do sistema reprodutivo e à disseminação dos microrganismos a outros animais. Uma vez no lúmen da vesícula urinária, as bactérias acessam as superfícies mucosas através do movimento aleatório da urina. A mucosa urinária não possui células caliciformes e, assim, não há camada de muco a ser penetrada. Estas bactérias entram em contato com a superfície apical das células epiteliais de transição e, pelas interações ligante-receptor características de outras doenças bacterianas, começam o processo de adesão e colonização da mucosa. A *E. coli* uropatogênica expressa adesinas, como as fímbrias de tipo 1, as fímbrias P e as fímbrias S, que participam deste processo. Estas fímbrias (também conhecidas como *pili)* se ligam aos conjuntos hexagonais de receptores de manosil-glicoproteína conhecidos como *uroplaquinas*. Tais receptores são expressos nas superfícies apicais (e luminais) das células epiteliais transicionais especializadas, denominadas *células em guarda-chuva.* As extremidades das fímbrias de tipo 1 expressam um ligante denominado *adesina FimH,* que se liga a estes receptores de uroplaquina.

Após a ligação, as bactérias iniciam o complicado processo de entrada e colonização das células e da mucosa, respectivamente, por meio de uma série de

alterações conformacionais nas superfícies apicais das células em guarda-chuva, rearranjando seu citoesqueleto e entrando na célula por meio de um mecanismo em zíper. Os flagelos bacterianos podem também participar deste mecanismo. Este processo resulta na colonização da mucosa e no desenvolvimento de uma estrutura similar a um biofilme (também conhecida como *biomassas de bactérias* ou *comunidades bacterianas intracelulares)*. Após a formação das comunidades bacterianas intracelulares, as bactérias matam as células em guarda-chuva infectadas, empregando hemolisinas que produzem poros nas membranas, o que libera os microrganismos no lúmen da vesícula urinária, onde colonizam novas células em guarda-chuva e repetem o processo infeccioso ou são liberadas no ambiente, durante a micção. O edema, a hemorragia e a necrose característicos da urocistite necro-hemorrágica parecem ser provocados pela inflamação aguda e pelos diversos fatores de virulência das cepas altamente patogênicas da *E. coli* uropatogênica e, provavelmente, das demais bactérias anteriormente listadas. A inflamação aguda é provavelmente induzida por TLR, que recrutam neutrófilos do sistema vascular na lâmina própria e na mucosa, e em resposta à necrose celular, à perda da barreira mucosa e à interação entre a lâmina própria vascularizada e as toxinas bacterianas. Nas células em guarda-chuva infectadas pelas bactérias, toxinas bacterianas, como as toxinas LT e ST, as toxinas Shiga-símile, as citotoxinas e a endotoxina, provavelmente se difundem pela mucosa e causam lesões nas membranas, provocando morte celular (necrose) e perda da barreira mucosa. Estas toxinas podem também estimular a morte celular por apoptose, com liberação de bactérias na urina. Mortas, estas células são expelidas pela urina, e as endotoxinas e demais moléculas tóxicas podem ser absorvidas pela lâmina própria altamente vascularizada, o que causa lesão nos capilares e vasculite aguda com hiperemia ativa.

Outros fatores de virulência que participam da patogênese da urocistite necro-hemorrágica são as moléculas da superfície bacteriana, como os antígenos capsulares K e o LPS, que bloqueiam a fagocitose e a morte das bactérias por neutrófilos e macrófagos. A *E. coli* uropatogênica geralmente produz sideróforos, que atuam na aquisição de ferro para as bactérias durante e após a colonização. As ações líticas das hemolisinas também aumentam a disponibilidade de ferro e outros nutrientes para o crescimento bacteriano na mucosa colonizada. As hemolisinas também podem matar linfócitos e bloquear a fagocitose e a quimiotaxia de células fagocitárias. Algumas cepas da *E. coli* uropatogênica apresentam um fator de virulência para a produção de urease, que hidrolisa a amônia da urina em ureia, alcalinizando a urina, o que também danifica a mucosa. Por fim, estas bactérias podem trocar, facilmente, informações genéticas com cepas bacterianas menos virulentas, por transdução e conjugação, por meio de plasmídeos de resistência a fármacos e de toxinas, entre

outros. Estes fatores são algumas das razões da dificuldade de tratamento de certos tipos de infecções vesicais agudas e crônicas.

Pielonefrite Contagiosa Bovina *(Corynebacterium renale* ou *Escherichia coli)*

A pielonefrite contagiosa bovina é mais comumente provocada por *Corynebacterium renale,* mas também pode ser causada pela *E. coli.* Estas bactérias provavelmente são microrganismos comensais que residem nas membranas mucosas da vagina e do prepúcio. Os mecanismos que contribuem para a ocorrência da cistite que precede a pielonefrite são discutidos na seção anterior. Existem poucas informações acerca dos mecanismos usados por *Corynebacterium renale* ou *E. coli* no desenvolvimento da pielonefrite contagiosa bovina. Assim, partes desta seção são especulativas e baseadas (1) no que se conhece sobre os mecanismos de outras doenças do sistema respiratório provocadas por *Corynebacterium* spp. ou *E. coli* e (2) na probabilidade razoável de que a inflamação, as respostas à lesão e as lesões que foram descritas na pielonefrite contagiosa bovina sejam resultantes de mecanismos biopatológicos conhecidos. O mecanismo de lesão da pielonefrite contagiosa bovina provavelmente é a morte celular (necrose coagulativa aguda) provocada (1) pelas toxinas bacterianas que agem diretamente na mucosa de transição e nas células epiteliais tubulares do sistema urinário, possivelmente pela indução de apoptose das células dos túbulos e dos ductos coletores e (2) pela inflamação aguda e crônica e suas moléculas efetoras e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas faixas brancas combinadas a delgadas estrias vermelhas (hemorragia) que se irradiam da pelve, atravessam a medula, e frequentemente se estendem à junção corticomedular ou a áreas mais profundas do córtex (Fig. 11-53). De muitas maneiras, estas lesões lembram infartos corticais renais invertidos, com sua base contra a pelve e seus ápices se estendendo até a medula.

Os bovinos (e, provavelmente, os ovinos e os caprinos) entram em contato com estas bactérias por fômites ou gotículas de fluidos de origem urinária ou fecal. Estresses ambientais, como parto, pico de lactação, lesões traumáticas da mucosa e ingestão de dietas ricas em proteínas, aumentam o pH da urina, tornando a mucosa mais suscetível à colonização, e alteram a relação comensal, permitindo que as bactérias se repliquem em números suficientes à ocupação da mucosa do sistema urinário e do sistema reprodutivo e à disseminação dos microrganismos a outros animais. Foi proposto que a pielonefrite contagiosa bovina é secundária a uma cistite crônica, e frequentemente insidiosa, que ascende do trato urinário inferior e atinge a pelve renal através dos ureteres e, então, se dissemina pela barreira mucosa formada pelo epitélio transicional da pelve renal no interstício da medula renal. O mecanismo desta ascensão pode ser o refluxo da urina infectada dos ureteres e da vesícula

urinária até a pelve renal. Na pelve, as bactérias podem se disseminar através da barreira mucosa formada pelo epitélio transicional e dos tecidos conjuntivos vascularizados da MEC sustentadores dos túbulos. Não se sabe, exatamente, como ocorre cada um destes eventos; no entanto, é provável que as mesmas interações ligantes-receptores características de outras doenças bacterianas e a interação com a mucosa sejam observadas na pielonefrite contagiosa bovina.

Embora *Corynebacterium renale* não seja uma bactéria móvel, a maioria das cepas patogênicas de *E. coli* é móvel, e este fator de virulência pode auxiliar na ascensão das bactérias do ureter ao rim. Foi demonstrado que os *pili* são necessários à adesão de *Corynebacterium renale* ao epitélio transicional do sistema urinário e à adesão e colonização da mucosa do sistema reprodutivo. Além disso, os *pili* podem prejudicar a fagocitose das bactérias por neutrófilos e macrófagos. A ligação às células epiteliais da mucosa da vulva e da vagina é mais intensa. Os receptores responsáveis pela ligação à mucosa não foram identificados; no entanto, a colonização é iniciada após a adesão. Após a replicação das bactérias a números suficientes, os microrganismos se disseminam por ascensão no trato urinário inferior, até encontrarem e colonizarem a mucosa da uretra e da vesícula urinária e, então, por refluxo vesiculoureteral, ascendem aos ureteres e à pelve renal. O desenvolvimento da urocistite insidiosa crônica geralmente é um estágio intermediário da doença, que produz grandes números de bactérias. Após a colonização, não se sabe como estas bactérias cruzam a mucosa e chegam ao interstício medular da pelve. Enzimas de degradação e mediadores inflamatórios, combinados a fatores de virulência bacterianos, como a renalina, uma proteína citolítica extracelular produzida por *Corynebacterium renale,* podem facilitar a disseminação através das barreiras mucosas e a inflamação e morte celular na medula. Foi sugerido que as lesões medulares (que lembram infartos corticais renais invertidos) podem, na verdade, ser originárias da vasculite inflamatória, que provoca trombose, isquemia e necrose. Foi demonstrado que, na pielonefrite, as toxinas de *E. coli* podem estimular a morte por apoptose das células tubulares renais.

Leptospirose Renal *(Leptospira* spp.*)*

A patogênese da leptospirose renal é iniciada pela leptospirose vascular (ver a Seção Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos) provocada por *Leptospira* spp. O mecanismo de lesão da leptospirose renal é a morte celular provocada (1) pelas propriedades físicas (movimentos penetrantes) das bactérias, que danificam as células endoteliais, (2) pelas toxinas bacterianas que agem diretamente nas membranas das células epiteliais tubulares e (3) pela inflamação aguda e crônica e suas moléculas efetoras e enzimas de degradação do sistema urinário. Dentre as

lesões macroscópicas, são observados focos discretos e coalescentes, frequentemente lineares a radiais, de coloração branca a cinza, de necrose tubular cortical e inflamação aguda, combinados à hemorragia (Fig. 11-73). Na leptospirose renal crônica, as lesões são compostas por focos discretos e coalescentes, frequentemente lineares a radiais, de coloração branca a cinza, de inflamação crônica e fibrose (Fig. 11-20). No rim, as células- alvo primárias da infecção parecem ser as células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais (córtex) (Fig. 4-25, *A*) e, mais tarde, as células epiteliais das alças de Henley (medula) (Fig. 4-25, *B*). Após chegar ao sistema circulatório, a *Leptospira* spp. se dissemina pelos capilares glomerulares e, então, pelos capilares intertubulares dos túbulos contorcidos proximais. As bactérias podem acessar as células do túbulo proximal por suas superfícies apicais ou basolaterais, por meio de duas vias, a vascular, pelos capilares glomerulares e por migração até o lúmen do espaço urinário (apical), ou a vascular pelos capilares intertubulares e migração até o interstício (basolateral). Uma vez que as alterações glomerulares são geralmente discretas e as bactérias e a inflamação são observadas no interstício, parece que as células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais são infectadas através de suas superfícies basolaterais, pela migração através dos capilares intertubulares.

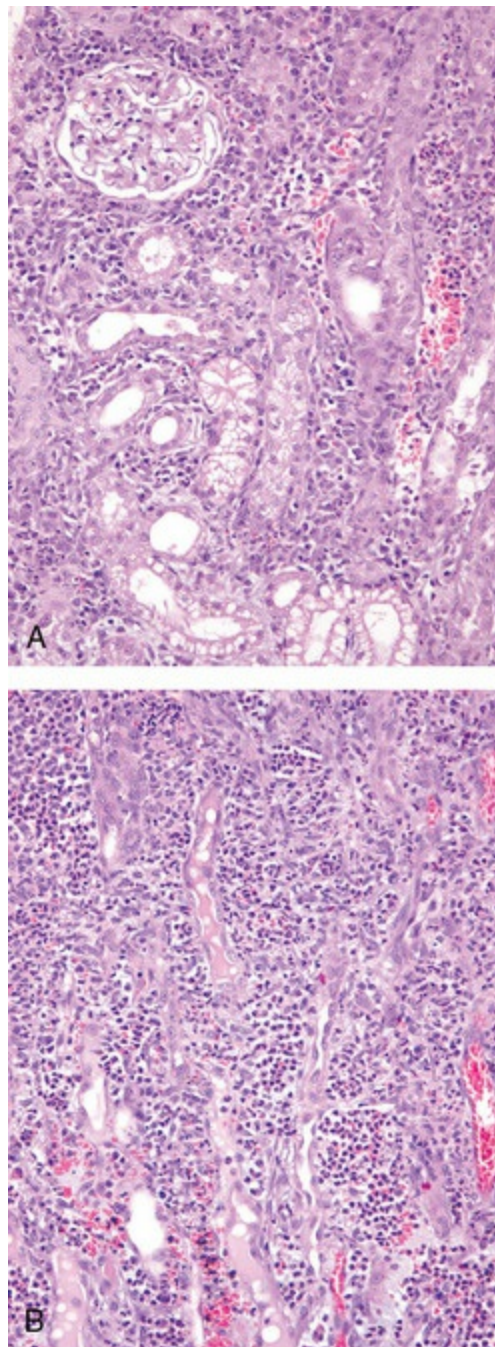



Fig. 4-25 Leptospirose renal.

A, Rim, córtex externo. Note a infiltração de células mononucleares, principalmente macrófagos, linfócitos e plasmócitos, no interstício entre os túbulos contorcidos proximais, devido à infecção das células destas estruturas pelas bactérias após sua saída dos capilares intertubulares. **B,** Rim (o mesmo mostrado em **A**), córtex interno. Numerosos neutrófilos distendem o interstício entre as alças de Henle. Esta resposta inflamatória aguda bem abaixo do néfron da área mostrada em **A** apoia a hipótese de que as alças de Henle são infectadas depois do que os túbulos contorcidos proximais. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

É provável que as bactérias se liguem às membranas das células endoteliais dos capilares intertubulares por meio de adesinas e, então, penetrem a parede vascular por movimentação direta através das células ou seus complexos juncionais, até

chegarem ao interstício. Na verdade, a distância intersticial entre os capilares e as células epiteliais do túbulo proximal é, provavelmente, inferior a 100 μm, e é provável que a movimentação seja derivada da propulsão pelos flagelos destas bactérias móveis. Não está claro por que as bactérias têm como alvo as células epiteliais do túbulo proximal. Embora não determinada, tal especificidade pode ser atribuída a interações ligante-receptor ou a um gradiente químico, como a concentração de ferro, já que este microelemento é necessário ao crescimento e à replicação bacteriana. As bactérias são encontradas no citoplasma destas células; a endocitose e a fusão fagossomo lisossomo participam da entrada do microrganismo nesta população celular. Parece que as bactérias são capazes de entrar diretamente nestas células por meio de sua motilidade.

É provável que a morte das células do túbulo proximal seja provocada por múltiplos fatores, como vasculite e isquemia, lesão traumática causada pela motilidade bacteriana, mediadores inflamatórios e enzimas de degradação e toxinas bacterianas. As células inflamatórias desta lesão são, a princípio, neutrófilos (inflamação supurativa), passando a linfócitos, macrófagos e plasmócitos durante a cronicidade do processo. As células epiteliais que revestem a alça de Henle podem também ser infectadas pela via capilar intertubular-intersticial. Este mecanismo não foi confirmado. Além disso, e com base nas respostas inflamatórias celulares, não está claro por que as células dos túbulos proximais parecem ser infectadas antes do que aquelas da alça de Henle. Quando as células do túbulo proximal morrem, liberam as bactérias no lúmen urinário, onde são carreadas na urina e se disseminam no ambiente através da micção. Durante este trânsito luminal, as bactérias também encontram as superfícies apicais das células epiteliais que revestem a alça de Henle. É plausível que a *Leptospira* spp. infecte as células epiteliais da alça de Henle através de suas superfícies apicais, projetando-se no lúmen urinário por meio de mecanismos similares àqueles anteriormente descritos. A infecção parece ser resultante das mesmas cascatas de alterações celulares e respostas inflamatórias descritas para as células do túbulo proximal. Os biofilmes (fatores de virulência) formados pela *Leptospira* spp. podem também participar do desenvolvimento da lesão tubular. Estes fenômenos, tanto nas células do túbulo proximal quanto nas da alça de Henle, baseiam a caracterização desta doença como nefrite tubulointersticial.

Medula Óssea, Células Sanguíneas e Sistema Linfático

Adenite Equina *(Streptococcus equi* ssp. *equi)*

O mecanismo de lesão na adenite equina é a morte (necrose coagulativa) de células dos vasos linfáticos, linfonodos e do sistema mononuclear fagocitário atribuível à inflamação supurativa aguda e a seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre

as lesões macroscópicas, é observada a formação de abscessos agudos nos linfonodos regionais, que apresentam aumento de volume e consistência firme à superfície de corte, com áreas discretas e coalescentes de exsudato supurativo amarelo-esbranquiçado infiltrando e comprimindo o parênquima contíguo (Fig. 13-74). Os linfonodos retrofaríngeos e mandibulares acometidos podem também apresentar trajetos fistulosos drenantes até a superfície cutânea, bolsas guturais, cavidade nasal e seios nasais, resultando na liberação das bactérias no ambiente. Isto ocorre devido à liberação de enzimas de degradação de neutrófilos mortos nos abscessos, que digerem a cápsula do linfonodo e as estruturas de todos os tecidos contíguos até a formação do trato fistuloso.

Os potros entram em contato com *Streptococcus equi* ssp. *equi* por meio da inalação ou ingestão de fômites ou fluidos corpóreos contaminados com a bactéria. O microrganismo se deposita na mucosa da nasofaringe (turbulência centrífuga) e orofaringe, sendo aprisionado na camada de muco. A bactéria não é móvel e não foi claramente demonstrado como penetra a camada de muco e chega às células epiteliais da mucosa. As células epiteliais da mucosa das tonsilas e das criptas tonsilares parecem ser importantes alvos para a adesão da bactéria, e esta especificidade pode ser determinada por específicas interações ligante-receptor. Uma vez em contato com as membranas celulares, diversas proteínas da parede celular bacteriana, como as proteínas M-símiles (SeM, SzPSe), podem agir como adesinas e se ligar a receptores expressos nas membranas destas células. As características de tais receptores são desconhecidas. Não se sabe se a bactéria precisa primeiramente colonizar a superfície mucosa antes de se disseminar aos tecidos linfoides locais subjacentes. Além disso, não foi determinado como a bactéria cruza a barreira mucosa da tonsila. Os macrófagos de mucosa podem fagocitar as bactérias na camada de muco e carreá-las, pelo tráfego leucocitário, através da barreira mucosa até os tecidos linfoides locais; é também possível que, após sua interação com receptores celulares do hospedeiro, a bactéria possa ser transportada por transcitose e liberada por exocitose nas membranas basais das células nos tecidos linfoides locais da tonsila. As células dendríticas também podem participar na disseminação das bactérias na barreira mucosa e nos tecidos linfoides locais e regionais e nos linfonodos. Nos tecidos linfoides tonsilares, a bactéria é capaz de se replicar no meio extracelular e, então, se disseminar aos linfonodos regionais, como os mandibulares ou retrofaríngeos. Embora desconhecido, é possível que a bactéria se dissemine, através de macrófagos, dos vasos linfáticos até estes linfonodos regionais, ou o faça como uma migração livre de célula. A bactéria se multiplica no meio extracelular dos tecidos linfoides e dos linfonodos e o exsudato contém grandes números de microrganismos viáveis.

O caráter do exsudato formado (supurativo) e a grande quantidade de bactérias viáveis são determinados pelos fatores de virulência do *Streptococcus*. Estes fatores de virulência, que são quimiotáticos de neutrófilos e impedem a fagocitose e a morte mediadas por tais células, parecem explicar, respectivamente, a abundância de exsudato e de bactérias viáveis. No início da sequência de eventos relacionada ao encontro das bactérias com a mucosa e os macrófagos teciduais dos tecidos linfoides locais e regionais e dos linfonodos, uma proteína da parede celular bacteriana, denominada SeeH, interage com estas células, resultando na liberação de citocinas pró-inflamatórias, no aumento da permeabilidade vascular e na formação de edema. O desenvolvimento de inflamação aguda supurativa é facilitado por vários fatores de virulência. Quando a peptideoglicana da parede bacteriana interage com o fragmento C3 do sistema complemento no fluido do edema, pela via alternativa, produz fatores quimiotáticos que atraem grandes números de neutrófilos dos leitos capilares aos tecidos conjuntivos vascularizados locais. Além disso, a estreptoquinase bacteriana interage com o plasminogênio do edema, formando plasmina ativa, que hidrolisa a fibrina. Este processo parece aumentar a disseminação e a dispersão das bactérias no tecido. Normalmente, a fibrina confina as bactérias, isolando-as em sua rede polimerizada, de modo que possam ser fagocitadas e mortas por neutrófilos e macrófagos, mas, quando a fibrina é hidrolisada, grandes quantidades de microrganismos podem se acumular no exsudato do abscesso e ser liberadas no ambiente (ver a seguir). O resultado destes processos também contribui para o início da fase celular (leucocitária) da inflamação aguda.

A superfície do *Streptococcus equi* ssp. *equi* é recoberta por diversos fatores de virulência, como o ácido hialurônico e as proteínas SeM e Se18.9, que impedem a fagocitose e a morte dos microrganismos. A bactéria também secreta a toxina leucocida e a estreptolisina S, que formam poros em membranas celulares, matando leucócitos e impedindo a fagocitose. Estes processos levam ao acúmulo de grandes números de bactérias viáveis no exsudato de tecidos linfoides e linfonodos e à formação de abscessos. Além disso, o ácido hialurônico presente na cápsula do microrganismo parece bloquear as interações entre as bactérias e os neutrófilos, por aumento da carga negativa e da hidrofobia da superfície bacteriana e por reduzir a concentração de oxigênio no ambiente, protegendo a atividade das proteases e das toxinas, como a estreptolisina S, sensíveis a esta molécula. É provável que a adenite equina se deva à disseminação da bactéria aos linfonodos sistêmicos e aos sistemas de órgãos através do tráfego leucocitário ou por migração livre nos vasos linfáticos eferentes e/ou capilares ou vênulas pós-capilares dos linfonodos, chegando à circulação sistêmica.

Linfadenite Caseosa *(Corynebacterium pseudotuberculosis)*

O mecanismo da lesão na linfadenite caseosa é a morte celular atribuível à inflamação e a seus mediadores e enzimas de degradação, que acomete o sistema mononuclear fagocitário e as populações celulares dos linfonodos e de outros sistemas de órgãos. Dentre as lesões macroscópicas, é observada linfadenite piogranulomatosa ativa crônica (Figs. 11-75 e 11-76); os linfonodos apresentam aumento de volume e consistência firme e, à superfície de corte, áreas discretas e coalescentes de exsudato caseoso amarelo-esbranquiçado, que infiltram e comprimem o parênquima contíguo, e abundante tecido conjuntivo. Em outros órgãos, como o pulmão, abscessos encapsulados por densas bandas de tecido conjuntivo fibroso e contendo exsudato caseoso de coloração amarelo-esbranquiçada são achados comuns.

Os ovinos e os caprinos entram em contato com *Corynebacterium pseudotuberculosis* através de feridas penetrantes e, talvez, por ingestão do microrganismo. A bactéria é um contaminante ambiental comum, geralmente devido à presença de animais acometidos pela forma cutânea da linfadenite caseosa, provocando fístulas nos linfonodos drenantes. As feridas penetrantes mais comumente são observadas na pele e nas membranas mucosas da cavidade oral. Práticas de manejo, como a tosquia, podem provocar abrasões cutâneas, enquanto objetos como arames, farpas e pregos de celeiros ou cercas podem perfurar a pele. Lesões similares podem ser observadas na cavidade oral, sendo causadas pelos mesmos objetos e mecanismos. Quando a bactéria atinge a submucosa ou hipoderme, é fagocitada por neutrófilos e macrófagos e disseminada, via tráfego leucocitário, até os linfonodos regionais, através dos vasos linfáticos. A bactéria se replica nos linfonodos e a resposta inflamatória provoca múltiplos piogranulomas (abscessos) que crescem e, com o tempo, ficam extremamente grandes e afetam todo o linfonodo. Macrófagos infectados pelas bactérias deixam o linfonodo através do tráfego leucocitário e se disseminam, pelos vasos linfáticos e provavelmente pelo ducto torácico, ou ainda pela circulação capilar ou venosa dos linfonodos, à circulação sistêmica. Por meio do tráfego leucocitário, os macrófagos, então, disseminam a bactéria a outros linfonodos viscerais, especialmente os mediastinais e brônquicos, e aos tecidos de diversos sistemas de órgãos, principalmente o pulmão. Uma vez que a bactéria é capaz de se replicar em grandes números em macrófagos e neutrófilos, a morte destas células, pela presença de ácido micólico ou pelo envelhecimento celular, leva à liberação de microrganismos nos tecidos vascularizados da MEC. Este processo ativa as integrinas e adesinas do endotélio vascular e provoca extenso recrutamento de outros neutrófilos e macrófagos aos tecidos, como parte da resposta inflamatória ativa crônica, repetindo, assim, a formação de piogranulomas (abscessos). Os mecanismos usados por *Corynebacterium pseudotuberculosis* para acessar os linfonodos por ingestão (caso tal fenômeno ocorra) são desconhecidos. Duas possíveis vias

podem ser empregadas, ambas dependentes de macrófagos e do tráfego leucocitário. Em primeiro lugar, as bactérias podem interagir com a camada de muco e a mucosa da orofaringe, ser fagocitadas por macrófagos e carreadas às tonsilas, aos linfonodos regionais e, então, são sistemicamente disseminadas. Na segunda via, as bactérias podem ser deglutidas e, por peristaltismo alimentar, entram em contato com as células M das criptas do intestino delgado, disseminam-se aos macrófagos das placas de Peyer contíguas e, então, aos linfonodos regionais e, então, por todo o organismo. É provável que os mecanismos e as respostas à lesão descritos para quando a porta de entrada é formada por lesões penetrantes também se apliquem a estes dois cenários.

A *Corynebacterium pseudotuberculosis* apresenta dois fatores de virulência conhecidos, a fosfolipase D e o ácido micólico, que permitem a colonização de tecidos e a produção de piogranulomas. A fosfolipase D aumenta a permeabilidade vascular, o que provavelmente auxilia a migração dos macrófagos nos tecidos infectados, favorecendo a disseminação sistêmica das bactérias. Como uma potente exotoxina, a fosfolipase D também danifica as membranas celulares, alterando a função de macrófagos e neutrófilos, matando estas células e prejudicando a quimiotaxia neutrofílica. A *Corynebacterium pseudotuberculosis* não possui cápsula protetora, mas apresenta um revestimento ceroso de ácido micólico na parede celular. O ácido micólico induz inflamação aguda, participa da formação de granulomas, é tóxico para os macrófagos e impede a morte da bactéria após a fusão fagossomo lisossomo, provavelmente por protegê-la das enzimas hidrolíticas lisossômicas.

Brucelose *(Brucella* spp.*)*

O mecanismo de lesão na brucelose é a morte celular provocada pela inflamação e seus mediadores e enzimas de degradação. A *Brucella* spp. não possui fatores de virulência codificadores de exotoxinas ou endotoxinas que provoquem lesão celular direta. Dentre as lesões macroscópicas, é observada linfadenite piogranulomatosa ativa crônica; os linfonodos apresentam aumento de volume e consistência firme e, à superfície de corte, áreas discretas e coalescentes de exsudato caseoso amarelo-esbranquiçado, que infiltram e comprimem o parênquima contíguo.

Os animais entram em contato com a *Brucella* spp. por meio da inalação ou ingestão das bactérias em fômites contaminados por exsudatos infectados de outros sistemas corpóreos, como o trato reprodutivo feminino. A bactéria entra em contato com a mucosa e sua camada de muco por turbulência centrífuga e aprisionamento na camada de muco da nasofaringe e por meio da mastigação, gravidade e aprisionamento na camada de muco da orofaringe. As bactérias são fagocitadas por macrófagos ou células dendríticas em migração e se disseminam aos tecidos linfoides locais por meio do tráfego leucocitário nos vasos linfáticos, chegando aos linfonodos

e, então, a todo o organismo, aos linfonodos superficiais e viscerais e outros órgãos, como o baço, o fígado, a medula óssea, as glândulas mamárias e os órgãos reprodutores. A *Brucella* spp. pode também atravessar a barreira mucosa por endocitose, sair pela superfície basal das células epiteliais por exocitose e se disseminar livre de célula pelos vasos linfáticos até os linfonodos locais e regionais, onde é fagocitada por macrófagos, e então atingir todo o organismo, como anteriormente discutido. Por ingestão e peristaltismo, a *Brucella* spp. pode também chegar ao sistema alimentar, onde entra em contato com as células M. As bactérias infectam as células M por endocitose, sofrem transcitose e saem pelas superfícies basais por exocitose, chegando aos macrófagos das placas de Peyer. Estes macrófagos são, então, infectados e usados na disseminação sistêmica das bactérias. Os objetivos destes três tipos de encontros na mucosa são dar à *Brucella* spp. grande oportunidade de infectar macrófagos e, subsequentemente, acessar os linfonodos locais, regionais e sistêmicos.

Nos linfonodos, os macrófagos infectados são mortos pela bactéria ou morrem por envelhecimento, liberando a *Brucella* spp. na MEC vascularizada. Estes microrganismos estimulam o desenvolvimento de uma resposta inflamatória aguda, que é rapidamente substituída pela inflamação piogranulomatosa, dada a presença de LPS na parede celular bacteriana. Tal material não é imediatamente degradável e há recrutamento de macrófagos (como monócitos) da circulação sistêmica, para fagocitá-lo e degradá-lo e também matar as bactérias. A *Brucella* spp. é capaz de escapar dos mecanismos de morte quando fagocitada por neutrófilos e macrófagos. Além disso, pode crescer e se replicar em macrófagos e células dendríticas. Quando a *Brucella* spp. entra em contato com as membranas celulares dos macrófagos, usa interações ligante-receptor para aderir às células e adentrá-las, mas os detalhes deste fenômeno não são conhecidos. É provável que a membrana proteica externa da parede celular e os receptores *scavenger* de classe A das células-alvo do hospedeiro participem deste processo, mas não necessariamente juntos. Os TLR provavelmente também estão envolvidos na adesão e na entrada das bactérias nos macrófagos. A entrada ocorre por endocitose, através do fagossomo, mas não há fusão fagossomo lisossomo, já que as bactérias são capazes de bloqueá-la, por meio da rápida acidificação do fagossomo. O LPS (um PAMP), o sistema de secreção de tipo IV e uma longa lista de outros possíveis fatores de virulência, como a β-1,2-glucana cíclica e as proteínas de choque séptico, podem também participar do bloqueio da fusão fagossomo lisossomo, promovendo o crescimento e a replicação bacteriana. A virulência das cepas de *Brucella* spp. parece ser relacionada à composição do LPS de suas cápsulas, e os fenótipos encapsulados de forma regular tendem a ser mais virulentos. Além disso, a presença desta cápsula regular aumenta o crescimento e a

replicação das bactérias nos fagossomos.

Quando a *Brucella* spp. se dissemina sistemicamente pelo tráfego leucocitário, albergada em macrófagos, é capaz de acessar os tecidos do sistema reprodutivo masculino, do sistema reprodutivo feminino e da glândula mamária (Fig. 4-26; Fig. 19-18). Em resumo, os macrófagos infectados interagem com os trofoblastos dos placentomas e com as células epiteliais de outros tecidos reprodutores, que são infectados. A seguir, é provável que as bactérias infectem células fetais similares a macrófagos, que as disseminam no feto e em outros tecidos linfoides dos órgãos reprodutores (Fig. 4-26, *C* e *D)*. A *Brucella* spp. também sobrevive nos macrófagos destes tecidos por inibir a fusão fagossomo lisossomo. O crescimento e a replicação bacteriana, acompanhados pela morte dos macrófagos infectados, levam ao desenvolvimento de uma inflamação piogranulomatosa nestes tecidos e nos sistemas de órgãos.

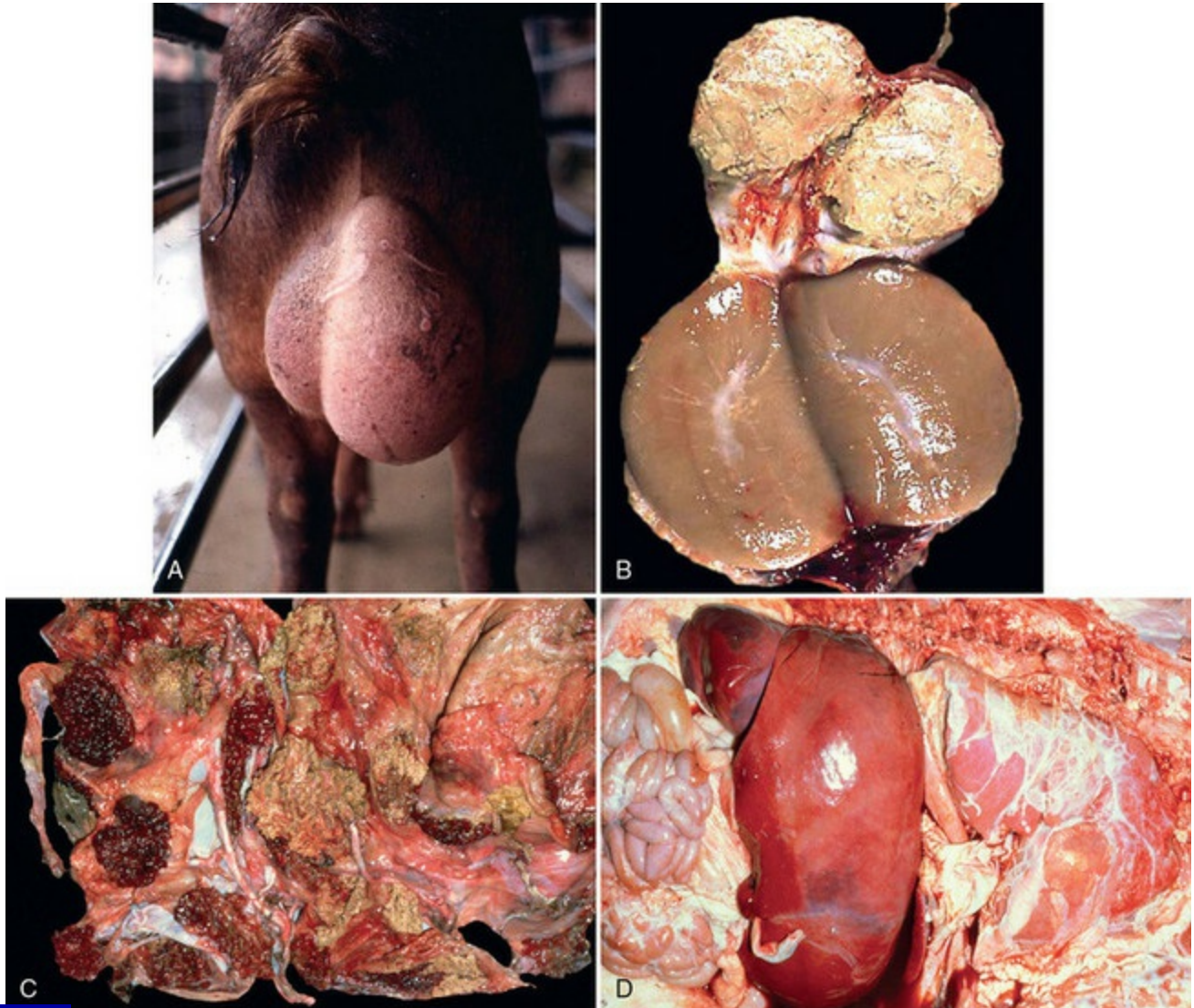



Fig. 4-26 Brucelose.

A brucelose é uma doença em que a bactéria tem como alvos os linfócitos e os macrófagos dos tecidos linfoides associados a mucosas, dos linfonodos regionais, dos linfonodos sistêmicos e do baço para sua

replicação. A bactéria usa os macrófagos para se disseminar a estes tecidos e, então, de forma sistêmica, para infectar células e tecidos na placenta, nos órgãos sexuais dos machos e das fêmeas e dos fetos. Assim, a brucelose é caracterizada por uma linfadenite piogranulomatosa ativa crônica com sequelas que afetam o sistema reprodutivo. **A,** Cachaço, aumento de volume testicular. O aumento de volume testicular se deve à inflamação piogranulomatosa ativa crônica. A *Brucella* spp. se dissemina aos macrófagos via tráfego leucocitário, passando dos tecidos linfoides para os testículos. **B,** O epidídimo pode conter exsudato piogranulomatoso, que obstrui o fluxo de espermatozoides e provoca infertilidade. Os animais infectados podem também atuar como carreadores e disseminar a bactéria através do contato sexual (Fig. 19-18). **C,** Cotilédones fetais. Note a superfície irregular e granular de cor amarelo-amarronzada dos cotilédones *(setas)* infectados com a bactéria. Esta lesão é provocada pela inflamação piogranulomatosa, que causa grave necrose dos cotilédones acometidos. Os cotilédones normais são vermelho-escuros e apresentam superfície regular e brilhosa. **D,** Brucelose fetal, hepatomegalia e polisserosite fibrinosa. Acredita-se que a bactéria seja disseminada dos cotilédones infectados aos órgãos fetais por meio do tráfego leucocitário, nas células fetais similares a macrófagos. O microrganismo provoca extensa lesão do sistema vascular e dos órgãos, graças às respostas inflamatórias induzidas no feto.

*(**A** cortesia de Dr. C. Wallace, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois; e de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **C** e **D** cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)*

Linfadenite Mesentérica por *Rhodococcus (Rhodococcus equi)*

A patogênese da linfadenite mesentérica por *Rhodococcus* começa como uma infecção do sistema respiratório (ver a Seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura), seguida pela infecção do sistema alimentar (ver a Seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal). O mecanismo da lesão na linfadenite mesentérica por *Rhodococcus* é a morte das células do sistema mononuclear fagocitário e de todas as populações celulares dos linfonodos, secundária à inflamação e a seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, é observada linfadenite piogranulomatosa ativa crônica (Fig. 7-137); os linfonodos apresentam aumento de volume e consistência firme e, à superfície de corte, áreas discretas e coalescentes de exsudato caseoso amarelo-esbranquiçado, que infiltram e comprimem o parênquima contíguo. O *Rhodococcus equi* entra no sistema alimentar através das células M e é liberado nas placas de Peyer, onde é fagocitado pelos macrófagos teciduais. Os macrófagos teciduais infectados pelas bactérias as disseminam através do tráfego leucocitário, passando pelos vasos linfáticos do mesentério intestinal até os linfonodos mesentéricos, provocando linfadenite piogranulomatosa, e, então, pelo ducto torácico e pelo sistema vascular, a outros linfonodos e tecidos linfoides, como o baço. A patogênese da linfadenite piogranulomatosa parece progredir de maneira similar à observada no pulmão.

Sistema Nervoso

Doença do Edema *(Escherichia coli)*

A patogênese da doença do edema começa como enterotoxemia do sistema alimentar (ver a Seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal). Esta doença é provocada por uma cepa específica da *E. coli* hemolítica, que apresenta fatores de virulência para uma toxina denominada *Shiga 2e* (também conhecida como *verotoxina 2e)*. Inicialmente, esta enfermidade foi denominada *princípio da doença do edema.* O mecanismo da lesão é a morte de células endoteliais e da musculatura lisa das arteríolas (arteriopatia/arteriolopatia fibrinoide); assim, a toxina apresenta comportamento biológico de angiotoxina. No cérebro, as lesões vasculares são seguidas de isquemia secundária e necrose das células nervosas, principalmente de neurônios nos núcleos do tronco cerebral. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas áreas simétricas de malacia amarelo-acinzentada no tronco cerebral, sobrejacentes aos núcleos acometidos (consulte a Figura Web 10-24 no site VetConsult em www.elsevier.com.brvetconsult). Os suínos entram em contato com a *E. coli* por meio da ingestão e colonização da mucosa intestinal. A fase de enterotoxemia é discutida na seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal. A toxina Shiga 2e é absorvida no sistema alimentar e circula sistemicamente pelo sistema vascular. As células endoteliais e da musculatura lisa das artérias e arteríolas expressam receptores para esta toxina, que provoca alterações da permeabilidade vascular e edema, seguidos por lesão endotelial e morte, com hemorragia, coagulação intravascular, microtrombose e infarto (macroscopicamente observado como malacia). A toxina Shiga 2e interrompe a síntese proteica das células acometidas, levando-as à morte.

Encefalomalacia Focal Simétrica *(Clostridium perfringens)*

A patogênese da encefalomalacia focal simétrica começa como uma enterotoxemia provocada por *Clostridium perfringens*. Uma vez que a ε-toxina é uma permease que altera a permeabilidade celular, os leitos vasculares dos tecidos intestinais acometidos imediatamente absorvem as moléculas tóxicas, que chegam ao sistema circulatório. Parece que a sequência de eventos que provocam a encefalomalacia focal simétrica ocorre na primeira fase ou no início da segunda fase da enterotoxemia, antes da extensa necrose intestinal induzida pela toxina. O mecanismo de lesão é a morte celular provocada por toxinas bacterianas que agem diretamente sobre as membranas das células endoteliais, alterando a permeabilidade e provocando necrose coagulativa aguda, inclusive de neurônios. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas malacia bilateral simétrica (necrose coagulativa

aguda dos corpos celulares dos neurônios) e necrose liquefativa dos gânglios da base, da cápsula interna, do tálamo e da substância negra, acompanhadas por edema e hemorragia. O edema cerebral leva à ausência de distinção dos sulcos e ao achatamento dos giros e, em casos graves, à protrusão do verme cerebelar através do forame magno. Uma vez que a ε-toxina é uma permease que altera a permeabilidade celular do sistema microvascular, comporta-se, no sistema nervoso, como uma angiotoxina. Os leitos vasculares dos tecidos intestinais acometidos pela enterotoxemia absorvem, imediatamente, as toxinas, que chegam ao sistema circulatório. Estas toxinas são, então, carreadas até o cérebro pelo sistema vascular, onde aumentam a permeabilidade dos leitos capilares, o que leva à liberação do plasma sanguíneo contendo toxinas dentro do neurópilo, resultando em grave edema cerebral vasogênico generalizado. A ε-toxina circulante se acumula preferencialmente no cérebro, via interações ligante-receptor. É provável que receptores expressos por diferentes populações de células endoteliais no corpo e no cérebro determinem, em parte, a especificidade a certos neurônios e grupos nucleares do sistema nervoso. A membrana celular das células endoteliais cerebrais é um provável sítio de ligação da toxina e parece que a lesão induzida pela toxina aumenta a expressão de receptores para a ε-toxina circulante. A lesão endotelial prejudica a integridade da barreira hematoencefálica, o que aumenta a permeabilidade vascular, causa edema vasogênico e difunde a toxina dentro do neurópilo, onde esta molécula entra em contato com os corpos celulares dos neurônios. A necrose coagulativa aguda dos corpos celulares dos neurônios é atribuída à microtrombose capilar induzida pela toxina, resultando em isquemia neuronal e ação citotóxica direta sobre os neurônios e outras células nervosas. A natureza seletiva da morte neuronal provocada pela ε-toxina pode ser explicada por interações ligante-receptor, pela vulnerabilidade metabólica seletiva de populações específicas de neurônios ou pela concentração da molécula tóxica.

Botulismo e Tétano *(Clostridium botulinum, Clostridium tetani)*

O mecanismo da lesão no botulismo é a interrupção da exocitose de vesículas de neurotransmissores nas junções (*i.e.*, sinapses) mioneurais (paralisia flácida) pela neurotoxina botulínica *(Clostridium botulinum)*. No tétano, o mecanismo da lesão é a interrupção da exocitose de vesículas de neurotransmissores nas junções (*i.e.*, sinapses) neuroneurais (paralisia espástica) pela neurotoxina tetânica (tetanoespasmina; *Clostridium tetani*). Estas neurotoxinas são produzidas em microambientes anaeróbicos (com baixo potencial de oxirredução [redox]), como em tecidos necróticos de feridas por traumas (p. ex., penetração de pregos em solas de cascos, úlceras gástricas em potros, necrose muscular). No sistema nervoso, não são

observadas lesões macro ou microscópicas.

Os animais entram em contato com estes microrganismos na forma de endósporos bacterianos presentes no solo e em objetos. Os esporos são carreados nas feridas e germinam em formas vegetativas, e, quando estas morrem, as neurotoxinas são liberadas no tecido morto. Exemplos de tais feridas incluem penetração da pele ou da sola do casco ou úlceras gástricas. Além disso, a neurotoxina botulínica pode também ser liberada de formas vegetativas lisadas no ambiente anaeróbico de materiais vegetais em decomposição (p. ex., silagem, feno ou grãos estragados) e de carcaças em decomposição, sendo absorvida pela circulação do sistema alimentar após sua ingestão. Da ferida (ou do sistema alimentar), as neurotoxinas chegam às junções mioneurais (neurotoxina botulínica) e neuroneurais (neurotoxina tetânica) por duas vias, a hematogênica (neurotoxina botulínica) ou por meio do transporte retrógrado pelos axônios (neurotoxina tetânica).

A neurotoxina botulínica entra no sangue a partir (1) de feridas, difundindo-se por um gradiente de concentração da periferia da lesão às áreas com circulação adequada, de onde é absorvida no sangue por meio de capilares e (2) da absorção pelos vilos intestinais e transferência aos leitos capilares na lâmina própria destas estruturas. A neurotoxina botulínica chega às junções mioneurais por meio dos leitos capilares que suprem os tecidos musculares. Ao ser liberada dos capilares, a neurotoxina se difunde pelos fluidos intersticiais até que chega às membranas celulares de nervos periféricos (p. ex., neurônio motor inferior) e adentra o citoplasma dos neurônios por meio da formação de vesículas endocitóticas.

Por outro lado, a neurotoxina tetânica (tetanoespasmina) entra no sistema nervoso e chega às junções neuroneurais após adentrar o citoplasma dos processos distais dos neurônios, por meio da formação de vesículas endocitóticas em terminações nervosas viáveis localizadas nos tecidos adjacentes à ferida. As vesículas endocitóticas são transportadas no sistema nervoso central (SNC) por meio do transporte retrógrado pelos axônios, e a neurotoxina tetânica é liberada no fluido intersticial das junções neuroneurais por exocitose. A neurotoxina tetânica livre se liga à membrana celular dos interneurônios inibidores da medula espinal, é internalizada por endocitose e interrompe a liberação de neurotransmissores inibidores, por meio do mesmo mecanismo usado pela toxina botulínica, a destruição do complexo de fusão sináptica. Os neurônios pré-sinápticos (neurônios motores superiores) excitam os neurônios pós-sinápticos (neurônios motores inferiores) de maneira praticamente contínua. Os interneurônios inibidores que atuam sobre os neurônios motores inferiores compensam e reduzem os efeitos excitadores da acetilcolina liberada pelos neurônios pré-sinápticos (neurônios motores superiores) para excitar estes mesmos neurônios motores inferiores. Assim, grupos de músculos

esqueléticos (flexores e extensores opostos) têm tempo para relaxar; em decorrência disso, as contrações da musculatura esquelética iniciadas por neurônios motores inferiores são bem reguladas e coordenadas. O fracasso em ter uma regulação adequada por meio do interneurônio inibitório dos neurônios motores inferiores leva à paralisia espástica observada no tétano.

Embora a toxina botulínica e a toxina tetânica acessem seus alvos no sistema nervoso por mecanismos diferentes, daqui em diante compartilham um mecanismo de lesão em comum, a interrupção da exocitose de vesículas de neurotransmissores por destruição do complexo de fusão sináptica. Os mecanismos de ação da toxina botulínica e da toxina tetânica são respectivamente mostrados nas Figuras 4-27 e 4-28. Assim, as doenças (sinais clínicos) observadas são o resultado direto da interrupção da função das junções mioneurais (paralisia flácida) e neuroneurais (paralisia espástica). Estas toxinas possuem cadeias pesadas e cadeias leves, comportando-se como típicas toxinas A-B (*i.e.*, como as toxinas da difteria, do cólera, da *B. pertussis* e da *Shigella*), sendo compostas por duas unidades: o domínio B de ligação (cadeia pesada), que medeia o transporte por endocitose e exocitose, e um domínio A (cadeia leve) com ação enzimática, que cliva proteínas da célula-alvo. A cadeia pesada se liga à membrana neuronal das junções mioneurais (toxina botulínica) e das terminações nervosas (toxina tetânica), e toda a molécula entra no neurônio por meio da endocitose mediada por receptores. O domínio A é clivado do domínio B na vesícula endocitótica da célula-alvo e, então, é liberado no citoplasma, onde é ativo. O domínio A (cadeia leve), uma endopeptidase contendo zinco, deixa a vesícula endocitótica e entra no citoplasma do neurônio, onde cliva as proteínas que formam o complexo de fusão sináptica. Este complexo, formado pela fusão de proteínas da vesícula sináptica com proteínas pré-sinápticas da membrana plasmática, aproxima as vesículas de neurotransmissores da membrana celular neuronal nas junções mioneurais (toxina botulínica) e neuroneurais (toxina tetânica), facilitando a fusão da membrana e levando à liberação de neurotransmissores de excitação (acetilcolina) e inibição (glicina e ácido γ-aminobutírico [GABA]), respectivamente.

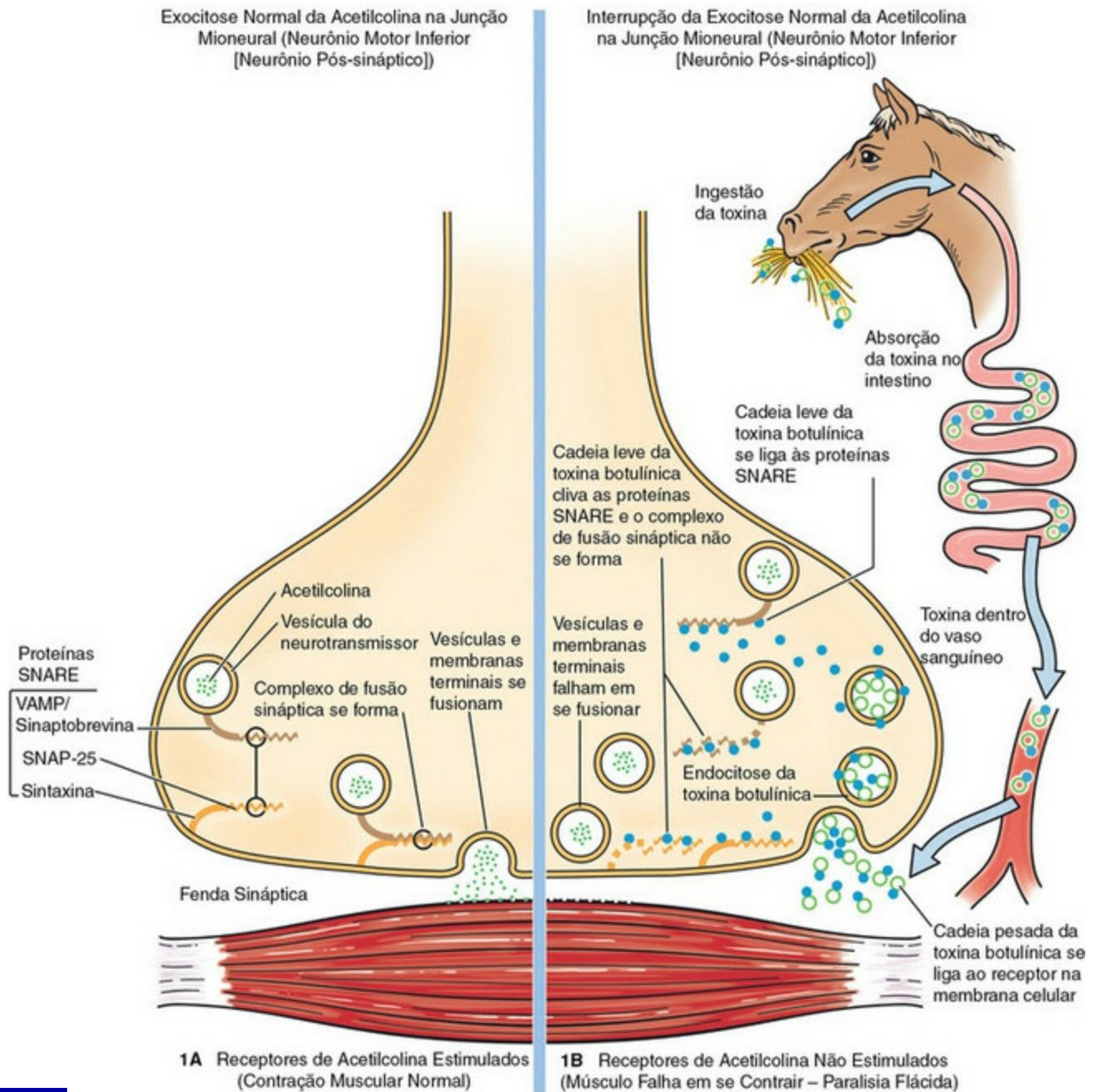



Fig. 4-27 Mecanismo de disfunção da junção mioneural no botulismo.

Note que a toxina botulínica atinge a junção mioneural via sistema circulatório.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

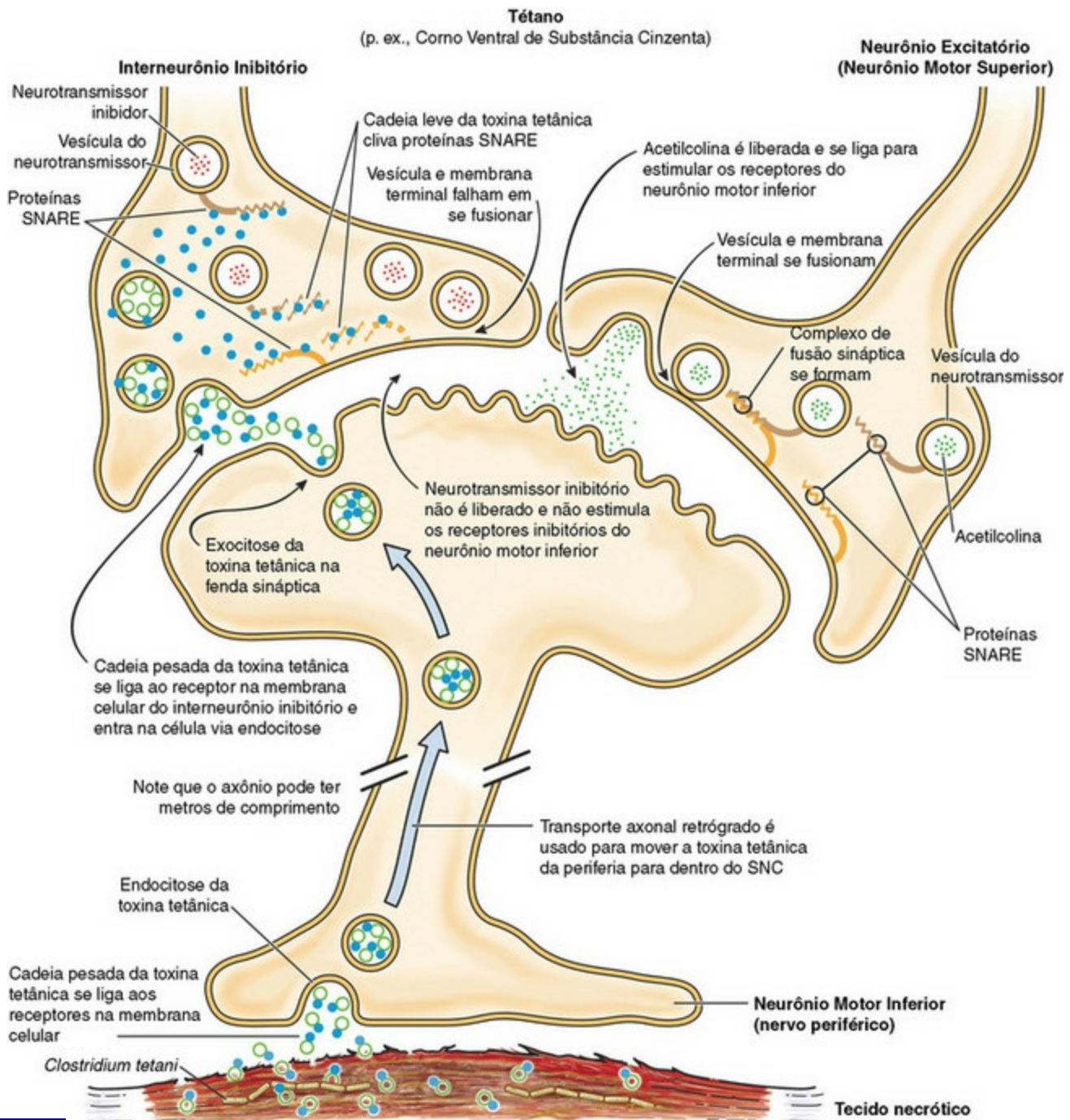



Fig. 4-28 Mecanismo de disfunção da junção neuroneural no tétano.

Note que a toxina tetânica atinge a junção neuroneural via transporte retrógrado por axônios. A seletividade da toxina tetânica pelos interneurônios inibidores é provavelmente mediada pela expressão de diferentes proteínas ancoradas em glicosilfosfatidilinositol em diferentes tipos de neurônios. O domínio B da toxina tetânica parece se ligar somente ao tipo de proteína ancorada em glicosilfosfatidilinositol expressa pelos interneurônios inibidores.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Diferentes tipos de proteínas ancoradas por glicosilfosfatidilinositol podem ser expressos pelos neurônios, o que pode explicar por que o domínio B da toxina tetânica se liga somente aos interneurônios inibidores e não a outros tipos de neurônios motores. A destruição do complexo de fusão sináptica impede a fusão das

vesículas de neurotransmissores à membrana, o que, por sua vez, impede a liberação destas moléculas na fenda sináptica. Dentre as proteínas que formam o complexo de fusão sináptica (proteínas SNARE) estão as proteínas das vesículas de neurotransmissores (tais como as proteínas de membrana associadas às vesículas [VAMP]/sinaptobrevina) e as proteínas pré-sinápticas da membrana plasmática (sintaxina, proteína associada ao sinaptossomo [SNAP-25]). Diferentes tipos de *Clostridium botulinum* produzem diferentes tipos de toxinas (de A a G), que têm como alvos e clivam tipos específicos de proteínas SNARE, sinaptobrevina (clivada pelas toxinas de tipos B, D, F e G), sintaxina (clivada pela toxina de tipo C) e proteína associada ao sinaptossomo (clivada pelas toxinas de tipos A, C e E). A toxina botulínica aparentemente não cruza a barreira hematoencefálica; portanto, as funções das junções neuroneurais do SNC não são alteradas. Apesar dos profundos sinais neurológicos da paralisia espástica e da paralisia flácida observadas no tétano (*Clostridium tetani)* e no botulismo (*Clostridium botulinum)*, respectivamente, lesões macroscópicas ou microscópicas não são observadas no sistema nervoso.

Listeriose *(Listeria monocytogenes)*

O mecanismo de lesão na listeriose é a morte celular, unicamente localizada no tronco cerebral, provocada pela inflamação aguda e seus mediadores e enzimas de degradação. Lesões macroscópicas frequentemente não são observadas, mas, quando presentes, são compostas por nódulos e bandas lineares de exsudato cinza-amarelado (microabscessos perivasculares formados por neutrófilos), hiperemia ativa e/ou hemorragia, que tendem a apresentar padrão perivascular (Fig. 14-88).

Bovinos, ovinos e caprinos entram em contato com a *Listeria monocytogenes* presente no solo, na alimentação animal, na água e nas fezes; no entanto, o risco de contaminação é maior quando os ruminantes são alimentados com silagem que foi armazenada de maneira inadequada, cujo pH não é suficientemente ácido para impedir o supercrescimento das bactérias. O consumo de silagens contaminadas por *Listeria monocytogenes* não é suficiente para provocar a doença no SNC, a não ser que haja lesão penetrante da cavidade oral causada por uma farpa ou outro objeto (como um prego), que carreia a bactéria da silagem até o tecido conjuntivo submucoso da boca ou da língua. Neste ponto, a bactéria coloniza os tecidos orais, entra nas terminações nervosas da cavidade oral e ascende ao SNC via transporte retrógrado pelos axônios nos nervos cranianos. A cavidade oral é primariamente inervada pelo nervo trigêmeo e por outros nervos cranianos que terminam no tronco cerebral. Assim, a *Listeria monocytogenes* acaba migrando para o tronco cerebral (*i.e.*, a ponte, a medula oblonga e a porção proximal da medula espinal cervical). O mecanismo de entrada da bactéria nas terminações nervosas não é conhecido; no entanto, foi

experimentalmente mostrado, em culturas celulares, que a *Listeria monocytogenes* entra em células não fagocitárias por endocitose e utilizando as vesículas endocíticas. A internalização bacteriana, o processo de entrada, é mediada por internalinas (tipos A e B), que utilizam o receptor celular do hospedeiro E-caderina, uma glicoproteína transmembrana. Uma vez que a *Listeria monocytogenes* reside no meio intracelular dos corpos dos neurônios quando chega ao tronco cerebral, a princípio não há rompimento da barreira hematoencefálica e, assim, não há ativação dos mecanismos de defesa formados pelas respostas imunes inatas (inflamação) e adaptativas. O citoplasma dos corpos celulares infectados dos neurônios parece ser permissivo e permite a livre proliferação das bactérias. Tal ambiente permissivo também parece ser promovido por um fator de virulência denominado *listeriolisina O,* que inibe as respostas imunológicas e permite que as células infectadas se escondam dos mecanismos de defesa.

Uma vez livre no citoplasma, a bactéria se replica em números suficientes e, então, começa o processo de infecção de outras células. No citoplasma, o tempo de duplicação da bactéria é de aproximadamente 1 hora. Quando o número de bactérias no citoplasma é suficiente à infecção das células adjacentes, estas se movimentam, auxiliadas por um fator de virulência citoplasmático, para o lado interno da membrana celular, por meio da polimerização e despolimerização dos filamentos de actina da célula hospedeira. Quando próximos à membrana celular, agregados bacterianos usam uma proteína de sua superfície, denominada *proteína de superfície actA,* para se propelir, polimerizando a actina (motilidade baseada em actina) e formando pseudópodes nas membranas para chegar às células adjacentes, por meio de invaginações que produzem vesículas endocíticas fagocíticas de membrana dupla (Fig. 4-29). Este processo é aleatório, de modo que não parece ter como alvo células específicas do sistema nervoso, apenas as células vizinhas. Tais vesículas endocíticas fagocíticas de membrana dupla são lisadas por listeriolisina O, fosfolipase C e lecitinase, o que libera as bactérias no citoplasma das células recém-infectadas. Experimentalmente, foi demonstrado que a *Listeria monocytogenes* infecta neutrófilos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliais e diversos tipos de células nervosas, incluindo neurônios e células da micróglia. Parece que a infecção e a lesão de células endoteliais dos capilares iniciam o processo inflamatório. A seguir, a barreira hematoencefálica é perdida e há ativação de toda a cascata inflamatória. Os neutrófilos são as células efetoras primárias utilizadas pelos mecanismos de defesa para matar as bactérias. Experimentalmente, as células endoteliais infectadas pela *Listeria monocytogenes* expressam quantidades exuberantes de moléculas de adesão endotelial (P e E-selectina, molécula de adesão intercelular-1 [ICAM-1] e molécula de adesão celular vascular-1 [VCAM-1]), o que ativa a cascata de adesão e ligação de

neutrófilos, que compõe a inflamação aguda. A bactéria pode também se disseminar dos macrófagos às células endoteliais.

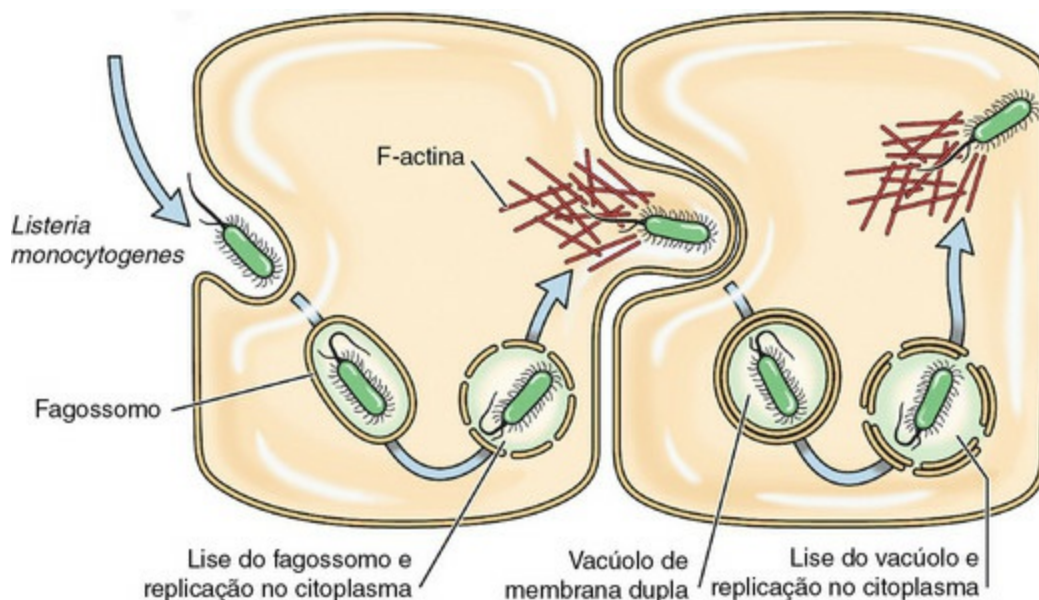



Fig. 4-29 Mecanismo de infecção na listeriose.

A *Listeria monocytogenes* se propele por meio da polimerização da actina (motilidade baseada em actina) nos pseudópodes de membranas celulares das células nervosas adjacentes, formando invaginações da membrana que levam à formação das vesículas endocíticas fagocíticas de membrana dupla.

Meningoencefalite Trombótica *(Histophilus somni)*

A patogênese da meningoencefalite trombótica (MET) começa pela histofilose pulmonar (ver a Seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura). O mecanismo de lesão no sistema nervoso é o infarto secundário à isquemia oclusiva causada pela arterite induzida pela bactéria (vasculite) e à subsequente trombose provocada pela inflamação aguda e seus mediadores e enzimas de degradação. As lesões macroscópicas são infartos hemorrágico de coloração vermelha e tamanhos variados, distribuídos de forma aleatória por todo o tecido nervoso, especialmente nos córtices cerebrais (Fig. 14-89).

Os bovinos entram em contato com *Histophilus somni* (anteriormente denominado *Haemophilus somnus)* pela inalação de fômites ou gotículas de água contaminada pelas bactérias. É provável que este microrganismo exista em biofilmes nasais ou orais, como comensais da mucosa. Estresses ambientais, como superpopulação, combinados a outros fatores, como a má ventilação e umidade ou alterações bruscas da temperatura do ar ambiente, alteram a camada de muco e a relação comensal, permitindo que as bactérias se repliquem em números suficientes à colonização da mucosa e à sua disseminação a outros animais. Após a colonização da mucosa

respiratória, a bactéria se dissemina para o pulmão (ver a Seção Histofilose Pulmonar em Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura) e, então, chega ao sistema vascular nas áreas de inflamação, segue para o SNC (septicemia) e infecta as pequenas arteríolas, provavelmente por meio de interações ligante-receptor. O primeiro contato com as células endoteliais das arteríolas ocorre nos sítios anatômicos do cérebro em que há alterações abruptas do fluxo laminar do sangue, resultando em turbulência, como ocorre na interface entre a substância cinzenta e a substância branca do córtex cerebral. A turbulência favorece a perturbação do endotélio e o contato da bactéria com as plaquetas e o endotélio. Experimentalmente, foi mostrado que o *Histophilus somni* e seu LOS de membrana (uma forma truncada de LPS) ativam plaquetas bovinas e aumentam a expressão de moléculas de adesão, como ICAM-1 e E-selectina, e do fator tecidual (fator III) nas células endoteliais. O fator tecidual é uma proteína necessária à ativação das cascatas de coagulação. Assim, como as cepas de *Histophilus somni* possuem fatores de virulência que aumentam a adesão da bactéria às células endoteliais, tais áreas são suscetíveis à lesão endotelial, à exposição do colágeno, à agregação e à ativação plaquetária, à ativação das cascatas de coagulação, à trombose arterial, à obstrução e ao infarto (a lesão da MET).

Meningite *(Escherichia coli* e Outras Espécies Bacterianas)

A patogênese da meningite compartilha muitos dos mecanismos discutidos na polisserosite suína (ver a Seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura) e na vasculopatia/vasculite embólica (ver a Seção Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos).

Músculo

Carbúnculo Sintomático *(Clostridium chauvoei)*

O mecanismo da lesão do carbúnculo sintomático é a necrose (miosite gangrenosa aguda) dos tecidos musculares, conjuntivos e nervosos, causada pelas α e β-toxinas liberadas pelas formas vegetativas do *Clostridium chauvoei.* As lesões macroscópicas são observadas em grandes grupos de músculos estriados, que apresentam coloração vermelho-escura a preta, desidratação e bolhas de gás (Fig. 15-38). Os músculos acometidos podem exalar um odor rançoso (semelhante à manteiga estragada). Bovinos, ovinos e caprinos entram em contato com a bactéria por meio da ingestão de materiais vegetais e da camada superior do solo contaminados por esporos, geralmente após escavações da terra e dos pastos. Os esporos são carreados por deglutição e peristaltismo através da orofaringe, do esôfago, do abomaso e do rúmen até seu destino final, o intestino delgado. Parece que os esporos podem permanecer dormentes no intestino delgado ou germinar em formas vegetativas, passando a ser

habitantes normais do sistema alimentar. Não se sabe como os esporos interagem com a mucosa e acessam as células epiteliais e os macrófagos de mucosa. Outros patógenos similares usam as células M para entrar nas placas de Peyer, de modo que é plausível que os esporos possam acessar e infectar os macrófagos das placas de Peyer por meio de tal mecanismo. Foi sugerido, mas não comprovado, que os esporos são a forma da bactéria que se dissemina sistemicamente até os músculos. No entanto, é possível que as formas vegetativas se disseminem aos músculos e produzam esporos nas células dendríticas e macrófagos, após serem fagocitadas.

A disseminação aos músculos pode também ocorrer através do tráfego leucocitário, seguida pela infecção das células endoteliais e, então, das células dendríticas e dos macrófagos locais. Caso ocorra, o tropismo para as células dendríticas e os macrófagos dos músculos é provavelmente mediado por interações ligante-receptor. O carbúnculo sintomático tende a ser observado após alguma forma de lesão traumática muscular. Acredita-se que a lesão crie um microambiente adequado, com redução do potencial de oxirredução (redox) (ambiente anaeróbico) necessário à germinação dos esporos. Tal hipótese também assume que a lesão danifica as células dendríticas e os macrófagos do músculo, permitindo seu acesso a este microambiente. Os esporos germinam em formas vegetativas da bactéria e produzem grandes quantidades de diversas α e β-toxinas, como a hemolisina estável em oxigênio, a desoxirribonuclease (DNase), a hialuronidase, a hemolisina lábil em oxigênio e a neuraminidase. Estas toxinas se difundem e saem do sítio de replicação bacteriana, coagulando o tecido muscular e seu suprimento vascular, o que provoca miosite gangrenosa aguda.

Edema Maligno *(Clostridium septicum)*

A patogênese do edema maligno é similar à do carbúnculo sintomático (ver a seção anterior) quanto à replicação bacteriana, à produção de toxinas, à lesão tecidual e às lesões macroscópicas que acometem o músculo estriado e os vasos sanguíneos. No entanto, o mecanismo de disseminação à musculatura é diferente. Bovinos, ovinos e caprinos entram em contato com os esporos por meio de feridas provocadas por objetos penetrantes, como pedaços de arame, que os carreiam. As feridas derivadas de castração, caudectomia, vacinação não higiênica e outras práticas de manejo podem também ser infectadas por esporos. A lesão deve ser suficiente à criação de um microambiente anaeróbico, com redução do potencial de oxirredução (redox), sendo adequado à germinação dos esporos. Após a germinação dos esporos, as formas vegetativas liberam toxinas que danificam e coagulam os músculos e os tecidos vasculares, provocando necrose e edema muito similares aos observados no carbúnculo sintomático.

Cabeça Inchada e Hepatite Necrótica Infecciosa *(Clostridium novyi)*

A patogênese da cabeça inchada e da hepatite necrótica infecciosa é muito similar à do edema maligno e do carbúnculo, respectivamente. Na cabeça inchada dos ovinos, feridas penetrantes na pele da cabeça, provocadas pelos cornos durante brigas, estabelecem o microambiente anaeróbico necessário à germinação dos esporos. A patogênese resultante é similar à observada no edema maligno. A hepatite necrótica infecciosa dos bovinos e ovinos (também chamada de *doença negra*) se deve à migração de um trematódeo (*Fasciola hepatica)* através do fígado (Figs. 8-55 e 8-56), o que provoca necrose hepatocelular e estabelece o microambiente anaeróbico adequado à germinação dos esporos. As células de Kupffer provavelmente contêm esporos dormentes. Como no carbúnculo sintomático, os esporos são provavelmente ingeridos, entram na mucosa do intestino delgado, fagocitados por células do sistema mononuclear fagocitário e disseminados pelo tráfego leucocitário até as células de Kupffer do fígado.

Osso, Articulações, Tendões e Ligamentos

Actinomicose *(Actinomyces bovis)*

O mecanismo da lesão na actinomicose é a morte celular atribuível à inflamação piogranulomatosa e a seus mediadores. Dentre as lesões macroscópicas, são observados aumento de volume e alteração do formato dos ossos da mandíbula e/ou do maxilar, causados por abscessos, fibrose, fístulas ósseas e remodelamento secundário (*i.e.*, osteomielite piogranulomatosa alveolar). A superfície de corte apresenta numerosos granulomas discretos e coalescentes, de coloração amarelo-esbranquiçada, distribuídos de forma aleatória e cercados por osso remodelado e bandas de tecido conjuntivo fibroso (Fig. 16-58). O *Actinomyces bovis* é uma bactéria comensal da mucosa da cavidade oral de bovinos e ovinos, sendo provavelmente encontrado em biofilmes. Esta bactéria pode infectar os ossos por diversas vias: (1) defeitos genéticos ou do desenvolvimento da raiz dental e/ou do alvéolo, permitindo o acesso ao tecido ósseo, (2) lesão dental e de seu alvéolo, abrindo uma via no osso e (3) feridas penetrantes, que possibilitam o acesso do microrganismo ao osso e periósteo. Durante a mastigação, a bactéria é carreada por extensão direta através da mucosa até os tecidos conjuntivos submucosos, por meio de feridas penetrantes, como aquelas provocadas por corpos estranhos pontiagudos, como farpas ou pedaços de arame. O objeto pode penetrar o periósteo e o osso, permitindo o acesso direto a estes tecidos. A bactéria coloniza o tecido conjuntivo submucoso e é provável que o LPS da parede celular auxilie a estimular a resposta inflamatória subsequente. Pouco se sabe acerca de fatores de virulência, interações ligante-receptor, células-alvo,

toxinas, moléculas antifagocíticas da cápsula ou outras substâncias que possam participar da patogenicidade dessas bactérias. O *Actinomyces bovis* pode se disseminar, através dos vasos linfáticos, até os linfonodos regionais, provocando uma resposta inflamatória similar nestes tecidos.

Sistema Tegumentar

Dermatite Exsudativa dos Suínos (*Staphylococcus hyicus*)

O mecanismo da lesão na dermatite exsudativa dos suínos é a morte celular e a esfoliação das células da pele secundária à inflamação e a seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas áreas avermelhadas na pele (hiperemia ativa da inflamação aguda), com subsequente espessamento cutâneo e formação de máculas, vesículas e pústulas de coloração vermelho-amarronzada, primeiramente ao redor dos olhos, das narinas, dos lábios e dos pavilhões auriculares e, então, nos flancos e no abdome (Fig. 17-47). A pele acometida, principalmente devido à inflamação, libera grandes quantidades de um exsudato gorduroso, composto por soro e sebo misturados a células inflamatórias, enzimas de degradação e *debris* celulares. Este exsudato é a base do nome da doença.

Os suínos entram em contato com o *Staphylococcus hyicus* por meio de fômites e fluidos corpóreos contaminados pelas bactérias. É provável que esta bactéria seja um microrganismo comensal residente na pele e nos folículos pilosos de suínos saudáveis. Estresses ambientais, como traumas cutâneos provocados pela superpopulação, combinados a outros fatores, como má ventilação e umidade ou alterações bruscas da temperatura do ar ambiente, alteram a camada de muco e a relação comensal, permitindo que as bactérias se repliquem em números suficientes à colonização da mucosa respiratória e à disseminação dos microrganismos a outros animais. Gotículas infectadas são depositadas na superfície cutânea, mas geralmente não há infecção e colonização da pele intacta. Parece que o trauma cutâneo é um pré-requisito à colonização, já que abrasões nas patas e nos membros posteriores ou ainda lacerações no corpo precedem o aparecimento da doença.

O papel de fatores de virulência, interações ligante-receptor e células do sistema mononuclear fagocitário, como as células de Langerhans, é mal compreendido na patogênese da doença. Uma toxina esfoliativa que induz a separação das células epiteliais dos estratos córneos e espinhososos facilita a invasão bacteriana da pele. Isto expõe os tecidos vascularizados da MEC da pele traumatizada. As proteínas ligantes de fibronectina expressas na superfície das bactérias parecem agir como adesinas, permitindo que os microrganismos se liguem à fibronectina presente no colágeno, na fibrina e nas proteoglicanas de sulfato de heparina da pele traumatizada. A fibronectina é uma glicoproteína de tecidos vascularizados da MEC e é produzida por células como os fibroblastos. Após a colonização da pele, a infecção parece se disseminar para os folículos pilosos, provocando inflamação supurativa e hiperplasia e hipersecreção das glândulas sebáceas (o que confere ao animal a

aparência gordurosa). Parece também que a inflamação aguda e suas células efetoras, como os neutrófilos, são extremamente importantes no aparecimento e na progressão das lesões cutâneas. Os polissacarídeos da cápsula e a proteína A da parede bacteriana parecem bloquear a fagocitose do microrganismo pelos neutrófilos e aumentar a capacidade de sobrevivência e replicação dos patógenos nos tecidos vascularizados da MEC cutânea.

Piodermite Canina *(Staphylococcus intermedius)*

A patogênese da piodermite canina parece ser similar à da dermatite exsudativa dos suínos (ver a seção anterior). O trauma cutâneo provocado pelo prurido e por uma doença preexistente expõe os tecidos vascularizados da MEC e permite sua colonização por bactérias. Embora não completamente caracterizados, é provável que diversos fatores de virulência atuem na piodermite canina, incluindo proteínas de superfície (colonização dos tecidos do hospedeiro), invasinas (como a leucocidina, as quinases e a hialuronidase, que promovem a disseminação bacteriana nos tecidos), fatores de superfície como polissacarídeos da cápsula e proteína A (que inibem fagocitose) e exotoxinas e toxinas esfoliativas, como as hemolisinas, a leucotoxina e a leucocidina (responsável pela morte celular).

Erisipela Suína *(Erysipelothrix rhusiopathiae)*

O mecanismo da lesão na erisipela suína é a morte celular e o infarto cutâneo, secundários à vasculite cutânea. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas hiperemia ativa e coloração vermelho-arroxeada da pele, acometendo os pavilhões auriculares, o abdome ventral e os membros posteriores, seguidas por trombose, isquemia e infarto, que originam áreas romboides (em formato de diamante) de cor vermelha-arroxeada na pele (infartos cutâneos) (Figs. 17-51 e 10-81).

Os suínos entram em contato com a *Erysipelothrix rhusiopathiae* por meio da ingestão de fômites e fluidos corpóreos contaminados com a bactéria. Este microrganismo provavelmente é um comensal que reside no biofilme da mucosa da faringe e do epitélio tonsilar de suínos saudáveis. Estresses ambientais, como superpopulação, combinados a outros fatores, como má ventilação e umidade ou alterações bruscas da temperatura do ar ambiente, podem modificar a relação comensal, permitindo que as bactérias se repliquem em números suficientes à colonização da mucosa e à sua disseminação a outros animais. Gotículas infectadas são depositadas na mucosa faríngea, onde as bactérias entram em contato com a camada de muco e as células epiteliais da mucosa. Não está claro como esta bactéria não móvel é capaz de penetrar a camada de muco e acessar de forma direta a membrana luminal das células epiteliais. Além disso, não se sabe se e como a bactéria

coloniza a camada de muco e a mucosa. Parece que a neuraminidase pode ser um fator de virulência da *Erysipelothrix rhusiopathiae* e esteja envolvida nas primeiras interações com a camada de muco da mucosa faríngea e sua infecção. A neuraminidase remove o ácido siálico de glicoproteínas, glicolipídeos e oligossacarídeos expressos pelas células do hospedeiro, o que pode expor novos receptores para as bactérias. Esta molécula provavelmente também é importante em fases posteriores da doença, na adesão, colonização e invasão das células endoteliais pela bactéria, provocando vasculite, trombose, infarto e CID.

Outros fatores de virulência envolvidos na colonização da mucosa e na disseminação sistêmica da bactéria incluem polissacarídeos capsulares (com propriedades antifagocíticas), proteínas de superfície (adesinas, com propriedades antifagocíticas e formação de biofilme), invasinas (como a hialuronidase, para acesso aos tecidos da MEC) e enzimas (como a superóxido dismutase e a catalase, que bloqueiam os efeitos da explosão oxidativa e dos radicais livres de oxigênio). A transcitose pode levar as bactérias até a superfície basal das células epiteliais da mucosa, onde entram em contato com macrófagos locais e células linfoides das tonsilas. Alternativamente, os macrófagos da mucosa podem fagocitar as bactérias na camada de muco, migrar pela barreira mucosa e disseminá-las através do tráfego leucocitário para as mesmas células.

É provável que os macrófagos das tonsilas sejam usados pela bactéria para sua replicação e crescimento e, então, para sua disseminação, pelo tráfego leucocitário, nos vasos linfáticos até os linfonodos regionais, para infecção de outros macrófagos. Interações ligante-receptor devem participar destes fenômenos, e proteínas da superfície bacteriana parecem atuar como adesinas para os macrófagos e células endoteliais. Adesinas bacterianas e receptores celulares de macrófagos e células endoteliais não foram identificados. Após se ligar à membrana celular, a bactéria é fagocitada e retida no fagossomo. A *Erysipelothrix rhusiopathiae* cresce e se replica no meio intracelular, em fagossomos e fagolisossomos. Os polissacarídeos capsulares são capazes de inibir a fagocitose da bactéria por neutrófilos e, em certo grau, macrófagos. No entanto, os macrófagos são usados pela bactéria para se isolar das respostas imunes inatas e adaptativas. Apesar da possibilidade de fusão fagossomo lisossomo, os polissacarídeos capsulares parecem bloquear a explosão oxidativa e impedir a morte da bactéria pelas moléculas lisossômicas. Embora este fenômeno não tenha sido comprovado, os macrófagos infectados por bactérias nos linfonodos regionais podem disseminar a bactéria sistemicamente, através do tráfego leucocitário, empregando os vasos linfáticos e o ducto torácico ou as vênulas pós-capilares e o sistema venoso para acessar a circulação sistêmica e, então, os leitos capilares cutâneos. Os infartos cutâneos (assim como as lesões vasculares em outros

órgãos, como o rim) sugerem que estas bactérias podem ter tropismo para as células endoteliais vasculares. Não está claro porque isto ocorre, mas provavelmente é associado à expressão de fatores de virulência e das interações ligante-receptor com as células endoteliais do hospedeiro. Além da morte celular atribuível à infecção direta do patógeno sobre as células endoteliais, a neuraminidase bacteriana pode também ativar a via alternativa do sistema complemento e induzir trombocitopenia e a produção de fatores quimiotáticos derivados do complemento, que podem participar da lesão dos leitos capilares dos tecidos conjuntivos vascularizados locais. Estes mecanismos podem contribuir, em parte, para o desenvolvimento da endocardite valvular vegetativa e da artrite observadas na forma septicêmica crônica desta doença.

Sistema Reprodutivo Feminino

Brucelose *(Brucella* spp.)

A patogênese da brucelose começa pela infecção de linfonodos regionais e sistêmicos (ver a Seção Medula Óssea, Células Sanguíneas e Sistema Linfático), facilitada pela entrada através da mucosa do sistema respiratório e do sistema alimentar. O mecanismo de lesão é a morte celular provocada pela inflamação piogranulomatosa e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observados aborto de fetos, necrose, inflamação e exsudação fibrinoide das carúnculas uterinas e dos cotilédones fetais (Fig. 4-26), e a presença de um exsudato uterino de coloração amarelo-esbranquiçada. As bactérias se disseminam em macrófagos, via tráfego leucocitário, dos linfonodos regionais para o lado caruncular dos placentomas, quando provavelmente deixam o sistema vascular e migram para estes tecidos. Embora não se saiba se outras células do placentoma são infectadas durante a disseminação transplacentária para o feto, os trofoblastos são invadidos pelas bactérias. Outros tipos celulares podem participar deste processo. As bactérias, então, podem se disseminar nas células similares a macrófagos do sistema circulatório fetal, através do cordão umbilical ou das membranas alantoides e amnióticas, e infectar o feto por contato com a mucosa de seu sistema respiratório e sistema alimentar; no entanto, não se sabe se tal fenômeno realmente ocorre ou quais células o facilitam.

Mastite Bovina *(Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, Streptococcus dysgalactiae* e *Escherichia coli)*

O mecanismo de lesão na mastite bovina é a morte de todas as populações celulares da glândula mamária, provocada (1) pelas toxinas bacterianas, (2) pela inflamação e seus mediadores e enzimas de degradação e (3) pela indução de respostas de

reparação, como a fibrose. Dentre as lesões macroscópicas da mastite aguda, são observados aumento de volume, edema e ocasionalmente hemorragia das glândulas, ectasia de ductos e presença de exsudato amarelo-esbranquiçado nos tetos (Figs. 18-53 a 18-55, 18-57 e 18-58). Na mastite crônica, os tecidos são firmes e contêm grandes zonas de tecido conjuntivo fibroso, que substituem e deslocam as glândulas normais restantes (Fig. 18-59). É difícil observar o exsudato inflamatório, a não ser que tenha havido a formação de abscessos. Os ductos e os tetos podem apresentar ectasia.

Os animais entram em contato com estas bactérias por meio do contato físico com fômites ou gotículas de fluidos da glândula mamária, de origem uterina ou fecal, presentes nas ordenhadeiras e nas mãos humanas. Estas bactérias geralmente passam a ser comensais que residem em biofilmes das membranas mucosas do canal lactífero, do ducto mamário e dos tetos. Traumas à mucosa da glândula, induzidos por alterações de pressão nos ductos pela ordenha, provavelmente facilitam a colonização e modificam a relação comensal, permitindo que as bactérias se repliquem em números suficientes à sua disseminação por esta estrutura e a outros animais, de forma mecânica, durante a ordenha. A mastite é uma infecção ascendente, e o leite presente nos canais e tetos é um meio de cultura adequado ao crescimento das bactérias. Este ambiente não é apropriado à sobrevivência prolongada dos patógenos e, assim, estes tentam colonizar a mucosa para manter a infecção. Interações ligante-receptor provavelmente participam da adesão destas bactérias às células epiteliais da mucosa; no entanto, adesinas bacterianas e receptores celulares do hospedeiro não foram claramente identificados. Após a colonização da mucosa, as bactérias empregam mecanismos de manutenção da infecção. O *Staphylococcus aureus*, por exemplo, produz toxinas, como superantígenos, leucocidinas, hemolisinas, coagulase e, provavelmente α, β e δ-toxinas (fatores de virulência), que provocam lesão da membrana celular e morte celular e ativação dos macrófagos da mucosa. A gravidade desta lesão e sua progressão à mastite gangrenosa na forma superaguda e na forma aguda da doença são dependentes do tipo e da concentração de toxinas secretadas pela bactéria, conforme seus fatores de virulência. Além disso, os macrófagos ativados da mucosa secretam citocinas pró-inflamatórias, o que leva ao recrutamento de neutrófilos da circulação sistêmica, que chegam à mucosa e, por fim, ao leite, aumentando a contagem de células somáticas. No foco inflamatório da mucosa, as células epiteliais e suas membranas basais subjacentes são danificadas, mortas e destruídas, permitindo o acesso das bactérias aos tecidos vascularizados da MEC da glândula. Usando as proteínas de sua superfície, as bactérias são capazes de aderir aos tecidos da MEC e colonizá-los, provavelmente utilizando receptores para moléculas como fibronectina, vitronectina,

laminina e colágeno. Este processo permite que as bactérias escapem de muitas das ações danosas das respostas imunes inatas e adaptativas. Além disso, os polissacarídeos capsulares bloqueiam a fagocitose por neutrófilos e macrófagos. Em decorrência disso, a inflamação aguda progride à inflamação crônica com fibrose (Cap. 3), que é uma manifestação comum da mastite provocada por *Staphylococcus aureus*.

A mastite crônica é frequentemente associada à formação de biofilmes na mucosa. Na mastite provocada por *Streptococcus agalactiae* e *Streptococcus dysgalactiae,* as bactérias usam muitos dos mecanismos empregados pelo *Staphylococcus aureus*, com uma importante exceção. Estes patógenos não apresentam fatores de virulência que danificam a mucosa e permitem a invasão dos tecidos vascularizados da MEC, colonizando esta área. Assim, a colonização é limitada à mucosa, provocando inflamação na barreira mucosa. O resultado deste processo é a perda das células epiteliais da mucosa que revestem as glândulas, o colapso destas estruturas e sua substituição por tecido conjuntivo fibroso. Na mastite provocada por *E. coli* e outros coliformes, a bactéria utiliza muitos destes mecanismos, como discutido anteriormente. No entanto, nas fases iniciais da colonização da mucosa, as endotoxinas (LPS) e outras moléculas tóxicas liberadas por bactérias gram-negativas provocam lesão tecidual e morte celular, acometendo a mucosa, a submucosa e os leitos capilares. A resposta inflamatória aguda concomitante, com neutrófilos e suas enzimas de degradação, exacerba a gravidade da lesão. Isto causa necrose tecidual, edema e hemorragia. A endotoxina também é absorvida pelos capilares e pode causar choque endotóxico do sistema circulatório e morte dos animais acometidos (Caps. 2 e 3).

Sistema Reprodutivo Masculino

Brucelose *(Brucella* spp.*)*

A patogênese da brucelose começa pela infecção de linfonodos regionais e sistêmicos (ver as Seções Medula Óssea, Células Sanguíneas e Sistema Linfático, e Sistema Reprodutivo Feminino), facilitada pela entrada através da mucosa do sistema respiratório e do sistema alimentar. O mecanismo de lesão é a morte celular provocada pela inflamação piogranulomatosa e seus mediadores e enzimas de degradação. A *Brucella* spp. se dissemina por meio de macrófagos, através do tráfego leucocitário dos linfonodos regionais aos testículos, o epidídimo e outros tecidos reprodutores masculinos. Dentre as lesões macroscópicas, são observados aumento de volume e deformação de testículos e epidídimo, atribuíveis à formação de um exsudato piogranulomatoso de coloração amarelo-esbranquiçada nos tecidos (Fig. 4-26).

Doenças virais

Os vírus são cerca de centenas de vezes menores do que as bactérias e, como estas, são geneticamente programados para se replicarem infinitamente, desde que todos os fatores de crescimento, requerimentos metabólicos e microambientes de replicação sejam satisfatórios. No entanto, os vírus são incapazes de produzir energia e contêm um número limitado de enzimas, sendo, portanto, completamente dependentes das células animais para obtenção de tais recursos e parasitas intracelulares obrigatórios. Os vírus evoluíram especificamente para utilizar células-alvo de animais que são suscetíveis e adequados a seu ciclo de replicação. O termo *célula-alvo* designa a especificidade das células infectadas por vírus, em um processo geralmente baseado em interações entre ligantes (proteínas do envelope ou do capsídeo viral) e receptores (proteínas das membranas celulares do hospedeiro) comuns a todas as células (Fig. 4-30). O termo *ciclo de replicação viral* é aqui usado para fundir, em um único conceito importante, a sequência cronológica de eventos que ocorre quando o vírus entra em contato com as células, as adentra, sequestra as funções das organelas celulares e dos processos metabólicos, produz novos vírus e, por fim, danifica ou mata as células e provoca a doença.

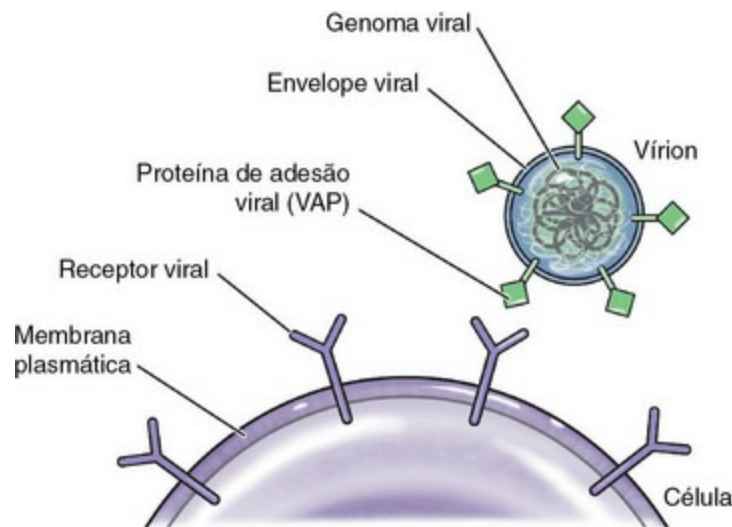



Fig. 4-30 Interações ligante-receptor.

As interações entre moléculas virais (proteínas do capsídeo ou do envelope viral) e receptores (proteínas de membranas celulares do hospedeiro) comuns a todas as células são usadas pelo vírus em sua adesão e infecção de populações celulares específicas.

Células-alvo, patogenicidade viral e ciclo de replicação viral

Células-alvo que permitem a replicação do vírus são denominadas *células permissivas,* enquanto aquelas que não permitem são denominadas células não permissivas. De

modo geral, as células permissivas infectadas por vírus geralmente são mortas pelo vírus (morte celular), enquanto as células não permissivas infectadas não o são. A patogênese da doença provocada pelo lentivírus, a *maedi-visna*, por exemplo, é determinada, em parte, por células não permissivas (progenitores imaturos de monoblastos e pró-monócitos da medula óssea) e células permissivas (monócitos e macrófagos maduros no sistema vascular e nos tecidos). A infecção das células progenitoras não permissivas da medula óssea é usada para formar um reservatório de células infectadas pelo vírus e imunologicamente protegidas que passam a ser permissivas quando amadurecem em monócitos e macrófagos no sistema vascular e migram para tecidos e órgãos específicos. Estes macrófagos permissivos acabam sendo mortos pela replicação viral e são lisados, liberando novos vírus.

A *patogenicidade viral* é o termo usado para mostrar a gravidade da doença, seus sinais clínicos e as lesões provocadas pelo vírus. A patogenicidade é determinada, em grande parte, pela expressão de genes virais que são usados na produção de proteínas estruturais ou funcionais necessárias à manutenção ou ao aumento do ciclo de replicação viral. Como observado em bactérias, este genes e proteínas virais apresentam comportamento biológico de fatores de virulência; no entanto, a complexidade e a diversidade dos fatores de virulência viral são bem inferiores às de seus correspondentes bacterianos. Como esperado, os fatores de virulência viral são focados na adesão, na replicação e na eliminação do vírus e nos processos de modulação e/ou evasão dos mecanismos de defesa do hospedeiro. Assim, o tipo, a quantidade e a disposição dos ácidos nucleicos virais são a base da diversidade genômica e da transferência dos fatores de virulência entre os vírus. O encontro entre vírus e seus fatores de virulência e as células do hospedeiro, com seus mecanismos inatos e adaptativos de defesa, determina a ocorrência e a gravidade da doença.

A gravidade da doença e, em grande parte, a vida ou morte da célula do hospedeiro são determinadas por como o vírus (1) utiliza e altera os processos de organelas celulares do hospedeiro e os processos de transcrição e tradução da replicação viral e (2) escapa das células do hospedeiro infectadas pelo vírus. Nas doenças virais, a sintomatologia clínica específica de cada sistema de órgãos é associada aos seguintes três importantes estágios do ciclo de replicação do vírus (Fig. 4-31):

- Estágio de Adesão e Entrada
  - Determina quais órgãos são infectados e, consequentemente, os sinais clínicos da doença.
  - Ligação do vírus a receptores normalmente expressos pelas membranas celulares

do hospedeiro e sua utilização para a infecção das células-alvo.

- Estágio de Replicação
  - Determina a utilização dos processos biológicos celulares e, consequentemente, as características da disfunção ou morte celular.
  - Sequestro das organelas, genomas e processos biológicos celulares para completar o ciclo de replicação viral.
- Estágio de Eliminação (Liberação)
  - Determina a sobrevivência ou morte da célula e, consequentemente, os sinais clínicos da doença.
  - O escape do vírus de células mortas ou lisadas cria processos de doenças mais severos.

Etapa Inibida	Fármacos Antivirais
1 Reconhecimento 2 Adesão	Antagonistas de receptores, anticorpos antivirais
4 Remoção do revestimento	Amantadina, rimantadina
5 Síntese de mRNA	Interferon, oligômeros *antisense*
6 Síntese proteica	Interferon
7 Replicação do genoma	Análogos de nucleosídeos (p. ex., aciclovir, ganciclovir, AZT); análogos não nucleosídeos (p. ex., fosfonoformato)
8 Montagem	Inibidores de proteases (p. ex., saquinavir)

Fig. 4-31 Ciclo de replicação viral.

Os estágios de infecção, replicação e saída do vírus da célula-alvo. Centenas de partículas virais podem ser formadas em cada célula infectada.

(De Rosenthal KS, Tan JS: Rapid review microbiology and immunology, ed 2, St. Louis, 2007, Mosby.)

Quando os vírus entram em contato com as células do hospedeiro, eles se aderem

a elas por meio de receptores presentes nas membranas celulares. A adesão é um processo de ligação entre determinadas moléculas (proteínas de adesão viral) na superfície do vírus e receptores das membranas celulares do hospedeiro. Os receptores são frequentemente expressos em padrões únicos nas células-alvo, e tais padrões parecem determinar a via usada pelo patógeno na infecção. O parvovírus e o herpesvírus, por exemplo, usam receptores específicos, com determinados padrões de distribuição, para aderir e entrar nas células-alvo. O parvovírus (agente etiológico da parvovirose canina) infecta as células epiteliais da cripta intestinal por meio de receptores expressos na superfície basolateral das células, utilizando o tráfego leucocitário para chegar às placas de Peyer e às células M e finalmente acessar esta superfície. Embora esta via provavelmente não seja a mais direta para chegar às células epiteliais intestinais, pode ser vantajosa à sobrevivência do vírus, que evita o contato com os ácidos gástricos, a bile e outras moléculas tóxicas do lúmen alimentar. Além disso, os complexos juncionais das células epiteliais intestinais provavelmente impediriam que o vírus chegasse às superfícies celulares basolaterais. O herpesvírus bovino 1 (o agente etiológico da rinotraqueíte infecciosa bovina) infecta as células epiteliais do sistema respiratório através de receptores expressos nas superfícies apicais e laterais das células. Estes receptores estão distribuídos acima dos complexos juncionais formados com as células epiteliais adjacentes; portanto, o vírus presente no lúmen do trato respiratório pode entrar em contato com os receptores da mucosa. Dentre os receptores das células-alvo usados pelos vírus, incluem-se aqueles do sistema complemento, de fatores de crescimento, neurotransmissores, integrinas, moléculas de adesão, proteínas reguladoras do sistema complemento, fosfolipídeos e carboidratos. De modo geral, cada vírus usa um destes receptores para infectar um tipo celular específico; no entanto, alguns vírus utilizam vários receptores (correceptores), que permitem a invasão de diversos tipos celulares (*i.e.*, vírus pantrópicos, como o vírus da cinomose canina). Estudos experimentais sugerem que há aproximadamente 10^4 a 10^6 receptores para vírus expressos em uma única célula-alvo. A adesão é conseguida pela interação entre receptores de membranas celulares e a camada mais externa do vírus.

Certos grupos do vírus (os vírus não envelopados) aderem às células do hospedeiro usando um revestimento proteico (capsídeo ou capsômeros) (Fig. 4-32, *A*); em outros vírus, a adesão se dá no envelope viral (vírus envelopados) (Fig. 4-32, *B*). Moléculas de proteínas derivadas de genes virais e expressas no capsídeo ou no envelope são denominadas *proteínas de adesão.* As proteínas de adesão são fatores de virulência que formam a base da diversidade genômica entre os vírus. Uma vez que a adesão ocorre, os vírus podem entrar nas células-alvo por meio de um de dois mecanismos principais: a endocitose mediada por receptores ou a fusão. Uma vez

dentro das células-alvo, o vírus inicia uma série de processos específicos para completar seu ciclo de replicação, como a replicação de seu genoma, proteínas principais e proteínas do capsídeo e do envelope e a montagem e a liberação de novos vírus (Fig. 4-33). Quando um vírus de DNA entra na célula e libera seus componentes no citoplasma, seu genoma é transferido para o núcleo, onde as organelas nucleares são usadas na transcrição do RNA mensageiro (mRNA) viral e, a seguir, na replicação de um novo DNA viral. O mRNA viral deixa o núcleo e, no citoplasma, é traduzido em proteínas estruturais e não estruturais do vírus pelas organelas celulares. Após a tradução de todas as proteínas virais no citoplasma, o novo DNA viral é replicado (transcrito) e transferido e montado com as proteínas estruturais e não estruturais, formando um novo vírus.

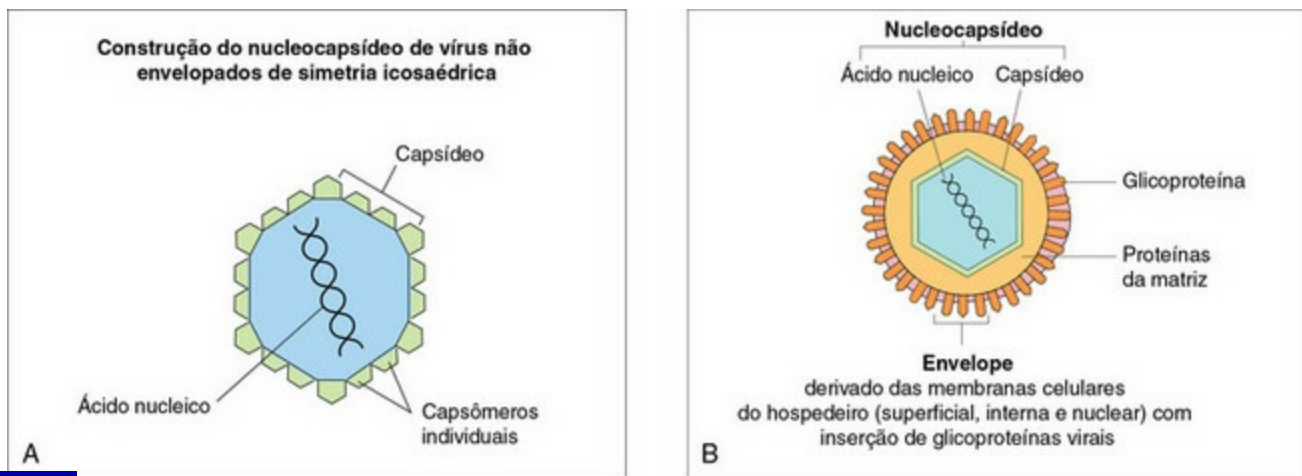



Fig. 4-32 Morfologia dos vírus.

A, Vírus não envelopados. Estes vírus aderem às células do hospedeiro por meio de seu revestimento proteico (capsídeo, capsômeros) e geralmente matam as células infectadas para liberação dos vírus recém-formados. **B,** Vírus envelopados. Estes vírus aderem às células do hospedeiro por meio de seu envelope viral e geralmente não matam as células infectadas para liberação dos vírus recém-formados.

(De Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)

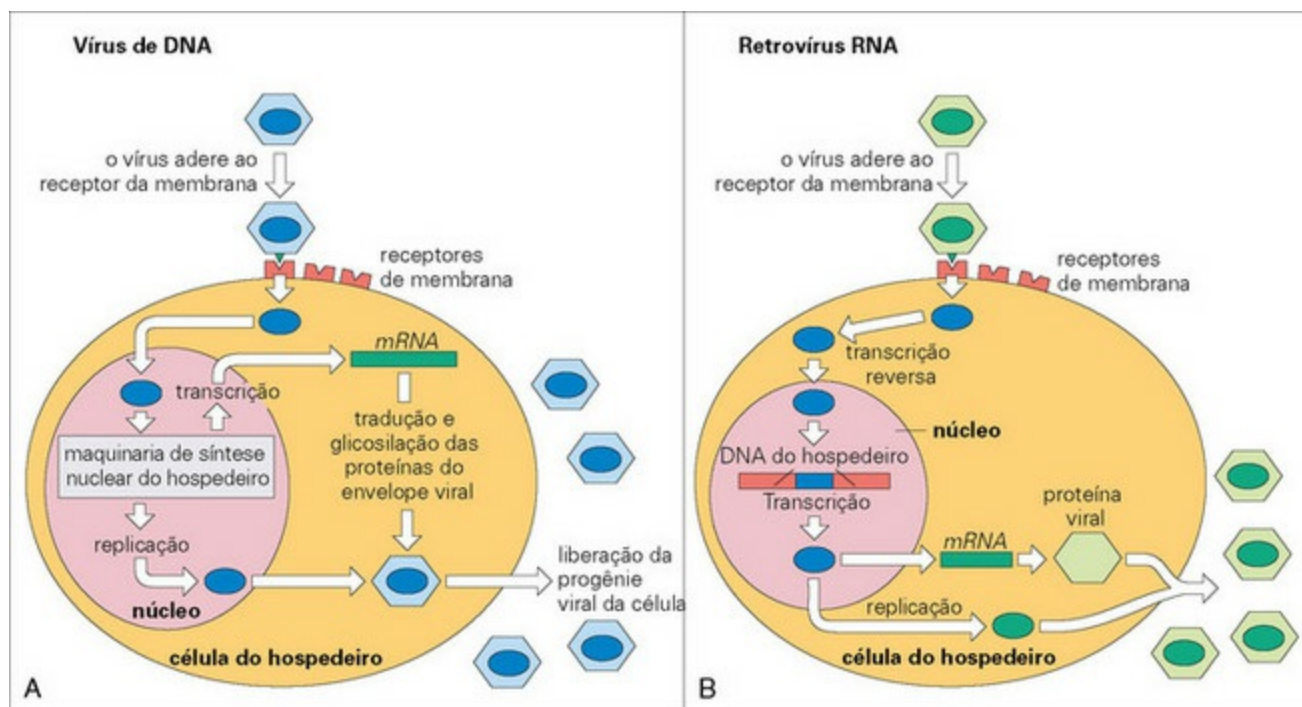



Fig. 4-33 Replicação de vírus de DNA e vírus de RNA.

(De Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)

Quando um vírus de RNA entra na célula e libera seus componentes no citoplasma, seu genoma, dependendo da espécie viral, pode (1) se replicar em novo RNA viral a partir do RNA citoplasmático, utilizando sua própria RNA polimerase ou (2) formar DNA viral a partir de RNA viral, utilizando uma DNA polimerase dependente de RNA (transcriptase reversa viral) e, então, utilizar as organelas nucleares e citoplasmáticas do hospedeiro na transcrição e tradução de novas proteínas e RNA viral. Assim, o genoma do RNA vírus deve expressar genes que codificam enzimas, como a RNA polimerase e a DNA polimerase dependentes de RNA. A descrição detalhada destes processos está fora do escopo deste capítulo e pode ser revisada em livros de virologia; no entanto, estes processos de replicação frequentemente provocam lesão e morte celular. De modo geral, os vírus não envelopados (que apresentam revestimento proteico ou capsídeos) são liberados das células-alvo do hospedeiro somente após a morte celular.

Os vírus envelopados (envelope glicoproteico) devem adquirir o envelope por brotamento através das membranas celulares, como a membrana plasmática, as membranas do complexo de Golgi ou retículo endoplasmático rugoso ou a membrana nuclear. As glicoproteínas do envelope viral estão localizadas nas zonas de brotamento do vírus da membrana. A maioria dos vírus que brotam da membrana celular não provoca lise da célula, à exceção daqueles que brotam do complexo de Golgi ou do retículo endoplasmático rugoso (flavivírus, coronavírus, Arterivírus e buniavírus) ou da membrana nuclear (herpesvírus).

As proteínas do capsídeo e as glicoproteínas do envelope são usadas na imunologia, como forma de impedir (p. ex., vacinação) ou controlar (p. ex., produtos farmacêuticos) clinicamente as doenças provocadas por vírus, por meio do desenvolvimento de estratégias de bloqueio de uma ou mais etapas da adesão viral ou do ciclo de replicação. Os antibióticos não agem contra os vírus; no entanto, felizmente, as infecções virais (antígenos virais) geralmente ativam mecanismos inatos e adaptativos de defesa e provocam uma resposta imunológica (mediada por células) que pode eliminar completamente o vírus ou impedir a infecção (vacinação). No entanto, estas respostas de defesa também podem danificar e matar as células do hospedeiro, causando doença. A lista de efeitos estruturais e bioquímicos provocados pelos vírus sobre a célula do hospedeiro é extensa. Tais efeitos são frequentemente denominados *efeitos citopáticos* e, como regra geral, muitas infecções virais levam à morte da célula do hospedeiro. Dependendo do vírus e de seu ciclo de replicação, a lesão e a morte da célula do hospedeiro podem ocorrer em qualquer ponto durante as fases de adesão, fusão, penetração, síntese, montagem ou liberação. De modo geral, os vírus provocam lesão e morte principalmente por dois mecanismos: (1) por se apossar dos processos de transcrição e tradução da célula e (2) ao saírem das células infectadas. Além disso, dentre as causas da morte celular, estão incluídas alterações funcionais da membrana celular (inclusive do transporte de íons e dos sistemas de mensageiros secundários); alterações dos processos metabólicos (inclusive da ativação de cascatas, modificando as atividades celulares); alterações das propriedades antigênicas ou imunológicas da célula do hospedeiro e de suas características de formato e crescimento; inibição da síntese de macromoléculas (incluindo DNA, RNA e proteínas) e ativação direta (proteínas mensageiras) e indireta (mediadores inflamatórios) das cascatas de lise celular e apoptose.

Fatores de virulência

Fatores de virulência também foram identificados em vírus. O objetivo destes fatores é aumentar a capacidade de realização do ciclo de replicação viral na célula do hospedeiro, disseminando e propagando o vírus a animais não imunizados. Os fatores de virulência controlam os processos envolvidos (1) na replicação, incluindo adesão, replicação e liberação do vírus de células do hospedeiro, e (2) no escape, modulação ou supressão das respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro. O vírus da imunodeficiência felina, por exemplo, se esconde no sistema imune e se replica e se dissemina em macrófagos e linfócitos T. Outros vírus desenvolveram mecanismos para escapar da morte das células infectadas por linfócitos T citotóxicos e células *natural killer* (NK), interromper a ativação do sistema complemento, sintetizar

homólogos de citocina que alteram as funções imunológicas normais e sintetizar moléculas que inibem as respostas mediadas por interferon ou bloqueiam a indução de apoptose nas células infectadas por vírus. Outros fatores de virulência incluem proteínas virais, assim como subprodutos da replicação viral, como as caspases e moléculas similares, que se acumulam na célula e agem como toxinas (Fig. 4-34). Um exemplo de toxina viral é a *NSP4*, secretada por enterócitos infectados por rotavírus no lúmen intestinal. Os enterócitos não infectados adjacentes absorvem esta toxina, que age sobre os sistemas mensageiros citoplasmáticos e provoca diarreia secretória, que ocorre antes da morte dos enterócitos infectados por vírus.

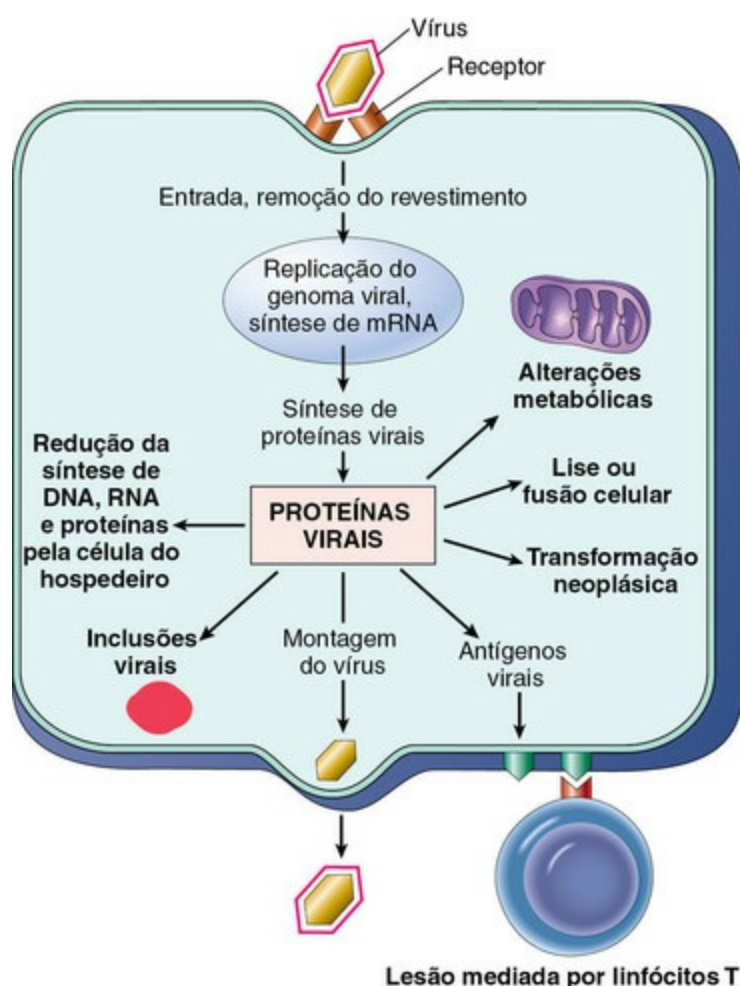



Fig. 4-34 Ações das proteínas virais.

Proteínas sintetizadas por vírus podem afetar as funções normais da célula por meio dos mecanismos aqui ilustrados.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

O número de fatores de virulência dos vírus é extremamente pequeno quando comparado ao de bactérias, e é diretamente relacionado ao número de genes destes respectivos microrganismos. Nos vírus, o número de genes em vírus varia de 10^1 a

10^2, enquanto nas bactérias o número de genes é de 10^3 a 10^4. Da mesma maneira, o número de fatores de virulência é baixo em vírus e muito elevado nas bactérias. A introdução de novos fatores de virulência viral em uma família de vírus resulta da variação genômica através da oscilação genética, do reagrupamento, da recombinação ou da interferência defeituosa. As falhas da proteção normalmente dada por vacinas comerciais ou ainda a reemergência da doença em animais vacinados/protegidos em certas regiões de um país tendem a ser resultantes da variação genômica do vírus local e da introdução de uma nova cepa viral, como foi observado na cinomose canina e nas infecções por parvovírus.

Mecanismos de alteração genômica

Os vírus são frequentemente classificados como vírus de DNA ou de RNA, com base no ácido nucleico que forma seus genes. De modo geral, as vantagens competitivas e infecciosas favorecem os vírus de RNA, já que estes apresentam taxa de mutação extremamente alta, que aumenta a chance de expressão de fatores de virulência e sua capacidade de completar seu ciclo de replicação. No entanto, é provável que esta vantagem seja compensada por sua menor velocidade de replicação, o que permite a intervenção dos mecanismos de defesa do hospedeiro no processo de replicação e na morte do vírus ou das células infectadas. *Variação genômica* é um termo amplo usado para categorizar o grupo de processos biológicos que permitem a aquisição de novos fatores de virulência (diversidade genética) pelo vírus, que favorecem sua sobrevivência por meio de mecanismos de infecção e replicação nas células do hospedeiro. A forma mais comum de variação genômica, denominada *oscilação genética,* é provocada por uma mutação pontual espontânea de bases de ácido nucleico no DNA ou RNA viral. Estas mutações pontuais geralmente são silenciosas e não alteram a proteína codificada pelo gene afetado; no entanto, algumas mutações podem gerar uma nova proteína (p. ex., do capsídeo ou do envelope), dando uma oportunidade de aumento das chances de infecção, replicação e disseminação do vírus durante seu ciclo de replicação. Durante a replicação viral, a mutação é mais frequentemente observada em vírus de RNA do que em vírus de DNA, e assim os vírus de RNA podem se adaptar com maior rapidez a novas situações e ambientes quando comparados aos vírus de DNA. O *desvio antigênico* também provoca variações genômicas. Este processo ocorre pelo reagrupamento ou recombinação de genes virais. O *reagrupamento* é somente observado em vírus de RNA, que possuem segmentos genômicos discretos, semelhantes aos dos cromossomos, que se comportam de maneira independente uns dos outros. Estes segmentos genômicos podem sofrer reagrupamento durante a replicação viral, resultando na formação de novos vírus

com genomas diferentes do vírus infectante original. Os genomas segmentados conferem vantagens evolutivas aos vírus de RNA. O reagrupamento é um potente iniciador da divergência, especialmente entre vírus que podem trocar material genético entre animais e humanos, como o vírus da influenza (Fig. 4-35). A *recombinação* ocorre em vírus de DNA e provoca rearranjos no genoma viral e deleção ou duplicação de genes virais, assim como a aquisição de novo material genético. A recombinação genética é observada quando a fita do DNA é partida e, então, reunida em uma extremidade diferente da molécula. Um último mecanismo de alteração genômica, observado em vírus de RNA e vírus de DNA, é composto pelos *vírus de interferência defeituosa,* que não podem se replicar sozinhos e, portanto, competem com genomas virais não defeituosos pelo limitado suprimento de enzimas de replicação. Estes vírus podem interferir na replicação do vírus completo em células do hospedeiro e significativamente diminuir o número de vírus recém-replicados, favorecendo o sucesso dos novos mutantes que podem ser originários do processo de replicação viral.

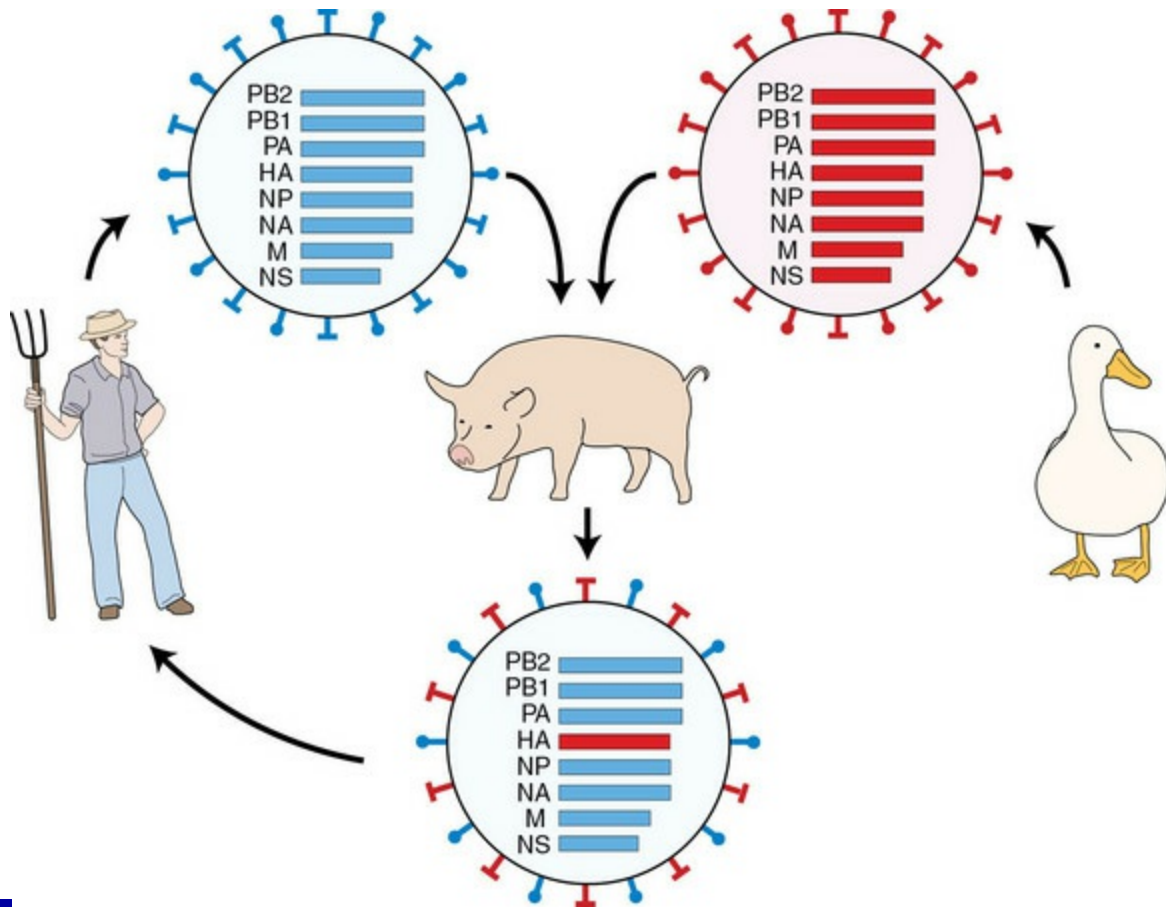



Fig. 4-35 Desvios antigênicos no vírus da influenza.

Uma teoria propõe que os desvios antigênicos ocorrem quando um vírus da influenza humana *(em azul)* e um vírus da influenza aviária *(em vermelho)* coinfectam uma espécie permissiva a ambos. As fitas de 8 ssRNA são coexpressas na mesma célula infectada, gerando fitas mistas, de modo a produzir um vírus híbrido. O vírus híbrido aqui indicado contém todas as informações genéticas do vírus original que infecta humanos, mas também uma nova fita contendo hemaglutinina (HA), vinda do

vírus aviário. Este vírus expressa o novo antígeno HA e é menos suscetível à imunidade residual que normalmente confere proteção parcial contra as infecções anuais

(De McCance KL: Pathophysiology: the biologic basis for diseases in adults and children, ed 6, St Louis, 2010, Mosby.)

Mecanismos de defesa

Dentre os mecanismos de defesa, estão incluídos muitos dos sistemas, processos biológicos e moléculas descritos nos Capítulos 3 e 5. É provável que os genes do hospedeiro determinem a suscetibilidade a algumas infecções virais por meio da expressão ou não de receptores de membrana viral ou efeitos sobre sistema imune. O estresse (superpopulação), o estado nutricional e os fatores ambientais, como temperatura, umidade e ventilação, também afetam a suscetibilidade dos animais às infecções virais. Mecanismos inatos e adaptativos são ativamente envolvidos na proteção contra vírus. No entanto, é importante lembrar que as ações do sistema imunológico inato e adaptativo, especialmente dos linfócitos T, contra as infecções virais têm resultados benéficos e danosos (Fig. 4-36). Dentre os resultados benéficos, estão incluídos o retorno à função e estrutura normais das células e dos tecidos hospedeiros infectados e um animal hospedeiro que esteja livre do vírus e completamente protegido (vacinado) contra o vírus. Os resultados danosos incluem a ausência de retorno à função e estrutura normais das células infectadas do hospedeiro, devido à degradação de células, tecidos, células-tronco, estroma de sustentação, membrana basal e tecidos vascularizados da MEC por enzimas de neutrófilos da inflamação aguda ou macrófagos da inflamação crônica, e sua substituição por tecido conjuntivo fibroso. O sistema imune inato e os TLR, em resposta aos antígenos virais, induzem respostas inflamatórias, provocam a secreção de citocinas e interferon e ativam o sistema imunológico adaptativo. A imunidade mediada por células é o mais importante mecanismo adaptativo de defesa contra as infecções virais. O sistema mononuclear fagocitário, através da fagocitose, contém a disseminação do vírus, mas a fagocitose por neutrófilos não desempenha papéis importantes nas doenças virais. As deficiências de anticorpos geralmente não afetam o resultado das infecções virais, apesar de os anticorpos serem importantes na prevenção da reinfecção (autoimunização ou vacinação). Embora os vírus sejam parasitas intracelulares obrigatórios que desenvolvem sofisticados mecanismos de sequestro dos processos de transcrição e tradução da célula do hospedeiro, esta abordagem à replicação altera as membranas celulares do hospedeiro, que passam a ser reconhecidas como estranhas pelos linfócitos do sistema imunológico adaptativo.

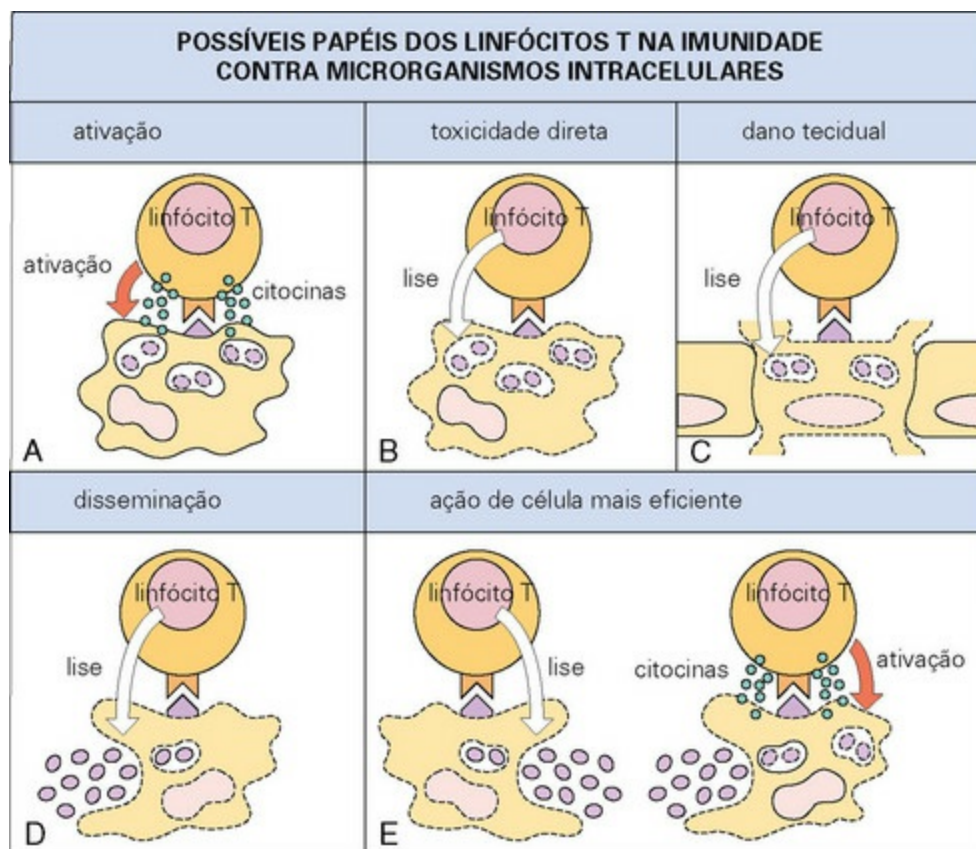



Fig. 4-36 Possíveis papéis dos linfócitos T na imunidade contra microrganismos intracelulares. **A,** O linfócito T ativa os mecanismos de morte intracelular por meio da secreção de citocinas como o IFN-γ, por exemplo, em macrófagos. **B,** O linfócito T mata, de forma direta, a célula e o parasita. **C,** O linfócito T destrói tecidos vitais no processo de morte do parasita. **D,** Ao lisar as células, o linfócito T permite a disseminação de parasitas ainda vivos. **E,** Os parasitas liberados desse modo podem ser fagocitados por células mais eficazes do hospedeiro.

(De Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)

A replicação viral e a disseminação da infecção são abruptamente interrompidas quando as células infectadas por vírus do hospedeiro são mortas por células NK e linfócitos T citotóxicos. Os interferons, um grupo de moléculas que age sobre as células infectadas por vírus para inibir a replicação viral, funcionam induzindo a síntese de proteínas que inibem a tradução dos vírus (Fig. 4-37). A síntese de interferon é induzida pela infecção viral das células do hospedeiro e pela ação de moléculas pró-inflamatórias. A infecção viral das células do hospedeiro pode também ativar a cascata do sistema complemento, independentemente de uma resposta com anticorpos. Os componentes do sistema complemento também agem como opsoninas (p. ex., facilitando a fagocitose do vírus) e podem provocar a morte do vírus ou das células por ele infectadas. Muitos dos vírus discutidos neste capítulo são capazes de infectar as células linfoides do sistema mononuclear fagocitário e as células dendríticas. Em condições normais, tais células são imunovigilantes, comportando-se como as células sentinelas do sistema imunológico adaptativo e monitorando a presença de antígenos estranhos expressos por microrganismos ou de células

infectadas em todo o corpo. Como parte de suas funções normais de imunovigilância, estas células migram pelo sistema linfático e pelo sistema vascular para todos os tecidos e órgãos do corpo, incluindo o cérebro. É através destas vias normais de migração que os vírus presentes nestas células infectadas são capazes de se disseminar a outros tecidos e órgãos. Este processo é chamado de *viremia associada à célula* ou *tráfego leucocitário*. O vírus pode também se disseminar a outras células pela viremia livre de células no sistema sanguíneo vascular ou linfático.

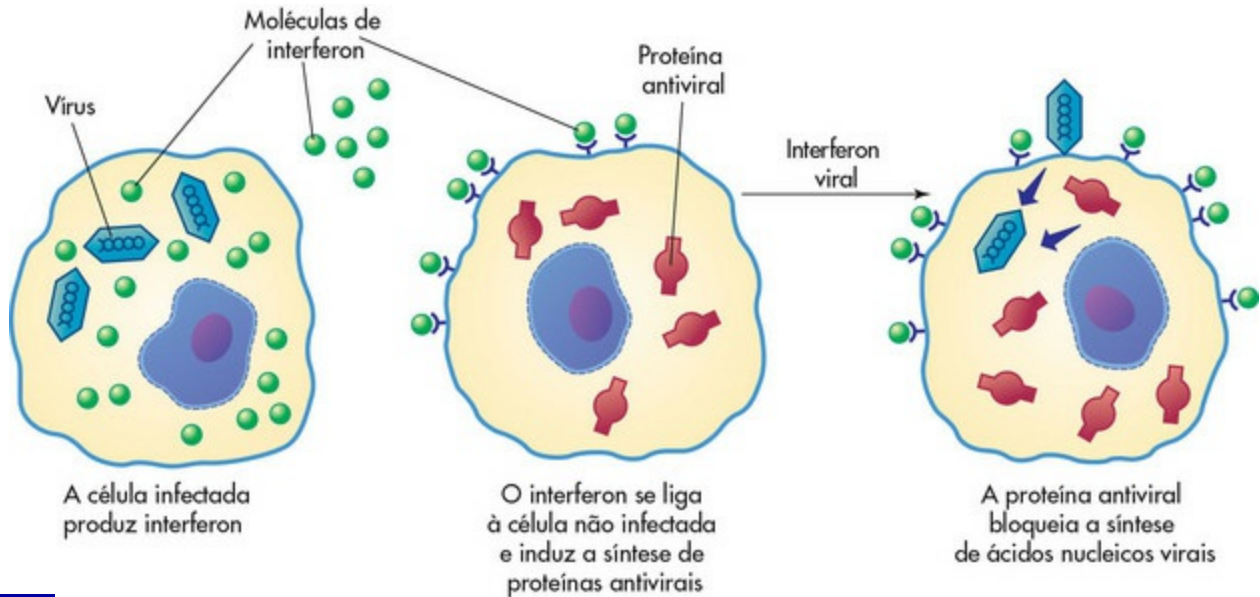



Fig. 4-37 Ações do interferon (IFN) na infecção viral de células-alvo.

(De McCance KL: Pathophysiology: the biologic basis for diseases in adults and children, ed 6, St Louis, 2010, Mosby.)

Doenças virais pelos sistemas corpóreos

Embora as doenças virais frequentemente afetem diferentes sistemas de órgãos, as doenças discutidas nesta seção são agrupadas por sistema de órgão, com base naquele que apresenta as lesões macroscópicas primárias mais comumente usadas no reconhecimento e na identificação da doença viral. O cabeçalho de cada doença viral inclui informações sobre a presença de envelope viral ou não (tipo de lesão) e do tipo de ácido nucleico (fatores de virulência, diversidade genômica) apresentado. Tais informações são importantes no entendimento dos mecanismos de lesão das doenças virais. As doenças virais são identificadas segundo seu mecanismo primário de lesão na Tabela 4-4.

Tabela 4-4 Mecanismos de Lesão nas Doenças Provocadas por Vírus

Lise Celular	Proliferação Celular	Inflamação	Transformação Neoplásica	Disfunção Celular
SISTEMA ALIMENTAR E PERITÔNIO, OMENTO, MESENTÉRIO E CAVIDADE PERITONEAL				
• Parvovirose • Diarreia viral bovina e complexo da doença mucosa • *Rinderpest* (Peste bovina) • Língua azul • Gastroenterite transmissível • Enterite por rotavírus • Ectima contagioso • Estomatite papular bovina • Estomatite vesicular • Doença vesicular suína • Exantema vesicular dos suínos • Febre aftosa	• Ectima contagioso			
SISTEMA HEPATOBILIAR E PÂNCREAS EXÓCRINO				
• Hepatite infecciosa canina • Doença de Wesselsbron • Febre do Vale do Rift				
SISTEMA RESPIRATÓRIO, MEDIASTINO E PLEURA				
• Rinotraqueíte infecciosa bovina • Rinopneumonite viral equina • Rinotraqueíte viral felina • Calicivírus felino • Influenza equina • Influenza bovina • Influenza suína • Influenza canina • Traqueobronquite infecciosa canina • Vírus respiratório sincicial bovino • Rinite por corpos de inclusão		• Síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos • Maedi • Pneumonia caprina		
SISTEMA CARDIOVASCULAR E VASOS LINFÁTICOS				
• Miocardite parvovirótica • Infecção pelo herpesvírus canino • Arterite viral equina • Febre catarral maligna bovina • Peste suína clássica • Peste suína africana • Peste equina africana		• Peritonite infecciosa felina		
MEDULA ÓSSEA, CÉLULAS SANGUÍNEAS E SISTEMA LINFÁTICO				
• Síndrome da imunodeficiência adquirida felina • Síndrome do emaciamento multissistêmico de suínos desmamados		• Anemia infecciosa equina	• Leucemia felina • Leucose enzoótica bovina	
SISTEMA NERVOSO				
• Cinomose canina • Encefalomielite equina • Encefalomielite do vírus do Nilo Ocidental • Meningoencefalite provocada pelo herpesvírus bovino • Mieloencefalopatia do herpesvírus equino • Hipoplasia cerebelar induzida por parvovírus • Pseudorraiva		• Visna • Encefalite caprina		• Raiva
OSSO, ARTICULAÇÕES, TENDÕES E LIGAMENTOS				
		• Artrite caprina		

(Continua)

Lise Celular	Proliferação Celular	Inflamação	Transformação Neoplásica	Disfunção Celular
SISTEMA TEGUMENTAR				
• Varíola	• Papilomas virais			
• Ectima contagioso				
• Estomatite papular bovina				
• Estomatite vesicular				
• Doença vesicular suína				
• Exantema vesicular dos suínos				
• Febre aftosa				
SISTEMA REPRODUTIVO FEMININO E GLÂNDULA MAMÁRIA				
• Síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos				
• Aborto provocado pelo herpesvírus bovino				
• Vulvovaginite pustular infecciosa				
• Exantema do coito				
• Aborto provocado pelo herpesvírus equino				
• Aborto provocado pelo parvovírus suíno				
SISTEMA REPRODUTIVO MASCULINO				
• Balanopostite pustular infecciosa				
• Exantema do coito				
ORELHA E OLHO				
• Ceratite herpética felina				

Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal

Parvovirose (Parvovírus, Vírus de DNA não Envelopado)

Parvovirose é o nome geral usado para agrupar duas cepas similares de parvovírus que provocam a parvovirose canina e a panleucopenia felina (enterite parvovirótica felina). O mecanismo de lesão é a morte das células epiteliais das criptas e dos linfócitos, incluindo aqueles da medula óssea. A especificidade para estas células em mitose ativa se dá porque os parvovírus necessitam do *template* duplo de transcrição da célula do hospedeiro, presente apenas durante a fase S do ciclo celular. Os parvovírus são incapazes de iniciar a síntese de DNA nas células do hospedeiro, de modo que devem esperar que estas entrem na fase S do ciclo celular antes de infectá-las. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas áreas mucosas irregulares e granulares (necrose de enterócitos, atrofia de vilos) e áreas de hemorragia, inflamação aguda e exsudação de fibrina (Fig. 7-160).

Os cães e gatos entram em contato com o parvovírus em fômites de fluidos corpóreos contaminados por matéria fecal, por meio do contato direto com os animais infectados. O vírus é inalado ou ingerido, depositado na mucosa das cavidades oral, nasal e faríngea e aprisionado na camada de muco. Não se sabe se e como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa, os macrófagos de mucosa, os linfócitos e/ou as células dendríticas. O vírus provavelmente infecta macrófagos ou células dendríticas em migração na camada de muco e na superfície da mucosa. O vírus se replica nestas células e é, então,

disseminado, por meio do tráfego leucocitário, para a lâmina própria das tonsilas. Aqui, outros macrófagos e linfócitos são infectados e disseminam o vírus, via tráfego leucocitário, no sistema linfático e no sistema vascular, até os linfonodos regionais, e sistemicamente, ao baço, ao timo, aos linfonodos, à medula óssea e aos tecidos linfoides associados à mucosa, como as placas de Peyer do intestino delgado. Os vírus podem também ser disseminados pela viremia livre de células, na linfa, pelos vasos linfáticos até os linfonodos regionais.

Nestas doenças, a maioria das células epiteliais intestinais infectadas é encontrada nas criptas vizinhas às placas de Peyer, no intestino delgado. Estudos experimentais mostraram que o vírus chega às placas de Peyer antes de acessar os enterócitos da cripta. Embora ainda não demonstrado na infecção pelo parvovírus canino ou felino, outros vírus similares se disseminam das placas de Peyer às células M. Morfologicamente, os processos destas células se estendem pela mucosa e são contíguos aos enterócitos, formando as criptas intestinais. Além disso, a entrada do vírus nas células epiteliais intestinais é realizada em um padrão polarizado, sendo restrita às áreas basolaterais dos enterócitos da cripta, mais próxima das placas de Peyer e das células M. Coletivamente, estes achados sugerem que o vírus primeiramente se dissemina para o intestino através do sistema vascular e não pelo peristaltismo. Não está claro se a chegada do vírus se dá por viremia livre de células ou por meio de células do sistema monócito-macrófago e/ou linfoide; no entanto, (1) o vírus infecta tais células nas mucosas oral, nasal, faríngea e tonsilar e nos linfonodos regionais e (2) o tráfego leucocitário é comumente usado por outros vírus para sua disseminação sistêmica aos tecidos linfoides e outros sistemas de órgãos, sugerindo que os parvovírus se espalham no intestino via tráfego leucocitário.

A infecção é iniciada pela adesão mediada pelo capsídeo a um ou mais receptores glicosilados nas membranas das células-alvo; a seguir, o vírus entra na célula por endocitose mediada por receptores. Os parvovírus parecem usar correceptores nos processos de adesão e entrada. Os receptores de adesão podem auxiliar a agregação viral nas proximidades da membrana celular, enquanto os receptores de entrada podem ajudar a penetração dos vírus na membrana celular. No cão, este processo requer proteínas do capsídeo, que se ligam a receptores de transferrina, enquanto no gato, o processo requer a ligação das proteínas do capsídeo ao ácido neuramínico e a receptores de transferrina. Tais receptores parecem determinar quais células e espécies animais são infectadas por cepas do parvovírus. Os parvovírus são liberados dos enterócitos infectados da cripta quando estas células são mortas, após o término do ciclo de replicação. Por isso, a enterite da parvovirose provoca diarreia osmótica com má absorção e má digestão. A diarreia se deve à ausência de substituição dos enterócitos absortivos que recobrem os vilos, perdidos

pelo *turnover* normal (vida média de ≈48 horas). Assim, há colapso e atrofia dos vilos acometidos, com perda de todas as superfícies de absorção e digestão; dessa maneira, os carboidratos da dieta podem ser utilizados na fermentação pelas bactérias intestinais. Em condições normais, os enterócitos que recobrem os vilos são substituídos por células mitóticas das criptas epiteliais, que ascendem e revestem estas estruturas. A perda dos enterócitos que recobrem os vilos também abre a barreira que normalmente impede a absorção de endotoxinas pelos leitos capilares da lâmina própria dos vilos. Pode haver desenvolvimento de choque endotóxico e CID, com morte do animal acometido. Também há panleucopenia, dada a citólise, induzida pelo vírus, das células-tronco em rápida mitose da medula óssea. Os efeitos dos parvovírus nos órgãos do sistema linfático são discutidos na seção Medula Óssea, Células Sanguíneas e Sistema Linfático.

Diarreia Viral Bovina e Doença Mucosa (Vírus da BVD, Pestivírus, RNA Vírus Envelopado)

A gama de doenças provocadas pelo vírus da BVD é diversa e complexa. Algumas destas doenças serão discutidas neste capítulo e em outros capítulos deste livro. A diarreia viral bovina e a doença mucosa, como aqui discutidas, referem-se à doença que afeta a mucosa do sistema alimentar da cavidade oral ao intestino delgado. Os mecanismos de lesão na diarreia viral bovina e na doença mucosa são a disfunção e morte das células epiteliais da mucosa da cavidade oral e do esôfago (epitélio escamoso estratificado) e do intestino delgado (enterócitos), que são precedidas pela disfunção e morte dos linfócitos submucosos do MALT, como aqueles das placas de Peyer. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas erosão, ulceração e hemorragia da mucosa da cavidade oral, da cavidade nasal, da faringe, do esôfago e do intestino delgado (Figs. 7-3, 7-142, 7-143 e 7-144).

A patogênese clássica da doença mucosa envolve duas formas do vírus da BVD, a forma não citopática e a forma citopática, que atuam de maneira sinérgica para causar as lesões. A *forma não citopática* do vírus é provavelmente introduzida no gado pela chegada de novos animais, mistura de rebanhos, sêmen ou outras práticas de manejo que permitam o contato com animais carreadores. A *forma citopática* do vírus é comumente originária da forma não citopática existente, que sofre mutações genômicas ou é introduzida como anteriormente discutido. Nas condições adequadas descritas a seguir, a forma não citopática torna os bovinos imunotolerantes à forma citopática do vírus da BVD. A doença mucosa se desenvolve quando os bovinos imunotolerantes são expostos à forma citopática do vírus (1) mais provavelmente originária de mutações na mesma fazenda ou (2) introduzida como já discutido. Quando bovinos de resposta imune adaptativa normal (*i.e.*, não imunotolerantes) são

expostos à forma citopática do vírus, geralmente são capazes de impedir o desenvolvimento da doença mucosa ou limitar sua gravidade, a não ser que a cepa viral apresente vários fatores de virulência altamente patogênicos.

Os bezerros imunotolerantes são os fetos de vacas gestantes não imunizadas (de respostas imunológicas normais, não vacinadas e sem exposição prévia ao vírus) que são infectadas com a forma não citopática do vírus. As vacas infectadas são assintomáticas, mas a infecção fetal faz com que os bezerros sejam "persistentemente infectados" (PI) (forma não citopática do vírus). Tais bezerros, encontrados em pequenos números, geralmente morrem antes de 1 ano de idade, mas são os reservatórios do vírus não citopático, e constantemente o eliminam nas secreções corpóreas (saliva, lágrimas) e nas fezes, contaminando o ambiente.

Por uma questão de conveniência, começaremos a sequência mecânica de eventos que acaba por levar ao desenvolvimento da doença mucosa pela exposição das vacas gestantes à forma não citopática do vírus e pela disseminação transplacentária *in utero* destes microrganismos aos bezerros. As vacas entram em contato com a forma não citopática do vírus em fômites de contaminados por fluidos corpóreos ou dejetos e pelo contato direto com bezerros PI ou animais carreadores. A forma não citopática é inalada ou ingerida e se deposita na mucosa da cavidade oral, da cavidade nasal e da faringe; as mucosas tonsilares são especialmente favorecidas. Não se sabe se e como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa ou os macrófagos, linfócitos e/ou células dendríticas da submucosa, mas este processo pode ser facilitado pela fagocitose, na camada de muco, por macrófagos da mucosa, linfócitos e/ou células dendríticas em migração. O vírus não citopático provavelmente infecta monócitos, macrófagos, linfócitos e células dendríticas, replica-se nestas células e se dissemina, via tráfego leucocitário, pelos vasos linfáticos da tonsila e dos linfonodos submucosos até os linfonodos regionais e, então, por via sistêmica, para o lado caruncular dos placentomas. Os trofoblastos do placentoma podem ser infectados por vírus não citopático, o que provavelmente permite que o microrganismo complete seu ciclo de replicação, migre até os cotilédones e infecte as células fetais similares a macrófagos que entram no sistema vascular, acometendo todo o feto. Além disso, o vírus não citopático pode infectar as membranas alantoides e amnióticas e, então, infectar o feto, mas não se sabe exatamente quais células facilitam esta disseminação.

Os fetos bovinos, infectados *in utero,* passam a ser imunotolerantes (Cap. 5) à forma não citopática do vírus. Estes animais também não reconhecem os antígenos das formas citopáticas do vírus como estranhas, e em decorrência disso não há desenvolvimento de resposta imune adaptativa eficaz. Quando expostos ao vírus citopático, estes bezerros apresentam a doença mucosa. Do ponto de vista mecânico,

a sequência de eventos que leva ao desenvolvimento da doença mucosa começa quando estes bezerros imunotolerantes inalam ou ingerem o vírus citopático, que se deposita na mucosa da cavidade oral, da cavidade nasal, da faringe e da tonsila. O mecanismo de infecção e disseminação do vírus da camada de muco sistemicamente ao MALT do sistema alimentar, especialmente nas placas de Peyer, é similar ao anteriormente descrito para o vírus não citopático. Daqui, o vírus citopático infecta as células dendríticas foliculares e os linfócitos B do MALT e se dissemina às células epiteliais escamosas estratificadas e/ou aos enterócitos da cripta, infectando e matando tais populações celulares, o que resulta no desenvolvimento de erosões, ulcerações e hemorragia nas mucosas. No intestino delgado, devido à morte dos enterócitos da cripta, há uma falha na substituição das células destruídas dos vilos após o *turnover* normal dos enterócitos na ponta dos vilos. Isto pode, em parte, explicar as lesões mucosas e iniciar a formação das úlceras. A hemorragia que acompanha as úlceras pode ser resultante da exposição dos leitos capilares às endotoxinas ou outras moléculas tóxicas que são absorvidas pela barreira intestinal aberta (junções celulares). A diarreia pode também ser secundária à absorção de grandes quantidades de endotoxinas pela lâmina própria e pelo estroma de sustentação, que contém o sistema nervoso entérico, o que resulta em disautonomia adquirida (Cap. 14). Recentemente, foi relatado que certas moléculas liberadas de linfócitos e/ou monócitos infectados pelo vírus citopático podem induzir a apoptose de linfócitos e monócitos *bystander* não infectados. O papel da apoptose na ulceração da mucosa não foi determinado. Além disso, a vasculopatia que acomete as arteríolas e as pequenas artérias do tecido submucoso das placas de Peyer é relatada e caracterizada por necrose segmentar das paredes vasculares e perivasculite linfo-histiocítica. É possível que tais lesões provoquem lesão endotelial e trombos oclusivos, com subsequente infarto dos enterócitos das mucosas sobrejacentes às placas de Peyer. A princípio, as células linfoides das placas de Peyer proliferam quando infectadas, mas, a seguir, há grande morte de linfócitos, como parte do ciclo de replicação viral, provavelmente provocada por um mecanismo apoptótico induzido pelo vírus.

Rinderpest (Peste Bovina, Morbilivírus, Vírus de RNA Envelopado)

Devido às similaridades de apresentações clínicas, lesões, agentes etiológicos e mecanismos de infecção e disseminação observadas na *Rinderpest* e em outras doenças virais, os seguintes materiais devem ser revistos: (1) morbilivírus — infecção e disseminação local, regional e sistêmica e suas células-alvo, na seção Cinomose Canina; (2) diarreia viral dos bovinos-doença mucosa — apresentação clínica e lesões; e (3) parvovírus — mecanismos usados na infecção e na disseminação.

O mecanismo de lesão na *Rinderpest* é a disfunção e morte das células epiteliais da mucosa, das células dendríticas (células de Langerhans [cavidade oral]), das células M, dos linfócitos e dos macrófagos do sistema alimentar da cavidade oral até o intestino delgado. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas erosões, ulcerações e hemorragias da cavidade oral, incluindo as gengivas, os lábios, o palato duro, o palato mole, as bochechas e a base da língua, o esôfago e o intestino delgado sobre as placas de Peyer (Fig. 4-38). Os linfonodos, especialmente os mesentéricos, apresentam aumento de volume, hemorragia e edema.

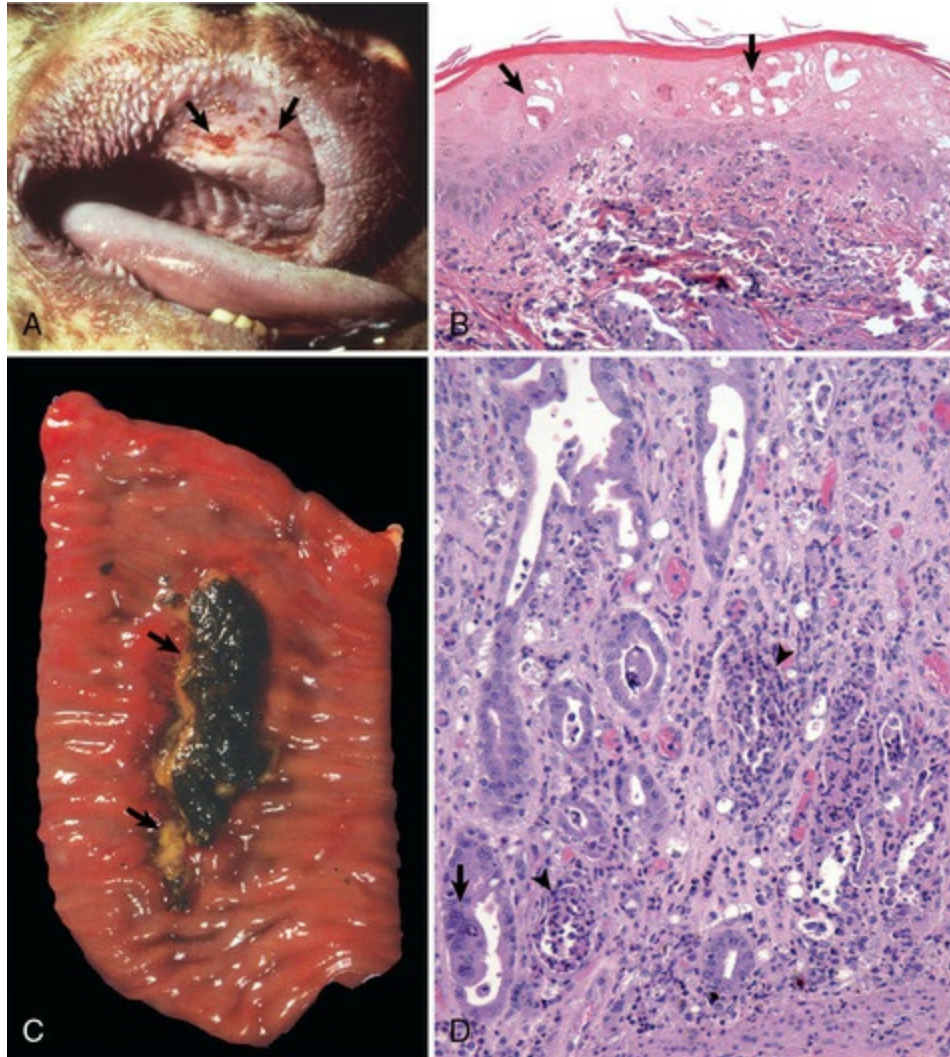



Fig. 4-38 *Rinderpest* (Peste bovina).

A, Mucosa oral, coxim dental. Note as erosões e úlceras *(setas)* adjacentes ao coxim dental, provocadas pelo vírus *Rinderpest* da peste bovina. **B,** Mucosa oral. Agregados focais de células epiteliais na mucosa, com aumento de volume, necrose e descolamento *(setas)*. Em caso de abrasão por alimentos ou outros traumas, a força mecânica aplicada sobre a lesão em **A** pode separar o epitélio sobrejacente, provocando úlceras ou abrasões, dependendo da profundidade da perda epitelial. Note a resposta inflamatória aguda na lâmina própria. Coloração H&E. **C,** Íleo. A mucosa sobrejacente das placas de Peyer está ulcerada e recoberta por fibrina e apresenta hemorragia *(setas)*. Esta lesão parece ser resultante da disseminação do vírus dos linfócitos das placas de Peyer às células epiteliais das criptas. **D,** As células epiteliais das criptas apresentam hiperplasia e formam sincícios

(seta). Em outras áreas, os enterócitos da cripta e as células da lâmina própria adjacente apresentam necrose *(ponta de seta)* e inflamação aguda. Este processo leva à ulceração da mucosa intestinal. Coloração H&E.

*(**A** e **C** cortesia de Dr. C. Brown, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** e **D** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Os bovinos (e, provavelmente, os ovinos e caprinos) entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos e dejetos, como fluidos nasais e oculares, saliva, urina e fezes, e por meio do contato direto com animais infectados. O vírus é inalado, depositado na mucosa dos componentes de condução e troca do sistema respiratório e ali aprisionado, devido à turbulência centrífuga e inercial. Não se sabe se e como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa, os macrófagos da mucosa e/ou as células dendríticas. O vírus provavelmente infecta macrófagos da mucosa e células dendríticas que migram pela camada de muco, replica-se nestas populações celulares e, então, se dissemina, através do tráfego leucocitário, para a submucosa, onde infecta em macrófagos teciduais, linfócitos e células dendríticas. Tais células, então, disseminam o vírus, via tráfego leucocitário, através dos vasos linfáticos, até os linfonodos regionais. Daqui, células similares são infectadas e usadas na disseminação sistêmica do vírus através dos vasos linfáticos, do ducto torácico e do sistema vascular, chegando aos linfonodos e a outros sistemas de órgãos, incluindo o sistema alimentar e o sistema respiratório. Sistemicamente, entre as células-alvo primárias estão incluídas aquelas das placas de Peyer do intestino delgado e dos linfonodos, como as células de Langerhans da camada de Malpighi do epitélio escamoso estratificado da cavidade oral e do esôfago.

As lesões erosivas da mucosa oral, faríngea e lingual começam na camada de Malpighi (estrato basal [germinativo], estrato espinhoso e estrato granuloso). As células de Langerhans (células dendríticas) estão localizadas na camada de Malpighi e são células sentinelas, que migram para monitorar a presença de antígenos estranhos. Embora seja um fenômeno não comprovado, as células de Langerhans provavelmente são infectadas com o vírus *Rinderpest* pelo contato com macrófagos infectados que migram por estas mucosas. As células de Langerhans da mucosa oral, quando infectadas, também disseminam o vírus às células epiteliais escamosas contíguas. Daqui, o ciclo de replicação viral provoca lise das células epiteliais escamosas infectadas (ulceração das mucosas oral, faríngea, lingual) e a liberação de vírus no sistema alimentar. As lesões erosivas da mucosa intestinal provavelmente se desenvolvem por meio de um mecanismo similar, que é facilitado pela infecção e migração sistêmica de macrófagos, monócitos e células dendríticas para as placas de Peyer e, então, para os enterócitos. A entrada do vírus *Rinderpest* na mucosa dos enterócitos tem padrão polarizado, restrito às áreas basolaterais, mais próximas às

placas de Peyer e às células M. O ciclo de replicação viral provoca lise dos enterócitos infectados (ulceração da mucosa do intestino delgado) e a liberação do vírus no sistema alimentar.

Assim como o vírus da cinomose, o vírus *Rinderpest* apresenta envelope e hemaglutinina/glicoproteínas de fusão superficial para adesão e fusão, respectivamente, ao receptor glicoproteico CD150 (molécula de ativação e sinalização de linfócitos [SLAM]) das membranas celulares do hospedeiro. A proteína SLAM é encontrada em membranas de linfócitos, monócitos e macrófagos e das células epiteliais do sistema respiratório, do sistema alimentar e do sistema tegumentar.

Peritonite Infecciosa Felina (Vírus da Peritonite Infecciosa Felina; Vírus de RNA não Envelopado)

Ver a Seção Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos.

Língua Azul (Orbivírus, Vírus de RNA não Envelopado)

O mecanismo de lesão na língua azul é a disfunção e morte das células endoteliais. Dentre as lesões macroscópicas, são observados hemorragia sistêmica, edema e vasculite. Tais lesões são mais graves em ovinos do que em bovinos, aparentemente por diferenças interespecíficas na suscetibilidade das células endoteliais à infecção e à gravidade da lesão endotelial. A língua azul é uma doença não contagiosa de ovinos, bovinos e outros ruminantes (cervo). O vírus é encontrado em fluidos de *Culicoides* hematófagos (mosquitos-pólvora), seu inseto vetor. Após a penetração cutânea, o vírus chega ao sangue e aos fluidos cutâneos, como as células dendríticas da pele (células de Langerhans), monócitos e macrófagos teciduais. Embora tal fenômeno não tenha sido comprovado, é provável que o vírus infecte estas células, que migram para os linfonodos locais e/ou agregados linfoides e, então, para os linfonodos regionais, via vasos linfáticos. Nestes locais, o vírus infecta linfócitos e outras células dendríticas, monócitos e macrófagos. Os macrófagos, então, entram no sangue vascular e no sistema linfático (pelo ducto torácico) e migram pela circulação até chegarem a todos os sistemas de órgãos. Daqui, os macrófagos aderem às paredes dos vasos sanguíneos, as atravessam e passam a residir nestas áreas, ficando em contato direto com as células endoteliais. O vírus lisa os macrófagos, escapa destas células e se liga a receptores das células endoteliais.

O vírus da língua azul possui duas proteínas de adesão, as proteínas estruturais do capsídeo (VP2 e VP5). Estas proteínas se ligam a glicosaminoglicanas das membranas celulares do hospedeiro e facilitam a adesão e a penetração do vírus nos macrófagos e, provavelmente, nas células endoteliais. Sistemicamente, a adesão de

macrófagos infectados por vírus às células endoteliais é provavelmente facilitada por moléculas da cascata de adesão leucocitária (Cap. 3). O vírus presente em monócitos/macrófagos infectados que aderem às células endoteliais escapa (via lise celular) destas células fagocíticas e infecta esta última população celular, provocando lesão e morte endotelial (necrose vasculite). Dependendo da gravidade da lesão endotelial, a vasculite pode ser seguida por hemorragia e edema (maior permeabilidade vascular), acometendo o pulmão; a trombose vascular provoca ulcerações na mucosa oral, infarto tecidual e CID, que mata o animal acometido.

Gastroenterite Transmissível (Coronavírus, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na gastroenterite transmissível é a disfunção e morte das células epiteliais (enterócitos dos vilos) que recobrem as extremidades e as laterais dos vilos intestinais (Fig. 4-39, *A*). Dentre as lesões macroscópicas, são observados congestão e adelgaçamento da parede do intestino delgado e encurtamento (atrofia) dos vilos (Fig. 4-39, *B;* Figs. 7-148, 7-149 e 7-150). Os leitões entram em contato com o vírus presente nas fezes, através do contato direto com suínos infectados. O vírus é ingerido e, por deglutição e peristaltismo, é carreado pela orofaringe, pelo esôfago e pelo estômago até o intestino delgado, onde é aprisionado na camada de muco. A camada de muco possui mucinas e glicoproteínas semelhantes que contêm ácido siálico. O envelope viral expressa a proteína S, que se liga ao ácido siálico da camada de muco, mas não se sabe como o vírus penetra a camada de muco e chega aos enterócitos. Quando em contato com a membrana celular, a proteína S também se liga a um receptor glicoproteico, a aminopeptidase N, que é expresso nas superfícies apicais dos enterócitos dos vilos. Esta interação facilita a adesão e a entrada do vírus nos enterócitos dos vilos, onde o vírus se replica. O vírus, então, lisa os enterócitos dos vilos e escapa para o lúmen do intestino delgado, sendo eliminado nas fezes. Os enterócitos danificados e mortos são removidos, resultando em colapso (atrofia) dos vilos. As membranas basais não são danificadas, e os enterócitos da cripta se dividem e migram até os vilos desnudos, para recobrir as membranas basais expostas. Logo no início do processo de reparação, estas células migratórias são similares a células escamosas achatadas, distentendo-se sobre a membrana basal. Conforme as células aumentam em densidade e maturidade, elas ganham novamente uma morfologia mais colunar. Além disso, a perda de enterócitos permite que as endotoxinas e outras moléculas possivelmente tóxicas presentes no lúmen intestinal acessem, por difusão, os capilares e vasos linfáticos da lâmina própria dos vilos; a absorção destas substâncias provoca efeitos cardiovasculares e hemodinâmicos sistêmicos. A diarreia osmótica por má absorção também ocorre devido à perda das células epiteliais intestinais e à digestão incompleta de carboidratos (pela hidrólise prejudicada) e

outras moléculas. Isto provoca a fermentação bacteriana de substratos como glicose e uma diarreia osmótica.

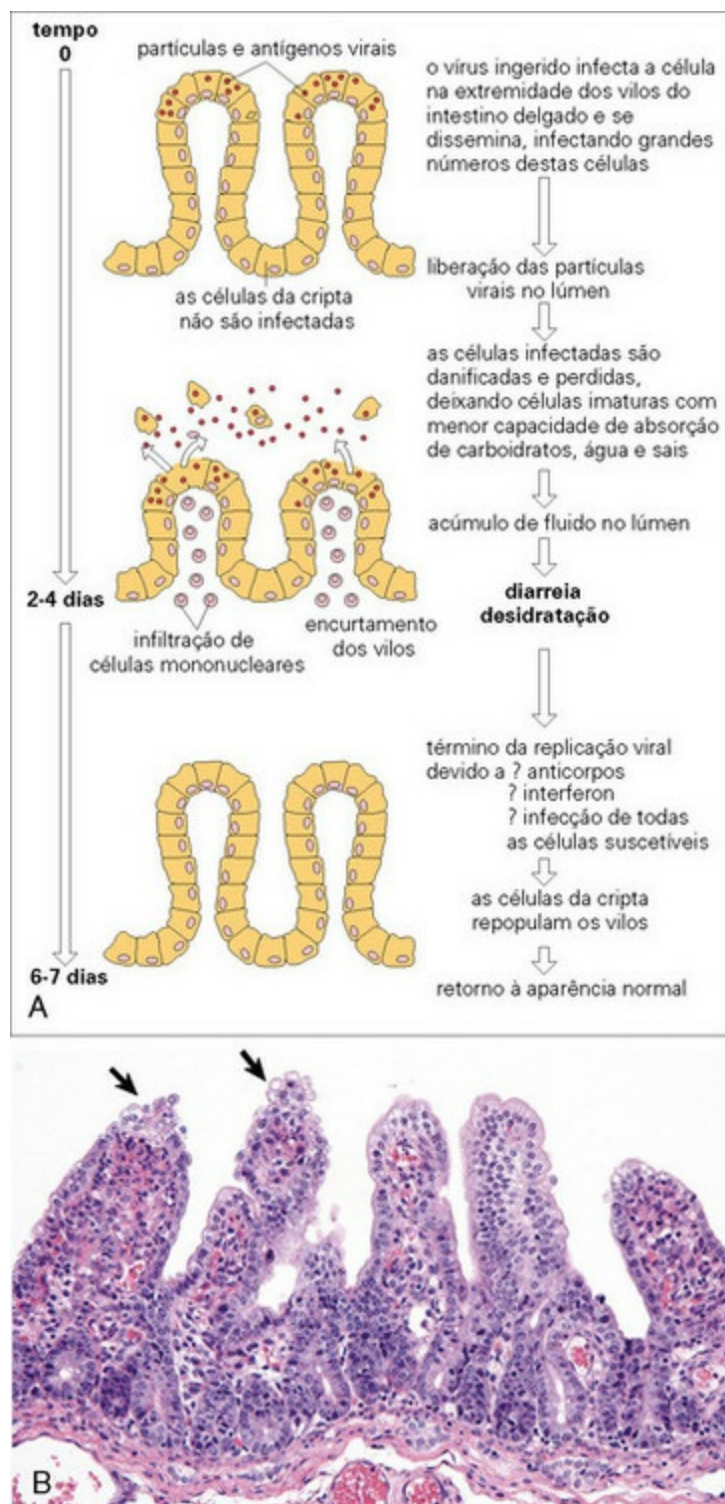



Fig. 4-39 Mecanismo das infecções virais que têm como alvo os vilos de absorção dos enterócitos. **A,** O vírus da gastroenterite transmissível e o rotavírus usam mecanismos similares para infectar os enterócitos dos vilos e causar doença. **B,** Intestino delgado, atrofia de vilos. Após a perda dos enterócitos das extremidades *(setas),* os vilos se contraem, reduzindo a área superficial a ser reepitelializada. Note que o epitélio da cripta apresenta hiperplasia e numerosas mitoses, e que os vilos são recobertos por um epitélio menos especializado, geralmente cuboide baixo. Os vilos da lâmina própria são infiltrados por células inflamatórias agudas. Coloração H&E.

(***A*** *de Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiologiy, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.* ***B*** *cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Enterite por Rotavírus (Rotavírus, Vírus de RNA não Envelopado)

O mecanismo de lesão, a patogênese e os sinais clínicos da enterite por rotavírus são similares àqueles observados na gastroenterite transmissível, mas a patogenicidade (*i.e.*, os fatores de virulência) do rotavírus é muito menos grave (Fig. 4-39). As proteínas de adesão do capsídeo viral, VP4 e VP7, parecem participar da adesão e da entrada do vírus nos enterócitos dos vilos, por meio de um processo de múltiplos estágios, mediado por receptores, de ligação às proteínas das membranas celulares do hospedeiro, como os ácidos siálicos, as integrinas, as proteínas de choque séptico e os gangliosídeos localizados nas superfícies apicais. A replicação do rotavírus nos enterócitos dos vilos resulta na produção de NSP4, uma enterotoxina que (1) induz diarreia secretória, (2) estimula o sistema nervoso entérico e provoca hipermotilidade intestinal, e (3) aumenta a concentração intracelular de cálcio, alterando o sistema citoesquelético e as junções ocludentes, elevando a permeabilidade da mucosa. A NSP4 parece causar disfunção dos sistemas de modulação da movimentação de água e eletrólitos da membrana celular, tais como da secreção de cálcio dependente de cloreto, das proteínas de transporte de sódio e glicose, das dissacaridases das bordas em escova e dos reflexos secretórios dependentes de cálcio.

Ectima Contagioso (Afta Bucal, Dermatite Pustular: Parapoxvírus; Vírus de DNA Envelopado)

Os mecanismos de lesão no ectima contagioso são (1) a disfunção e morte das células epiteliais escamosas da mucosa oral e/ou da pele por replicação viral e citólise e (2) a exuberante hiperplasia (proliferação) das células epiteliais escamosas da mucosa oral e/ou da pele, devido à modulação das atividades de regulação do ciclo de divisão celular por fatores de virulência expressos no genoma viral. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas (1) máculas, pápulas, vesículas, pústulas, crostas e cicatrizes, e em casos de lesão extensa, vesículas e pústulas; (2) respostas de reparo, com proliferação de células epiteliais escamosas da mucosa, que adquirem aspecto espessado e similar ao do tecido de granulação da mucosa afetada (Figs. 7-8 e 17-48). As lesões são mais facilmente observadas nas áreas glabras (sem a presença de lã ou pelos), como a mufla (lábios e boca) e o úbere (tetos), mas também podem ocorrer na pele do períneo, da virilha, do prepúcio, do escroto, da axila e da vulva. Esta doença é uma zoonose.

Os ovinos e caprinos entram em contato com o vírus em fômites contaminados por fluidos de máculas, vesículas e pústulas rompidas e por meio de debris e crostas

cutâneas, através do contato direto com animais infectados. O vírus pode também ser disseminado por meio do contato mecânico com vestimentas, instrumentos e tesouras contaminadas. O vírus chega à camada de Malpighi da mucosa escamosa através de abrasões traumáticas, lacerações ou queimaduras e infecta as células de Langerhans (células dendríticas) e as células endoteliais capilares. A infecção de outras células de Langerhans ocorre durante a migração destas células pela hipoderme da camada de Malpighi. A infecção das células endoteliais pode ser facilitada pela migração das células dendríticas através da parede capilar. O vírus parece usar as proteínas F1L do envelope como molécula de adesão, ligando-se ao receptor de glicosaminoglicana de sulfato de heparina da superfície das células do hospedeiro. As células endoteliais são danificadas e lisadas (mortas) pelo vírus e a lesão é acompanhada por dilatação vascular, extravasamento de fluido (edema) e hiperemia ativa, o que provavelmente contribui para a formação das máculas, vesículas e pápulas. Respostas de reparação e regeneração participam do desenvolvimento das lesões proliferativas (hiperplasia) da mucosa escamosa e da pele. A hiperplasia é aparentemente provocada por (1) síntese do fator de crescimento endotelial vascular pelas células endoteliais capilares infectadas, (2) proliferação de novos capilares, por angiogênese, e (3) concomitante proliferação das células epiteliais da mucosa, similar à observada no tecido de granulação. O vírus também infecta as células do estrato basal (germinativo), que se regeneram (por divisão [mitose] ativa) durante a resposta de reparação da lesão da mucosa; no entanto, a relação entre a infecção destas células epiteliais e as respostas proliferativas não foi esclarecida.

Estomatite Papular Bovina (Parapoxvírus, Vírus de DNA Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão na estomatite papular bovina são similares àqueles observados no ectima contagioso. A doença ocorre primariamente em bovinos e também em ovinos e caprinos (Figs. 7-6 e 7-7).

Estomatite Vesicular (Vesiculovírus, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo da lesão na estomatite vesicular é a disfunção e morte celular, com edema intercelular (vesiculação) da mucosa e da pele, seguido pela ruptura das vesículas e subsequentemente erosão e ulceração. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas vesículas, erosões e ulcerações nas membranas mucosas e na pele da língua, da cavidade oral, das bandas coronárias do casco, da pele interdigital e dos tetos. A patogênese da doença não foi determinada a ponto de esclarecer a sequência cronológica dos eventos que causam as lesões. O vírus, um arbovírus, se dissemina a bovinos, equinos e suínos primariamente por mutucas e borrachudos, e raramente por instrumentos ou equipamentos. Os animais entram em contato com o vírus

através da picada destes insetos, que danifica vasos e capilares sanguíneos, resultando na deposição do vírus diretamente no plasma e/ou nos fluidos intersticiais (que também contêm plasma, dado o extravasamento pela picada) dos tecidos submucosos e subcutâneos (conjuntivos) vascularizados da MEC. Parece que as lesões vesiculares são próximas aos sítios de picadas de insetos, sugerindo que o vírus infecta localmente as células-alvo, sem se disseminar sistemicamente à mucosa ou à pele através do tráfego leucocitário ou da viremia. As células epiteliais escamosas da mucosa e da pele são as células-alvo primárias da infecção viral, mas as células de Langerhans (células dendríticas) e as do sistema mononuclear fagocitário não foram claramente identificadas como alvos. Além disso, é provável, mas não comprovado, que a migração local das células dendríticas e das células do sistema mononuclear fagocitário disseminem o vírus a outras células-alvo locais, como descrito a seguir. As lesões sugerem que as células epiteliais do estrato basal e/ou do estrato espinhoso devem ser alvos da infecção, da replicação e do escape do vírus (através da lise celular). A morte destas células resulta na formação de espaços intercelulares preenchidos por fluido, gerando vesículas. Os traumas provavelmente rompem as vesículas e provocam erosão/ulceração da mucosa ou da pele sobrejacente; no entanto, a inflamação aguda pode também participar deste processo. O vírus parece usar a glicoproteína G do envelope como proteína de adesão para se ligar às células-alvo do hospedeiro; no entanto, os receptores das células do hospedeiro não foram claramente identificados.

Doença Vesicular Suína (Enterovírus, Vírus de RNA não Envelopado)

O mecanismo de lesão na doença vesicular suína é a disfunção e morte celular que provoca edema intercelular (vesiculação), ruptura de vesículas e subsequentes erosão e ulceração da mucosa e da pele. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas vesículas, erosões e úlceras na mucosa e na pele do focinho, boca, língua, bandas coronárias do casco, interdígitos e tetos (Figs. 7-2 e 7-3). Os suínos entram em contato com vírus por meio de (1) contato com fluidos vesiculares infectados, (2) contato com vestimentas ou instrumentos contaminados ou (3) ingestão de subprodutos porcinos ou produtos cárneos. Parece que o vírus pode entrar no corpo através da inalação, ingestão ou contato com a pele lesionada.

Pela inalação ou ingestão, o vírus entra em contato com a mucosa oronasofaríngea, especialmente da tonsila. Não foi determinado se e como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa, os macrófagos da mucosa e/ou as células dendríticas. O papel das células epiteliais da mucosa na infecção não está claro. O vírus provavelmente infecta macrófagos da mucosa, linfócitos e/ou células dendríticas e se replica nestas células durante sua

migração pela camada de muco e pela mucosa, e então se dissemina pelo tráfego leucocitário para a submucosa, onde infecta os macrófagos teciduais, os linfócitos e as células dendríticas de linfonodos e agregados linfoides. Daqui, o vírus se dissemina pelos vasos linfáticos até os linfonodos regionais e infecta células similares, dissemina-se sistemicamente nestas células a outros sistemas de órgãos, incluindo a mucosa e a pele, através dos vasos linfáticos, do ducto torácico e do sistema vascular.

Através da ingestão, o vírus entra em contato com a mucosa do intestino delgado, especialmente das placas de Peyer. Embora este fenômeno não seja comprovado, é provável que o vírus infecte as células M, que o dissemina aos macrófagos teciduais, células dendríticas e outras células das placas de Peyer. Aqui, células similares são infectadas e, então, migram e disseminam o vírus através dos vasos linfáticos até os linfonodos regionais e, então, a outros sistemas de órgãos, incluindo a mucosa e a pele.

Por fim, foi sugerido que o vírus pode infectar as células de Langerhans (células dendríticas) ou outras células da camada de Malpighi em caso de trauma da pele das bandas coronárias dos cascos e da exposição das células epiteliais do estrato basal e/ou espinhoso. O vírus pode se replicar nestas células epiteliais escamosas e, provavelmente, também em células de Langerhans. Assim, estas células podem ser sítios de infecção local e, em seguida, os vírus se disseminam aos linfonodos regionais via vasos linfáticos e daí a outros sistemas de órgãos, incluindo a mucosa e a pele.

Independentemente da via usada no estabelecimento, manutenção e amplificação da infecção sistêmica, parece que o vírus pode infectar, danificar e lisar a mucosa epitelial escamosa e as células dendríticas da pele, formando vesículas. Os mecanismos envolvidos na formação de vesículas não foram identificados, mas podem ser similares àqueles usados nas infecções por poxvírus e na doença vesicular suína. Não se sabe se a disseminação se dá por viremia livre de células ou tráfego leucocitário; ambos os mecanismos foram demonstrados nas infecções enteroviróticas. O vírus parece usar as proteínas do capsídeo, VP1-4, como proteínas de adesão, ligando-se a receptores glicoproteicos, como ICAM, expressos na superfície das células do hospedeiro. Ao interagir com os receptores celulares, as proteínas do capsídeo viral sofrem alterações conformacionais que fundem o vírus à membrana celular e levam à internalização do vírus pela célula-alvo. A diversidade dos receptores de ICAM expressos por diversas membranas celulares do hospedeiro provavelmente determina a especificidade da célula-alvo. Além disso, os receptores de coxsackievírus e adenovírus, e de glicosaminoglicanas sulfatadas, como o sulfato de heparina, podem também ser usados como receptores pelas células do hospedeiro.

Exantema Vesicular dos Suínos (Calicivírus, Vírus de RNA não Envelopado)

A patogênese e os mecanismos de lesão no exantema vesicular dos suínos provavelmente são similares àqueles observados na doença vesicular suína. As proteínas do capsídeo usadas na adesão e ligação do vírus às células-alvo do hospedeiro e os receptores virais do hospedeiro não foram claramente identificados. As vesículas são mostradas nas Figuras 7-2 e 7-3.

Febre Aftosa (Aftovírus, Vírus de RNA não Envelopado)

A patogênese e os mecanismos de lesão na febre aftosa de bovinos e suínos (menos comumente em ovinos e caprinos) provavelmente são similares àqueles observados na doença vesicular suína e no exantema vesicular dos suínos. Em resumo, o vírus entra em contato com as células-alvo por inalação ou ingestão, estabelece uma infecção local na mucosa oronasofaríngea, especialmente da tonsila, e nas células linfoides, macrófagos e células dendríticas da submucosa, dissemina-se pelos vasos linfáticos até os linfonodos regionais, para manter e amplificar a infecção, e, então, se dissemina sistemicamente, infectando, replicando e lisando as células epiteliais do estrato esponjoso da mucosa e da pele, formando vesículas (Fig. 4-40). As proteínas do capsídeo usadas pelo vírus em sua adesão e ligação às células-alvo do hospedeiro parecem incluir VP1-4, usando as α-integrinas (Vβ1, Vβ3 e Vβ6) expressas pelas células do hospedeiro como receptores.

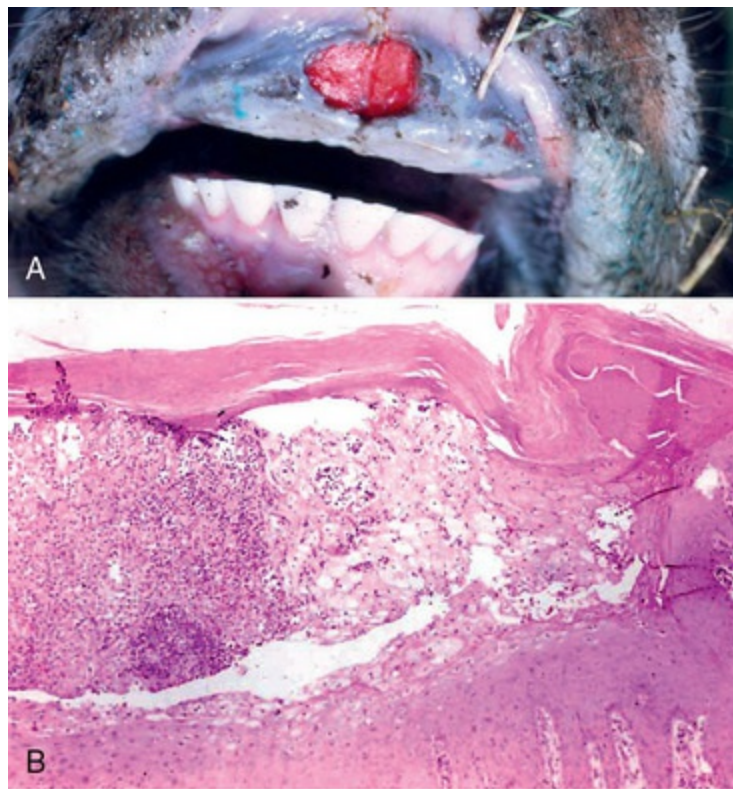



Fig. 4-40 Febre aftosa.

A, Boi. Note a úlcera na mucosa do coxim dental superior. Tais úlceras começam como vesículas preenchidas por fluido, que se rompem, geralmente por traumas à mastigação ou à preensão. As

vesículas e úlceras resultantes da ruptura podem ser observadas em todas as mucosas do corpo, incluindo o coxim dental, a língua, a gengiva, as bandas coronárias e os tetos. **B,** A mucosa apresenta um grande foco de uma vesícula prévia, que agora é parcialmente preenchida por edema, fibrina, *debris* celulares e células inflamatórias agudas, formando uma pústula. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M. Adsit, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. C. Brown, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Sistema Hepatobiliar e Pâncreas Exócrino

Hepatite Infecciosa Canina (Infecção pelo Adenovírus Canino, Adenovírus Canino Tipo 1, Vírus de DNA não Envelopado)

O mecanismo de lesão na hepatite infecciosa canina é morte (citólise) das células epiteliais do fígado e dos rins e das células endoteliais de todos os sistemas de órgãos. Dentre as lesões macroscópicas, são observados focos branco-acinzentados distribuídos de maneira aleatória (≈1 mm de diâmetro) de necrose miliar, assim como hiperemia mucosa e serosa e hemorragia e edema de múltiplos sistemas de órgãos, incluindo o fígado, os rins, os linfonodos, o timo, a serosa gástrica, o pâncreas e os tecidos subcutâneos (Fig. 8-74). O edema da parede da vesícula biliar é proeminente, provavelmente pela lesão das células endoteliais vasculares, que altera a permeabilidade. O aumento de volume das tonsilas, uma característica da doença, é provavelmente causado pela proliferação dos linfócitos, como parte da resposta imune inata e/ou adaptativa contra as células infectadas por vírus, por hiperplasia dos linfócitos não infectados em resposta aos mediadores inflamatórios ou recrutamento destas células de outros tecidos e órgãos linfoides.

Os cães entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos, como saliva, urina ou fezes. O vírus entra no organismo através de ingestão e provável inalação e é aprisionado na camada de muco das mucosas oral e faríngea, especialmente das tonsilas. Não se sabe se e como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa, os macrófagos da mucosa e/ou as células dendríticas. O vírus provavelmente infecta os e se replica nos macrófagos da mucosa e nas células dendríticas que migram pela camada de muco e pela mucosa. É, então, disseminado localmente por estas células, através do tráfego leucocitário, para a submucosa e a tonsila, onde infecta outros macrófagos teciduais, linfócitos e células dendríticas e, daí, se dissemina, pelos vasos linfáticos, aos linfonodos regionais e infecta células similares. A viremia livre de células foi também proposta como mecanismo de disseminação.

Parece também que o vírus pode ser deglutido e, através do peristaltismo, entra

em contato com as células M e as infecta, dissemina-se e infecta macrófagos, células dendríticas e linfócitos das placas de Peyer e, então, chega aos linfonodos mesentéricos regionais. Uma proteína do capsídeo viral denominada *proteína fibrosa* foi identificada e pode atuar como molécula de adesão, ligando-se aos receptores celulares do hospedeiro, como os receptores de coxsackievírus adenovírus ou receptores de integrinas.

Pela via inalatória ou digestiva de infecção e disseminação, o vírus chega aos linfonodos regionais e infecta células endoteliais e células epiteliais de muitos sistemas de órgãos, incluindo o fígado, os rins, o baço e os pulmões. A infecção, replicação e liberação dos vírus nestas células provocam sua lise e subsequente necrose. A adesão do vírus ou de macrófagos infectados às células endoteliais é provavelmente facilitada por moléculas da cascata de adesão leucocitária (Cap. 3). O vírus infecta e se replica em células endoteliais, provocando lesão e morte endoteliais (necrose-vasculite). Dependendo da gravidade da lesão endotelial, a vasculite pode ser seguida por hemorragia e edema (maior permeabilidade vascular) e CID. A infecção das células epiteliais do fígado e do rim é provavelmente facilitada por interações ligante-receptor, embora estas não tenham sido claramente identificadas. A infecção e morte de linfócitos nos tecidos linfoides e, provavelmente, na medula óssea, podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de leucopenia logo no início da doença.

Doença de Wesselsbron (Flavivírus, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na doença de Wesselsbron é a destruição e morte dos hepatócitos de ovinos, bovinos e caprinos (ruminantes) jovens. Dentre as lesões macroscópicas, são observados aumento de volume do fígado, que assume coloração amarela a laranja-amarronzada (hepatomegalia), e focos branco-acinzentados, distribuídos de maneira aleatória ($\approx$1 mm de diâmetro), de necrose miliar dos hepatócitos. Os ruminantes entram em contato com este arbovírus por meio de picadas de mosquitos infectados; os herbívoros domésticos são, provavelmente, reservatórios animais do patógeno. Variações sazonais de temperatura e precipitação influenciam a densidade populacional dos mosquitos e, assim, a ocorrência da doença. Os vírus podem entrar no sistema circulatório através da penetração direta do vaso sanguíneo pela picada, com infecção dos monócitos. O microrganismo pode também ser depositado nos tecidos vascularizados (conjuntivos) da MEC, chegando ao sangue e aos fluidos cutâneos assim como às células de Langerhans (células dendríticas) e aos macrófagos teciduais.

Independentemente da via, os monócitos, macrófagos e/ou células dendríticas infectados disseminam os vírus pelos vasos linfáticos, até os linfonodos regionais,

onde células similares são infectadas. Estas células, então, disseminam sistemicamente o vírus, por meio dos vasos linfáticos e do ducto torácico ou das vênulas pós-capilares, para o sistema vascular e outros tecidos linfoides, como o baço, e outros sistemas de órgãos, como o fígado; neste exemplo, os hepatócitos e as células de Kupffer (parte do sistema mononuclear fagocitário) são as células-alvo. A hipertrofia e a hiperplasia das células de Kupffer são experimentalmente relatadas; no entanto, seu papel na patogênese da doença de Wesselsbron não foi determinado. Os vírus podem também se disseminar pela viremia livre de células. Embora ainda não confirmado, as glicoproteínas do envelope viral provavelmente atuam como proteínas de adesão para receptores expressos em populações específicas de células-alvo do hospedeiro, o que provavelmente determina o tropismo celular do patógeno.

Febre do Vale do Rift (Flebovírus, Vírus de RNA Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão na febre do Vale do Rift são similares àqueles observados na doença de Wesselsbron.

Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura

Rinotraqueíte Infecciosa Bovina (Herpesvírus Bovino, Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA Envelopado)

O herpesvírus bovino tem como alvos as células do sistema respiratório, mas também pode infectar células do sistema nervoso. O mecanismo de lesão na rinotraqueíte infecciosa bovina é a morte das células epiteliais não ciliadas e ciliadas (aparelho mucociliar) das mucosas oral, nasal, faríngea e respiratória (Fig. 4-41). Dentre as lesões macroscópicas, são observados hiperemia ativa, hemorragia, edema e necrose, provocando grandes áreas de erosões e úlceras mucosas, frequentemente recobertas por membrana fibrinosa (Figs. 9-14 e 9-18).

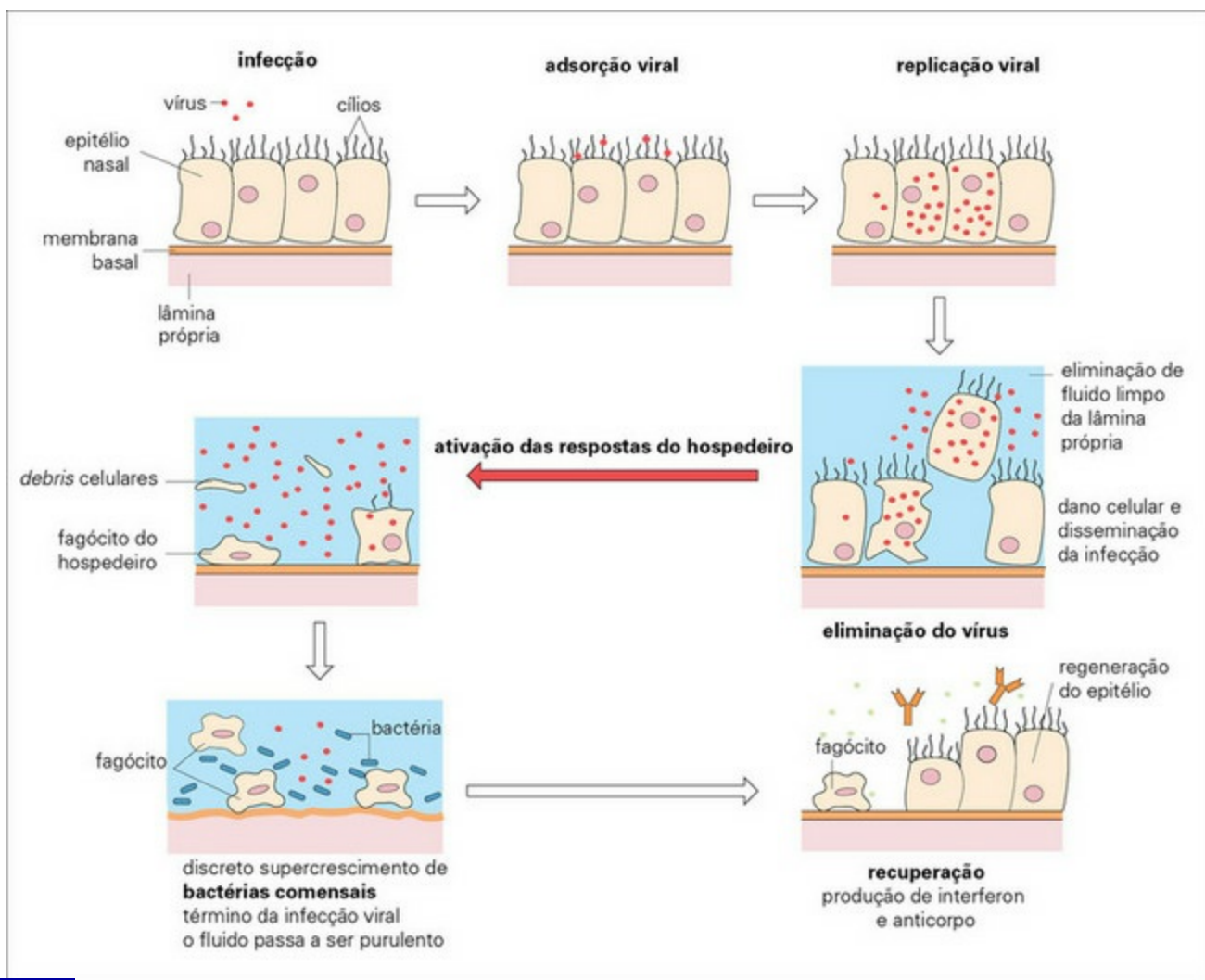



Fig. 4-41 Mecanismo das infecções mucosas provocadas pelo vírus da rinotraqueíte. Para simplificação, o epitélio é representado como a espessura de uma célula apenas.

(De Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby).

Os bovinos entram em contato com o herpesvírus bovino em fômites de fluidos corpóreos contaminados com vírus, por meio do contato direto com animais infectados por vírus. O vírus pode ser inalado ou ingerido e depositado e aprisionado na camada de muco das mucosas oral, nasal e faríngea. O vírus pode também ser inalado, depositado e aprisionado na camada de muco da mucosa do componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial. Além disso, o vírus pode ser depositado na conjuntiva. Não se sabe se e como o vírus penetra a camada de muco da mucosa para acessar as células epiteliais ou se os macrófagos de mucosa e/ou células dendríticas carreiam o patógeno até as membranas das células-alvo epiteliais. As glicoproteínas B, C e D do envelope viral são usadas na adesão e entrada do vírus em diversas células-alvo do hospedeiro, por meio de uma gama de receptores de glicosaminoglicana, como o mediador de entrada do herpesvírus A, as nectinas-1 e 2 (proteínas de entrada do herpesvírus C e B) e o 3-*O*-sulfatado sulfato de heparina, mais comumente expressos por células epiteliais da mucosa e também

pelas terminações nervosas sensoriais que inervam a mucosa. Estes receptores são expressos em um padrão polarizado, sendo encontrados apenas nas superfícies apicais e laterais das células epiteliais da mucosa, acima dos complexos juncionais; portanto, a inalação do vírus dá ótimas oportunidades de interações com os receptores adequados. O vírus entra em células epiteliais ciliadas e não ciliadas da mucosa, completa seu ciclo de replicação nestas células e as mata por citólise, liberando a progênie viral no ambiente.

O herpesvírus bovino pode também acessar as terminações nervosas sensoriais na mucosa respiratória. O vírus infecta, replica-se e se dissemina no nervo trigêmeo e nos nervos olfatórios, via transporte retrógrado por axônios, e atinge, por este mecanismo, outros neurônios no SNC. Os neurônios são reservatórios, em que a infecção viral é latente. Além disso, uma vez que os neurônios não expressam moléculas de MHC de classe II e têm baixas concentrações de moléculas de MHC de classe I, é menos provável, mesmo quando infectadas por vírus, que estas células sejam reconhecidas por linfócitos T citotóxicos e *helper*, macrófagos e células residentes da micróglia. Durante a latência, os genomas virais ficam no núcleo dos neurônios infectados, mas não há síntese de proteínas virais (antígenos). Com a ativação, o vírus reestabelece seu ciclo de replicação e, por meio dos mecanismos de transporte axonal, volta às terminações nervosas das membranas mucosas, é liberado e pode infectar as células epiteliais adjacentes da mucosa e transmitir a doença. O herpesvírus bovino produz proteínas que (1) interrompem a síntese de interferon, (2) bloqueiam o reconhecimento das células infectadas pelos vírus por linfócitos T citotóxicos e (3) bloqueiam o *guiamento orientado* de linfócitos T pelas células infectadas por vírus. O vírus pode também infectar linfócitos T *helper*, induzindo altos níveis de apoptose nesta população celular, o que leva à supressão da resposta imune adaptativa. É provável que a combinação destes mecanismos imunossupressores e a destruição do aparelho mucociliar pela morte das células epiteliais ciliadas infectadas por vírus tornem os animais acometidos mais suscetíveis a muitas doenças bacterianas secundárias do sistema respiratório, como a pasteurelose ou mannheimiose, que são observadas após surtos de rinotraqueíte infecciosa bovina.

Rinopneumonite Viral Equina (Herpesvírus Equino, Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão da rinopneumonite viral equina são similares àqueles observados na rinotraqueíte infecciosa bovina.

Rinotraqueíte Viral Felina (Herpesvírus Felino, Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA Envelopado)

A rinotraqueíte viral felina e as infecções pelo calicivírus felino frequentemente ocorrem ao mesmo tempo, sendo assim chamadas de *complexo respiratório felino.* A patogênese e o mecanismo de lesão da rinotraqueíte viral felina são similares àqueles observados na rinotraqueíte infecciosa bovina e na rinopneumonite viral equina. Além disso, o vírus também infecta macrófagos de mucosa e infecta células similares dos linfonodos regionais e, então, por tráfego leucocitário ou viremia livre de células, infecta ossos, olhos e pulmões, resultando em morte dos osteoblastos e osteócitos das conchas, necrose das células epiteliais da conjuntiva e da córnea e necrose dos macrófagos alveolares, respectivamente. A glicoproteína G do envelope viral adere e se liga aos receptores de quimiocinas das células-alvo do hospedeiro.

Calicivírus Felino (Calicivírus, Vírus de RNA não Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão da infecção pelo calicivírus felino são similares àqueles observados na rinotraqueíte viral felina, na rinotraqueíte infecciosa bovina e na rinopneumonite viral equina. Embora o mecanismo da lesão provavelmente seja a necrose e morte celular, estudos experimentais sugeriram que a síntese de caspases pode ser induzida nas células infectadas por vírus, resultando em sua apoptose. O vírus infecta e se replica nas células epiteliais da mucosa e, provavelmente, nos macrófagos de mucosa e, então, se dissemina pelos vasos linfáticos até os linfonodos regionais via tráfego leucocitário (ou viremia livre de células) para infectar outros linfócitos e macrófagos. Estas células, então, disseminam vírus sistemicamente, que infecta macrófagos sinoviais e alveolares, provocando sinovite e, provavelmente, pneumonia intersticial, respectivamente. É possível que as interações ligante-receptor estejam envolvidas no tropismo para tipos celulares específicos. Não está claro se a pneumonia intersticial (1) é causada por infecção direta das células epiteliais da mucosa e de macrófagos alveolares da mucosa de condução e do componente de troca de O_2-CO_2 do sistema respiratório, por inalação e infecção das membranas apicais destas células, (2) é resultante do tráfego leucocitário dos linfócitos, macrófagos e monócitos infectados por vírus até o pulmão, após a infecção e amplificação da doença em linfonodos regionais e sistêmicos e órgãos linfoides ou (3) é atribuível à combinação de ambos os mecanismos.

Recentemente, a síndrome denominada *infecção sistêmica virulenta pelo calicivírus felino* foi reconhecida. Além do tropismo por células epiteliais, esta cepa virulenta adquiriu tropismo para as células endoteliais. Esta síndrome provoca lesão vascular sistêmica, microtrombose, CID e morte, que podem ser atribuídas à falência múltipla de órgãos. Esta alteração da patogenicidade viral provavelmente se deve à recombinação de genes do capsídeo viral, aumentado os fatores de virulência que modulam a adesão e a entrada, e talvez a replicação, nas células endoteliais. Além

disso, outro fator de virulência parece contribuir para o desenvolvimento de uma exuberante resposta mediada por citocinas das células do hospedeiro, que é um mecanismo de defesa contra células endoteliais e epiteliais infectadas por vírus. Assim, as lesões vasculares podem, em parte, ser imunomediadas.

Influenza Equina (Ortomixovírus, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na influenza equina é a morte das células epiteliais das mucosas oral, nasal, faríngea e respiratória. Dentre as lesões macroscópicas, são observados hiperemia ativa, hemorragia, edema e necrose, provocando erosões e úlceras mucosas, frequentemente recobertas por uma membrana fibrinosa.

Os equinos entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos contaminados, por meio do contato direto com animais infectados por vírus. O vírus é inalado, depositado e aprisionado na camada de muco da mucosa da cavidade nasal e da cavidade faríngea e do componente de condução do sistema respiratório, através da turbulência centrífuga e inercial. O vírus deve penetrar a camada de muco para acessar as células epiteliais ciliadas (aparelho mucociliar); no entanto, o muco contém receptores glicoproteicos que se ligam ao vírus e impedem sua adesão a estas células. Este mecanismo de defesa permite a remoção do vírus pelo aparelho mucociliar e a fagocitose e morte por macrófagos da mucosa. Para compensar este mecanismo de defesa, o vírus expressa a neuraminidase viral, que destrói os receptores que mimetizam os receptores glicoproteicos virais no muco. No entanto, não foi determinado como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa. Quando o vírus entra em contato com estas células, a hemaglutinina e a neuraminidase do envelope viral se ligam a receptores das membranas celulares do hospedeiro, compostos por sialo-oligossacarídeos. Tal interação ligante-receptor permite a adesão e a entrada do vírus nas células epiteliais ciliadas. A estrutura geral dos receptores de sialo-oligossacarídeo, em parte, determina a especificidade celular e interespecífica. A princípio, antes que a morte celular afete a função, o aparelho mucociliar dissemina o vírus a outras células-alvo. Este mecanismo de disseminação passa a ser menos eficaz quando o vírus mata as células epiteliais ciliadas e não ciliadas da mucosa e a continuidade fisiológica do aparelho mucociliar é destruída. Parece também que o vírus pode se disseminar pelos vasos linfáticos até os linfonodos regionais via viremia livre de células ou tráfego leucocitário e infectar linfócitos e macrófagos. É provável que a morte das células linfoides (imunossupressão) e das células epiteliais ciliadas e a destruição do aparelho mucociliar tornem os equinos mais suscetíveis a doenças bacterianas secundárias do sistema respiratório. O desvio antigênico, que cria vírus antigenicamente heterólogos, é comumente observado no vírus da influenza, permitindo o escape da

imunidade vacinal. Recentemente, um vírus bastante similar ao vírus da influenza equina causou surtos de grave doença respiratória em galgos de corrida e English foxhounds. Experimentalmente, foi mostrado que o epitélio respiratório canino e equino expressa sialo-oligossacarídeos semelhantes. Este achado sugere que os receptores reconhecidos pelo vírus da influenza equina são expressos por células epiteliais do sistema respiratório de cães; ainda assim, é possível que existam sutis diferenças na especificidade destes receptores.

Influenza Bovina (Ortomixovírus, Vírus de RNA Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão na influenza bovina são similares àqueles observados na influenza equina.

Influenza Suína (Ortomixovírus, Vírus de RNA Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão na influenza suína são similares àqueles observados na influenza equina.

Influenza Canina (Ortomixovírus, Vírus de RNA Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão na influenza canina são similares àqueles observados na influenza equina.

Síndrome Reprodutiva e Respiratória dos Suínos (Doença Misteriosa dos Suínos; Vírus da PRRS; Arterivírus; Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos (PRRS) é a morte de todas as populações celulares do pulmão e dos linfonodos regionais associados, secundária à inflamação aguda (pneumonia intersticial) e a seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas consistência firme (consolidação) e coloração vermelho-amarronzada a bege de lobos pulmonares aleatórios, além de edema dos septos. Os linfonodos, especialmente aqueles que drenam os pulmões, apresentam aumento de volume, consistência firme e edema, e sua superfície de corte é bege-esbranquiçada e protruída. Estas lesões podem, em parte, ser atribuídas à infecção secundária por bactérias como a *Pasteurella multocida.*

A PRRS ocorre em dois estágios sequenciais: um estágio agudo e um estágio de persistência. No estágio agudo, os suínos entram em contato com vírus em fômites de fluidos corpóreos, por meio do contato direto com suínos infectados. O vírus é inalado, depositado e aprisionado na camada de muco da mucosa de condução e do componente de troca de O_2-CO_2 do sistema respiratório pela turbulência centrífuga e inercial. Macrófagos alveolares provavelmente fagocitam o vírus na camada de muco

e, então, o disseminam ao BALT e a macrófagos teciduais dos septos alveolares, aos pneumócitos do alvéolo e às células epiteliais dos bronquíolos via tráfego leucocitário. Neste ponto, há infecção e replicação viral e desenvolvimento de inflamação aguda (pneumonia intersticial aguda e alveolite). Nesse contexto, o vírus parece ser capaz de escapar da morte mediada por estas células. Os possíveis mecanismos deste escape são discutidos a seguir. Ao mesmo tempo, macrófagos infectados por vírus migram pelos vasos linfáticos até os linfonodos regionais (traqueobrônquicos) e há infecção de macrófagos e linfócitos. Foi também sugerido, mas não comprovado, que as células dendríticas suínas podem ser infectadas e disseminar o vírus. A infecção provoca hipertrofia e hiperplasia destas células, o que leva ao aumento de volume dos linfonodos, à produção de citocinas pró-inflamatórias (resultando em morte celular, inflamação aguda e edema) e ao início do desenvolvimento da resposta imune adaptativa. A disseminação a outros sistemas de órgãos (possivelmente ao sistema reprodutivo) ocorre neste estágio, mas não está claro se tal disseminação se dá por viremia livre de células ou por meio de macrófagos (sendo que este último mecanismo é o mais provável). Nestes sistemas de órgãos, é também provável que o vírus infecte as células do sistema mononuclear fagocitário.

No estágio de persistência, o vírus, via tráfego leucocitário, forma reservatórios em tecidos como a tonsila, o baço, os linfonodos e o pulmão e em células do sistema mononuclear fagocitário, como os macrófagos alveolares. É provável que, em parte, a infecção das células do sistema mononuclear fagocitário seja determinada por interações ligante-receptor e relacionada à presença de sialoadesina, um receptor glicoproteico específico de macrófagos, expresso por células da linhagem monocítica-macrofágica, assim como o receptor *scavenger* CD163 e os receptores de heparan sulfato. Como um vírus envelopado, o vírus da PRRS escapa das células sem matá-las, mas os macrófagos alveolares infectados liberam citocinas pró-inflamatórias, provocando inflamação aguda e recrutamento de outras células inflamatórias, com subsequente morte celular atribuída aos mediadores e enzimas de degradação da resposta inflamatória. Em decorrência disso, os alvéolos são preenchidos por neutrófilos, *debris* necróticos de células mortas pelas ações de degradação das enzimas inflamatórias e edema. A inflamação aguda pode também provocar discretas lesões no aparelho mucociliar, aumentando as oportunidades de desenvolvimento de infecções pulmonares bacterianas.

Parece que o vírus da PRRS, em um processo possivelmente mediado por nucleoproteínas do capsídeo, exerce atividades supressoras e estimuladoras sobre as células que infecta no sistema imune. Por um lado, o vírus é capaz de alterar as funções do sistema imunológico inato e adaptativo, especificamente das células do

sistema mononuclear fagocitário, por supressão da capacidade destas células de (1) matar as células infectadas por vírus, (2) fagocitar e matar estas células e apresentar seus antígenos às células efetoras, (3) estimular outras células efetoras e (4) secretar citocinas como IFN-α e TNF-α, que são necessárias à implementação da resposta imunológica eficaz. Por outro lado, durante a fase aguda da infecção, o vírus é capaz de estimular as células infectadas de modo a aumentar, significativamente, sua produção de IL-10. Esta citocina é imunossupressora e interage com uma ampla gama de células do sistema imunológico, incluindo as células do sistema mononuclear fagocitário e os linfócitos, resultando em inibição da imunidade inata e adaptativa, principalmente da resposta imunológica mediada por células.

Traqueobronquite Infecciosa Canina (Vírus da Parainfluenza Canina, Vírus de RNA Envelopado)

A traqueobronquite infecciosa canina é um exemplo de doença em que há lesão primária provocada pelo vírus da parainfluenza canina e aumento secundário da suscetibilidade à infecção por *Bordetella bronchiseptica* (ou outras bactérias). Outros vírus (como o adenovírus canino tipo 2, o coronavírus respiratório canino, o reovírus, o herpesvírus canino e o vírus da cinomose canina) e bactérias (*Mycoplasma* spp., *Streptococcus zooepidemicus)* foram implicados na traqueobronquite infecciosa canina e, assim, esta patogênese multifatorial é denominada *complexo respiratório infeccioso canino.* O mecanismo de lesão é a disfunção e morte das células epiteliais ciliadas do aparelho mucociliar, primariamente induzidas por citólise e, secundariamente, pela inflamação aguda (bronquite/bronquiolite) e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas hiperemia ativa e granularidade (necrose) da mucosa respiratória e concomitante inflamação da mucosa e da submucosa (Fig. 9-88).

Os cães entram em contato com o vírus da parainfluenza em fômites de fluidos oronasofaríngeos, por meio do contato direto com cães infectados. O vírus é inalado, depositado e aprisionado na camada de muco da mucosa do componente de condução do sistema respiratório, através da turbulência centrífuga e inercial, mas não se sabe se e como o vírus penetra tal camada para acessar as células epiteliais ou se este processo conta com a participação de macrófagos de mucosa e/ou células dendríticas. O vírus infecta e se replica em todas as células epiteliais; no entanto, as células ciliadas da mucosa são as células-alvo primárias. Parece que o vírus adere a estas células e as invade por meio de glicoproteínas virais de adesão (glicoproteínas HN e F), que se ligam aos receptores de ácido siálico das membranas celulares do hospedeiro. Em caso de disfunção do aparelho mucociliar, suas células são mais suscetíveis à infecção secundária por bactérias, especialmente *Bordetella*

bronchiseptica. Esta bactéria é inalada, depositada e aprisionada na camada de muco da mucosa do componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial. A bactéria coloniza o epitélio ciliado usando adesinas fímbrias e não fímbrias, como a hemaglutinina filamentosa e a pertactina. Não foi determinado se e como a bactéria penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais ou se há participação de macrófagos de mucosa e/ou células dendríticas neste processo. Após a colonização das células ciliadas, a *Bordetella bronchiseptica* libera exotoxinas, como a adenilato ciclase hemolisina e a toxina dermonecrótica, e endotoxinas, que danificam ainda mais o aparelho mucociliar, permitindo a colonização da mucosa destes novos sítios. Este dano provoca uma resposta inflamatória aguda que também lesiona a mucosa. As toxinas podem também interromper a fagocitose e/ou a morte de bactérias por macrófagos alveolares e neutrófilos e suprimir as respostas imunológicas celulares e humorais. A *Bordetella bronchiseptica* pode também invadir as células epiteliais, evadir os mecanismos imunológicos de defesa e estabelecer uma infecção persistente.

Pneumonia Progressiva Ovina (Maedi; Vírus Maedi-Visna [Lentivírus Ovino] ; Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na pneumonia progressiva ovina é a disfunção e morte das células do sistema respiratório pela infecção viral e a inflamação intersticial granulomatosa ativa crônica e seus mediadores e enzimas de degradação. O lentivírus ovino infecta, de forma persistente, as células precursoras de monócitos, monócitos sistêmicos e alveolares e macrófagos teciduais. Dentre as lesões macroscópicas, observa-se aumento de volume dos lobos pulmonares, que são densos, elásticos e uniformemente acometidos e apresentam coloração cinza-amarelada a cinza-azulada (Figs. 9-61 e 9-79). A superfície de corte apresenta protrusão e elasticidade, mas não edema ou exsudação, podendo haver excesso de muco nas vias aéreas.

Ovinos provavelmente entram em contato com o vírus em fômites de fluidos respiratórios, por meio do contato direto com animais infectados. No fluido, o vírus pode ser livre ou estar contido em macrófagos. No entanto, qualquer condição que facilite a transferência mecânica do sangue infectado para o sistema circulatório ou a mucosa de animais não infectados pode também disseminar o vírus. O patógeno é inalado, depositado e aprisionado na camada de muco da mucosa do componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial. O vírus livre é provavelmente fagocitado por macrófagos alveolares da camada de muco, enquanto os macrófagos infectados por vírus provavelmente o liberam e/ou morrem (ou são mortos) e aí o liberam no muco e na mucosa; migram para os tecidos linfoides locais (BALT) e liberam o vírus e/ou morrem (ou são mortos) e o liberam; ou

são mortos por células do sistema imunológico na mucosa e liberam o vírus, que é fagocitado por macrófagos alveolares. Os macrófagos alveolares infectados por vírus migram para os tecidos linfoides locais (BALT) e, então, via tráfego leucocitário, disseminam o patógeno para os linfonodos regionais, onde outros macrófagos são infectados. Estas células, então, disseminam o vírus, via tráfego leucocitário, às células precursoras imaturas de monócitos (monoblastos ou pró-monócitos) da medula óssea (e provavelmente a células similares do baço e dos linfonodos), onde pequenos números de células precursoras infectadas atuam como reservatórios biológicos para a distribuição (via sistema circulatório e sistema linfático) de monócitos infectados por vírus no sangue. O vírus provavelmente utiliza glicoproteínas do envelope em sua adesão, ligação e fusão aos macrófagos alveolares e outras células-alvo que expressam os receptores A ou B do lentivírus de pequenos ruminantes ou algum outro receptor de membrana. Todas as células infectadas por vírus são permanentemente infectadas (infecção persistente), já que o vírus insere seu genoma no DNA cromossômico das células do hospedeiro.

A capacidade de replicação viral na célula é diretamente relacionada à maturidade da célula permanentemente infectada. Na medula óssea, o vírus é integrado a precursores de monócitos (monoblastos ou pró-monócitos) e persistentemente infecta um diminuto número destas células. O patógeno não é capaz de se replicar nestas células, que se diferenciam em monócitos, migram para os tecidos e sistemas de órgãos que utilizam os serviços do sistema mononuclear fagocitário, e, então, se diferenciam em macrófagos. Os monócitos infectados do sangue periférico não produzem vírus. Quando monócitos maduros infectados se diferenciam em macrófagos nos tecidos, o vírus é capaz de se replicar nestas células e expressa proteínas virais e quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, provocando inflamação. Estes macrófagos podem, então, infectar e ativar outros macrófagos teciduais suscetíveis e diferenciados, como os macrófagos alveolares, e tal interação inicia e mantém o processo inflamatório granulomatoso ativo crônico. A vida média dos macrófagos teciduais varia de 6 a 16 dias. Assim, a vida média dos macrófagos teciduais maduros infectados capazes de manter a infecção é reduzida, já que inclui o tempo de integração do genoma, da replicação e da montagem do vírus. Com a morte dos macrófagos teciduais infectados, há evolução do processo cíclico, e monócitos infectados originários da medula óssea infectam novos macrófagos teciduais, que se replicam localmente ou são diferenciados a partir de monócitos não infectados. Tal processo, frequentemente característico das doenças induzidas por lentivírus, combinado à variação genética, é usado para manter e aumentar a gravidade da pneumonia intersticial. Os monócitos infectados trafegam por todos os tecidos e sistemas de órgãos do corpo; no entanto, a inflamação ativa crônica é apenas

observada em determinados tecidos. Parece que a seletividade e a especificidade a pulmão, cérebro, glândula mamária e sinóvia ocorrem em tecidos onde os macrófagos são permissivos à integração genômica. As células de Kupffer do fígado não são permissivas e não permitem a transcrição do RNA viral; assim, não há desenvolvimento de lesões hepáticas. Com base neste mecanismo, o Maedi-visna deve ocorrer nos mesmos ovinos e ao mesmo tempo; no entanto, isto não é comum. O mecanismo deste resultado é desconhecido.

A pneumonia intersticial é causada por macrófagos alveolares infectados por vírus que expressam altas concentrações da quimiocina pró-inflamatória IL-8, que recruta células inflamatórias (não infectadas) no pulmão. Estes linfócitos, plasmócitos, macrófagos e neutrófilos recrutados e não infectados produzem outras citocinas pró-inflamatórias capazes de manter a inflamação e propagar a pneumonia intersticial. Assim, um pequeno número de macrófagos alveolares infectados por vírus, que respondem a estas moléculas por meio de receptores específicos, utiliza uma cascata de sistemas de mensageiros de membrana, do citoplasma e nuclear para controlar e manter a grande resposta inflamatória. Além disso, vários estudos sugerem que as lesões da pneumonia progressiva ovina são, em parte, imunomediadas, e que linfócitos T citotóxicos podem ser importantes células efetoras. Os macrófagos infectados por vírus apresentam antígenos virais aos linfócitos T, e tais células, ativadas pela liberação de citocinas, provocam a diferenciação de monócitos em macrófagos e o recrutamento de outras células inflamatórias. Os mecanismos de defesa do hospedeiro não são capazes de eliminar a infecção viral, já que (1) o genoma viral passa a ser parte do genoma celular; (2) a infecção viral das células do sistema mononuclear fagocitário altera o funcionamento destas células, fazendo com que a resposta imune adaptativa seja ineficaz (Cap. 3); e (3) o vírus parental pode modificar sua progênie por meio de ciclos repetidos de recombinação genética (variação genética), de modo que os novos vírus são capazes de escapar da resposta imune adaptativa (infecção cíclica [recorrente]).

Pneumonia Caprina (Vírus da Artrite Encefalite Caprina, Vírus de RNA Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão da pneumonia caprina são similares àqueles observados na pneumonia progressiva ovina (Maedi) e na encefalite caprina.

Pneumonia do Vírus Respiratório Sincicial Bovino (Pneumovírus, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na pneumonia do vírus respiratório sincicial bovino é a disfunção e morte das células da mucosa respiratória, incluindo células ciliadas do

sistema de condução e pneumócitos alveolares de tipo II, provocadas pela infecção e pela inflamação aguda e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observados hiperemia ativa, edema intersticial e inflamação (bronquiolite proliferativa e exsudativa), e enfisema subpleural e intersticial. As células sinciciais com corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos são encontradas nas lesões microscópicas (Fig. 9-69).

Os bovinos entram em contato com o vírus respiratório sincicial bovino em fômites de fluidos corpóreos contaminados, pelo contato direto com animais infectados. O vírus é inalado, depositado e aprisionado na camada de muco da mucosa do componente de condução do sistema respiratório pela turbulência centrífuga e inercial, mas, não se sabe se e como o vírus penetra tal camada e acessa as células epiteliais ou ainda se macrófagos da mucosa e/ou células dendríticas são envolvidos. O vírus infecta as e se replica em todas as células epiteliais; no entanto, as células ciliadas são as células-alvo primárias. Quando o vírus entra em contato com as células ciliadas, ele se liga a receptores de glicosaminoglicana da membrana por domínios de ligação de heparina da glicoproteína G do envelope (proteína de adesão) e adentra as células por meio da glicoproteína F de envelope (proteína de fusão). Foi também demonstrado que o vírus pode infectar e se replica em células dendríticas e macrófagos alveolares do pulmão e provocar a síntese de interferons e interleucinas. A infecção de todos os tipos celulares anteriormente mencionados parece induzir a ativação da cascata de síntese de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, que recrutam neutrófilos, linfócitos e macrófagos e provocam lesão tecidual. Além disso, tal cascata pode ser ativada por TLR3 e TLR4. Em culturas celulares, o vírus parece provocar pouca ou nenhuma lesão nas células epiteliais ciliadas, sugerindo que as alterações podem ser resultantes, em parte, de mecanismos de defesa do hospedeiro, como aqueles modulados pelas respostas imunes inatas e adaptativas. O vírus respiratório sincicial bovino é parte do complexo respiratório bovino (febre do transporte). Este complexo é cronologicamente caracterizado por (1) fatores ambientais ou de manejo que provocam estresse e suprimem os mecanismos protetores do sistema respiratório, como a produção de muco protetor, (2) uma infecção viral primária que danifica os mecanismos estruturais de proteção, como o aparelho mucociliar, e (3) uma infecção bacteriana secundária, que causa grave inflamação, frequentemente acompanhada por exsudação de fibrina.

Rinite por Corpúsculos de Inclusão – Infecção pelo Citomegalovírus Suíno (Herpesvírus-Citomegalovírus; Vírus de DNA Envelopado)

A patogênese da infecção pelo citomegalovírus suíno não foi suficientemente estudada para que a sequência cronológica de eventos característica da doença possa

ser discutida. O mecanismo de lesão é provavelmente a disfunção e morte das células epiteliais das mucosas nasal e respiratória provocadas pela infecção, especialmente das células epiteliais que formam as glândulas de muco da cavidade nasal, e pela inflamação aguda e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, podem ser observados hiperemia ativa, congestão, e excesso de muco sobre as superfícies mucosas do septo nasal e das conchas.

Os suínos entram em contato com o citomegalovírus suíno em fômites de fluidos corpóreos contaminados com vírus, pelo contato direto com animais infectados. O vírus é inalado, depositado e aprisionado na camada de muco da mucosa do componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial, mas não se sabe se e como o vírus penetra tal camada para acessar as células epiteliais ou ainda se macrófagos da mucosa e/ou células dendríticas são envolvidos. A conjuntiva pode também ser uma fonte de vírus, que mais tarde infectam as conchas nasais e o septo via ducto lacrimal. As glicoproteínas de adesão e fusão, presentes no envelope viral, e os receptores de proteínas da membrana celular provavelmente participam da infecção, replicação e disseminação do vírus a outras células e tecidos. Não está claro como o vírus se dissemina sistemicamente da cavidade nasal aos demais sistemas de órgãos; no entanto, em outros modelos animais e em seres humanos, o tráfego leucocitário e as células do sistema mononuclear fagocitário participam da disseminação de vírus similares.

Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos

Peritonite Infecciosa Felina (Vírus da Peritonite Infecciosa Felina; Vírus de RNA não Envelopado)

A mutação do coronavírus entérico felino em vírus da peritonite infecciosa felina é extremamente importante na patogênese desta doença. O mecanismo de lesão é a inflamação piogranulomatosa ativa crônica (vasculite e perivasculite) e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observados nódulos cinza-esbranquiçados de tamanhos variados, com padrão de distribuição perivascular e, em alguns casos, linear, seguindo os vasos sanguíneos da serosa e do mesentério (Figs. 7-161, 11-75 e 14-105). As cavidades corpóreas podem conter um espesso exsudato amarelo, que apresenta fibrina e células inflamatórias piogranulomatosas (Fig. 7-161).

Os gatos entram em contato com o coronavírus entérico felino pela ingestão de fômites contaminados, por duas vias: (1) contato com fezes contaminadas de caixas sanitárias e (2) contato com gatos carreadores, geralmente fêmeas. Fômites de saliva ou gotículas respiratórias provavelmente são fontes de vírus que infectam animais não infectados, por ingestão; portanto, o comportamento de se higienizar aumenta a probabilidade de entrada do patógeno na cavidade oral. O coronavírus entérico felino é deglutido e passa pelo sistema alimentar por peristaltismo, chegando à mucosa. A replicação do coronavírus entérico é primariamente restrita a células epiteliais maduras do intestino (totalmente diferenciadas, com vida média de 3 a 8 dias); no entanto, o vírus pode entrar em estado carreador e persistir em células não identificadas da mucosa intestinal. É provável que estas células sejam progenitoras (*i.e.*, células-tronco da cripta) de vida média infinita, de modo que a morte celular pelo *turnover* normal dos enterócitos não afeta o estado de carreador do vírus. O coronavírus entérico felino se dissemina aos enterócitos e células carreadoras da lâmina própria e, então, aos macrófagos das placas de Peyer. Não se sabe se e como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa ou se macrófagos da mucosa, células dendríticas ou células M participam desse processo. O tráfego leucocitário pela submucosa explicaria como o vírus se dissemina para os macrófagos das placas de Peyer. O coronavírus entérico felino provavelmente usa as proteínas de seu capsídeo, como a proteína S e outras glicoproteínas, para se ligar à aminopeptidase-*N* felina, um receptor da membrana celular de monócitos e macrófagos. Nos macrófagos da mucosa das placas de Peyer e nos monócitos da circulação, o coronavírus entérico felino sofre uma mutação e se transforma no vírus da peritonite infecciosa felina. Assim, o genoma de cada novo vírus da peritonite

infecciosa felina é exclusivo de um determinado gato. Quando o coronavírus entérico felino se transforma no vírus da peritonite infecciosa felina, há aquisição de fatores de virulência que permitem a infecção e a replicação em células do sistema mononuclear fagocitário, resultando na rápida disseminação do patógeno pelo organismo.

Monócitos e macrófagos infectados pelo vírus da peritonite infecciosa felina se disseminam das placas de Peyer para os linfonodos regionais via tráfego leucocitário nos vasos linfáticos, infectando outros macrófagos. Os vírus, então, migram pelos vasos linfáticos até o ducto torácico, chegam ao sistema circulatório e a todos os tecidos do corpo e infectam outras populações de macrófagos livres e teciduais fixos. Os macrófagos infectados por vírus parecem ter como alvos as veias de calibres pequeno e médio das membranas serosas e dos tecidos, danificando as células endoteliais, e são reconhecidos como estranhos pelos mecanismos de defesa inatos (inflamação) e adaptativos (mediados por células e humorais) do gato (Caps. 3 e 5). Este processo provavelmente envolve a ativação da cascata de adesão leucocitária e a ligação de macrófagos e monócitos às células endoteliais, facilitada por interações ligante-receptor, e a ativação da síntese de citocinas pró-inflamatórias associadas à inflamação aguda por macrófagos e monócitos ativados. Todos esses processos provocam lesão dos tecidos vasculares e perivasculares (vasculite). Gatos que apresentam forte resposta mediada por células não desenvolvem a peritonite infecciosa felina. Já os indivíduos com baixa resposta mediada por células desenvolvem a forma seca (não efusiva) da doença, enquanto aqueles acometidos por deficiências da imunidade celular apresentam a forma úmida (efusiva). A potente resposta humoral parece aumentar a gravidade da doença. Os macrófagos teciduais são fontes de antígenos virais nas vênulas e suas adjacências que, na presença de anticorpos, formam complexos antígenos-anticorpos, levando ao desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade de tipo III. Não se sabe se o local de formação destes complexos imunes (*i.e.*, a membrana basal das células endoteliais) é livre ou associado a células. Estes complexos ativam o sistema complemento, levando à quimiotaxia e ao acúmulo de neutrófilos pela cascata de adesão leucocitária. Além disso, também ativam macrófagos teciduais, com subsequente secreção de diversas citocinas pró-inflamatórias, que agem sobre as células endoteliais e aumentam a quimiotaxia de neutrófilos e células mononucleares e abrem as junções ocludentes das células endoteliais (o que aumenta a permeabilidade), permitindo o extravasamento de plasma e fibrina nas cavidades corpóreas. Tais mecanismos levam ao desenvolvimento de piogranulomas vasocêntricos e inflamação piogranulomatosa, efusões fibrinosas e polisserosite fibrinosa (polisserosite associada à coronavirose felina), característicos da peritonite infecciosa felina. Uma reação de

hipersensibilidade de tipo IV pode estar envolvida na patogênese de alguns piogranulomas. Parece que a comum classificação das formas úmida e seca e das hipersensibilidades de tipo III e tipo IV é mais baseada em características clínicas e testes imunológicos, respectivamente, do que em qualquer critério morfológico. Estudos experimentais mostraram que não há distinção nas lesões histopatológicas que diferencie as formas úmidas e secas, as hipersensibilidades de tipo III ou IV ou ainda os casos agudos/subagudos dos casos crônicos.

Miocardite Parvovirótica (Parvovírus, Vírus de DNA não Envelopado)

Consulte o texto sobre a parvovirose na seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal para informações quanto à patogênese da disseminação e replicação viral antes do acometimento do coração. O mecanismo de lesão na miocardite parvovirótica é a morte celular (necrose do rabdomiócitos) atribuível à infecção pelo vírus. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas áreas cinza-esbranquiçadas de tamanhos variados, distribuídas pelo miocárdio (Fig. 10-82). É provável que o vírus se dissemine via tráfego leucocitário ou por viremia livre de células em vasos linfáticos ou sanguíneos das placas de Peyer aos linfonodos regionais e, então, sistemicamente, pelo sistema circulatório, até os capilares e rabdomiócitos cardíacos. As células endoteliais são células mitóticas, e estudos sugerem que, no coração, o vírus primeiramente infecta e se replica nestas células e, então, se dissemina e atinge os rabdomiócitos cardíacos contíguos. Os rabdomiócitos são células ativamente mitóticas em cães com menos de 15 dias de idade; portanto, podem ser infectados pelo vírus e lisados com a liberação do vírus. Isto leva à necrose dos rabdomiócitos e ao desenvolvimento de focos irritáveis ectópicos e arritmias cardíacas, com morte súbita. Caso os cães sobrevivam a este estágio, os mecanismos de reparação provocam fibrose cardíaca, que pode contribuir clinicamente para a disfunção do sistema de condução e a contração da musculatura cardíaca verificadas com o passar da vida. A especificidade por estas células em mitose ativa se deve à necessidade de *templates* de transcrição dupla, derivados de células do hospedeiro, pelo parvovírus; tais *templates* apenas são encontrados durante a fase S do ciclo celular. Interações ligante-receptor provavelmente também participam desses processos.

Infecção pelo Herpesvírus Canino (Herpesvírus Canino Tipo 1, Vírus de DNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na infecção pelo herpesvírus canino é a morte das células endoteliais sistemicamente e das células epiteliais de múltiplos sistemas de órgãos (pantropismo). Dentre as lesões macroscópicas, são observados hemorragia mucosa e

serosa e focos de necrose miliar, de coloração branco-acinzentada, distribuídos de maneira aleatória (≈1 mm de diâmetro) nos sistemas de órgãos, especialmente nos rins (Fig. 11-74). A necrose miliar pode também ser observada no baço, nos linfonodos, no pulmão e no fígado.

Os filhotes ingerem e inalam o vírus presente em fômites de fluidos corpóreos do canal vaginal ou da cavidade nasal oral de cadelas por meio do ato de higienização. O vírus é depositado na mucosa da nasofaringe e orofaringe, especialmente da tonsila, e acredita-se que infecte as células epiteliais da mucosa. Não se sabe se e como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa. Embora pareça que o vírus infecta os linfócitos da tonsila, não se sabe se e como o vírus se dissemina das células epiteliais da mucosa aos linfócitos ou se o tráfego leucocitário ou células dendríticas também participam deste processo. Também não está claro se ou como vírus migra para os linfonodos regionais ou sistêmicos, o timo ou o baço antes de se disseminar sistemicamente para infectar as células endoteliais e epiteliais de outros sistemas de órgãos; no entanto, o vírus parece se disseminar sistemicamente em linfócitos, via tráfego leucocitário. Não foi satisfatoriamente determinado (1) como os linfócitos infectados interagem com as células endoteliais e epiteliais ou se esta interação é facilitada por moléculas da cascata de adesão leucocitária (Cap. 3); (2) como o vírus infecta e se replica nas células endoteliais, levando a lesão e morte celular; e (3) se a lesão provoca vasculite e trombose vascular, com subsequentes infarto tecidual e CID. O herpesvírus canino expressa as glicoproteínas de envelope B, C e D; no entanto, seu papel na adesão e ligação às células-alvo não foi claramente definido. O sulfato de heparina pode atuar como receptor da célula-alvo para o herpesvírus canino.

Arterite Viral Equina (Arterivírus, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na arterite viral equina é a morte das células endoteliais, dos miócitos e dos pericitos das pequenas arteríolas e vênulas musculares de múltiplos sistemas de órgãos. Dentre as lesões macroscópicas, são observados (1) congestão, edema e hemorragia dos tecidos subcutâneos dos membros e do abdome; (2) hidroperitônio, hidropericárdio e hidroabdome; e (3) edema e hemorragia em linfonodos e intestinos.

Os equinos inalam o vírus em fômites de fluidos corpóreos, mais comumente a urina, por meio do contato direto com animais infectados. O vírus é depositado na mucosa de condução e no sistema de troca de O_2-CO_2, através da turbulência centrífuga e inercial, e aprisionado na camada de muco. O vírus é provavelmente fagocitado por macrófagos bronquiolares e alveolares que migram pela camada de

muco e a mucosa e se dissemina localmente através do tráfego leucocitário para a submucosa (BALT), onde infecta outros macrófagos teciduais. Daqui, os macrófagos disseminam o vírus aos linfonodos regionais via vasos linfáticos, onde outros macrófagos são infectados. Interações ligante-receptor provavelmente participam do tropismo para certos tipos celulares. O vírus expressa glicoproteínas do envelope e uma proteína do nucleocapsídeo; no entanto, seu papel na ligação às células-alvo não foi claramente definido. Além disso, os receptores de membrana para o vírus não foram identificados. Os macrófagos deixam os linfonodos regionais e entram no sistema circulatório pelas vênulas pós-capilares ou pelos vasos linfáticos e o ducto torácico. Durante a migração vascular, os macrófagos infectados entram em contato com as células endoteliais, os miócitos e os pericitos das pequenas arteríolas (e vênulas), e suas interações são facilitadas por moléculas da cascata de adesão leucocitária (Cap. 3). Foi observado que os monócitos contendo antígenos virais aderem às células endoteliais, e os vírus parecem se disseminar dos monócitos às células endoteliais, miócitos e pericitos destes vasos.

Os monócitos em migração também encontram e infectam hepatócitos, células do córtex adrenal, células dos túbulos seminíferos e células foliculares da tireoide. A lesão vascular induzida por vírus leva à morte celular, caracterizada por edema, degeneração e necrose endotelial, inflamação aguda e crônica (linfocítica mononuclear), necrose de miócitos e formação de trombos, provocando edema e hemorragia em muitos tecidos e órgãos. A replicação viral ocorre nas células endoteliais, e a expressão de glicoproteínas do envelope por estas células provavelmente leva ao desenvolvimento da inflamação aguda, à ativação da fibrinogênese e da cascata do sistema complemento e ao recrutamento de neutrófilos para a íntima e a túnica média vascular, e, casos graves, há necrose fibrinoide e vasculite. O papel das quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias na lesão vascular não foi definido. Uma população linfocítica mononuclear é também comumente encontrada na túnica média e na adventícia, sugerindo que linfócitos T citotóxicos podem induzir citólise das células endoteliais infectadas por vírus. Não se sabe por que a morte das células endoteliais e dos miócitos é superior à morte das células epiteliais, como aquelas dos túbulos renais. No entanto, a infecção e a morte das células epiteliais do túbulo renal, com liberação do vírus na urina, parecem ser o mecanismo de disseminação do vírus a equinos não imunizados.

Febre Catarral Maligna Bovina (Herpesvírus Ovino 2 e Herpesvírus Alcelafino-1 [γ-Herpesvírus] , Vírus de DNA Envelopado)

Os mecanismos de lesão na febre catarral maligna bovina são a disfunção e morte das células endoteliais vasculares e a hiperplasia, disfunção e morte dos linfócitos em

tecidos linfoides. Dentre as lesões macroscópicas, são observados (1) lesões erosivas, ulcerativas e hemorrágicas da mucosa da gengiva, da língua, das papilas orais, do palato duro, do palato mole, da orofaringe, do esôfago, das conchas, da traqueia, do rúmen, do retículo e do omaso (Fig. 7-4); (2) aumento de volume dos órgãos e tecidos linfoides, com subsequente atrofia; e (3) aumento de tamanho dos órgãos e tecidos viscerais, pelo acúmulo perivascular de linfócitos (vasculite linfoproliferativa). Em todo o mundo, os ovinos são reservatórios animais do herpesvírus ovino-2 (OvHV-2), que provoca febre catarral maligna em bovinos, bisões, suínos e cervos. Na África, os gnus azuis são o reservatório animal do herpesvírus alcelafino-1 (AlHV-1), que provoca febre catarral maligna em bovinos. Estes vírus persistem nos animais carreadores sem causar danos. A sequência cronológica dos eventos que levam ao desenvolvimento da febre catarral maligna não foi claramente determinada.

Os animais provavelmente entram em contato com estes vírus por meio da inalação e ingestão de fômites de fluidos oronasais, faríngeos e oculares (também fluido seminal) de reservatório animais que fazem a eliminação ativa do vírus. Nos reservatórios animais, o OvHV-2 é eliminado predominantemente pelas secreções nasais, e os episódios de disseminação são induzidos por estresse e mais frequentes em cordeiros do que em ovinos adultos. O vírus é depositado nas mucosas oral, nasal e faríngea, na conjuntiva ou no componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial. O patógeno é aprisionado na camada de muco e aparentemente é fagocitado por macrófagos da mucosa e se dissemina à submucosa e ao BALT via tráfego leucocitário. O acometimento de células dendríticas não foi confirmado. Na submucosa, o vírus infecta linfócitos (possivelmente linfócitos B), macrófagos e monócitos e se dissemina em linfócitos T $CD8^+$ via tráfego leucocitário até os linfonodos regionais e, então, a outros sistemas de órgãos e tecidos linfoides. Interações ligante-receptor provavelmente estão envolvidas no tropismo para tipos celulares específicos, mas as glicoproteínas do envelope viral ou seus receptores celulares não foram identificados.

Os linfócitos T $CD8^+$ infectados se distribuem na íntima, média e adventícia dos tecidos dos vasos sanguíneos (padrão vascular e perivascular) dos sistemas de órgãos. Este tropismo pode ser determinado por (1) interações ligante-receptor ou (2) permissividade de certas células vasculares a infecção e replicação virais. Como parte desse tropismo, os linfócitos T $CD8^+$ infectados produzem citocinas pró-inflamatórias e expressam glicoproteínas virais em suas membranas celulares. As citocinas pró-inflamatórias podem atuar como moléculas citotóxicas, danificando e matando células próximas, como aquelas da vasculatura, e as glicoproteínas virais são capazes de recrutar linfócitos, macrófagos e monócitos e, em menores números, neutrófilos e plasmócitos aos tecidos perivasculares e vasculares, provocando vasculite necrosante

linfoproliferativa e necrose vascular mural. A atrofia dos tecidos linfoides após a infecção viral provavelmente não é provocada pela morte celular induzida pelo patógeno. Uma vez que os linfócitos são células efetoras de vida curta, a atrofia provavelmente é resultante do envelhecimento e do *turnover* normal das células após a extensa proliferação. Não se sabe se o vírus pode infectar, danificar e matar as células endoteliais por ação direta. Além disso, os grandes linfócitos granulares infectados, bem como outros linfócitos citotóxicos e macrófagos recrutados, podem participar da lesão vascular, já que podem matar as células endoteliais vasculares. A causa das lesões erosivas, ulcerativas e hemorrágicas não foi determinada; no entanto, o infarto dos vasos sanguíneos da mucosa, secundário à trombose induzida pela vasculite necrosante, pode ser responsável por tais alterações. Aparentemente, há uma falta de disseminação entre os animais suscetíveis, devido a eles serem hospedeiros incidentais para esses vírus. A disseminação viral parece requerer vírus livres de células em fluidos corpóreos, e em animais suscetíveis o vírus se replica de um modo associado às células (linfócitos, macrófagos, monócitos), e vírus livres de células não são produzidos. Uma vez que as células infectadas não produzem vírus infecciosos durante o ciclo de replicação viral, estas espécies não são capazes de transmiti-los a outros animais (ver os animais carreadores anteriormente mencionados).

Peste Suína Clássica (Cólera dos Porcos, Pestivírus, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na peste suína clássica é a morte das células endoteliais de múltiplos sistemas de órgãos e das células hematopoiéticas. Dentre as lesões macroscópicas, são observados descoloração vermelho-azulada da pele, hidropericárdio, hidrotórax e hidroperitônio, hemorragia e necrose da tonsila palatina e hemorragia acompanhada por petéquias e equimoses na maioria dos órgãos do corpo, especialmente nos rins (Fig. 4-42).

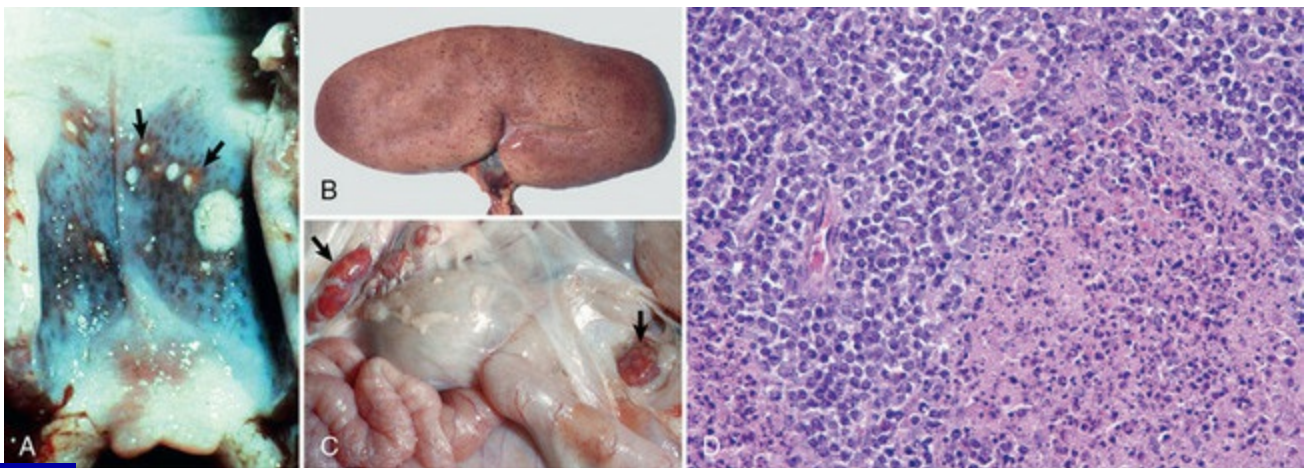



Fig. 4-42 Peste suína clássica (cólera dos porcos).

As lesões da peste suína clássica são similares àquelas observadas na peste suína africana, mas tendem a ser menos grave. Ver, na Figura 4-43, as lesões da peste suína africana. **A,** A tonsila *(do palato mole),* um tecido de escolha para o isolamento e a identificação do vírus, contém focos de hemorragia e necrose *(setas),* devido à necrose das células epiteliais da mucosa das criptas tonsilares e à necrose das células endoteliais adjacentes e dos linfócitos na lâmina própria, provocadas pela infecção viral. **B,** Rim. A superfície cortical apresenta numerosas petéquias distribuídas de maneira aleatória, provocadas pela lesão e subsequente necrose das células endoteliais após sua infecção pelo vírus da peste suína clássica. **C,** Os linfonodos mesentéricos *(setas)* apresentam aumento de volume e congestão, devido à lesão vascular provocada pelo vírus, com acúmulo de sangue nos seios subcapsulares. **D,** Linfonodos da cripta tonsilar. Note a necrose focal de linfócitos *(metade direita inferior da imagem)* nos linfonodos, provocada pela infecção viral. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. R. Breeze, Plum Island Animal Disease Center and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. D. Gregg, Plum Island Animal Disease Center and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **D** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Os suínos entram em contato com vírus por meio de (1) ingestão e provavelmente inalação de fômites de fluidos corpóreos, dejetos corporais ou subprodutos cárneos porcinos contaminados e (2) transferência mecânica em veículos, roupas/botas, instrumentos e agulhas contaminados. O vírus é depositado na mucosa da orofaringe e nasofaringe, especialmente da tonsila, onde infecta e se replica nas células epiteliais das criptas tonsilares. Aparentemente, o vírus brota das superfícies basais das células epiteliais das tonsilas e infecta os macrófagos da mucosa dos linfonodos. Não foi determinado como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa ou se macrófagos da mucosa ou células dendríticas o fagocitam na camada de muco e se disseminam, pelo tráfego leucocitário, até a submucosa. As glicoproteínas E^{rns} e E2 do envelope, assim como outras destas moléculas, parecem participar da ligação e entrada do patógeno nas células epiteliais da mucosa e nos macrófagos, através de receptores de glicosaminoglicana da superfície celular, como o sulfato de heparina. Os macrófagos infectados migram via tráfego leucocitário aos vasos linfáticos dos linfonodos regionais, como o submandibular e o faríngeo. Aqui, infectam e provavelmente recrutam outros macrófagos, induzindo hiperplasia linfoide por meio da liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias. Os linfonodos apresentam edema e hemorragia, dada a lesão (necrose) das células endoteliais após a infecção com os vírus dos macrófagos teciduais. Subsequentemente, os macrófagos deixam os linfonodos regionais e entram no sistema circulatório, via vênulas pós-capilares ou vasos linfáticos e ducto torácico, migrando para outros sistemas de órgãos.

Os macrófagos infectados provavelmente interagem com as células endoteliais destes órgãos por adesão e migração endotelial, talvez por ativação da cascata de

adesão leucocitária (Cap. 3). O vírus se dissemina a partir dos macrófagos e infecta e se replica nas células endoteliais, resultando em lesão direta e indução de uma resposta inflamatória aguda. As lesões vasculares provavelmente são líticas e caracterizadas por edema, degeneração e necrose endotelial; inflamação (linfocítica mononuclear) aguda e crônica; necrose de miócitos e formação de trombos, provocando edema e hemorragia em muitos tecidos e órgãos. Este padrão lesional é a base da hemorragia observada no rim. Os macrófagos também disseminam os vírus aos tecidos linfoides e à medula óssea, onde infectam e matam essas células, prejudicando muito o desenvolvimento de respostas imunes adaptativas, com diminuição da produção de anticorpos neutralizantes, do número de fagócitos e da resposta imunológica mediada por células. O menor desempenho ou a perda destes mecanismos de defesa tornam os suínos mais suscetíveis a outras doenças infecciosas.

Peste Suína Africana (Asfivírus, Vírus de DNA Envelopado)

A patogênese, os mecanismos da lesão e os sinais clínicos da peste suína africana são muito similares àqueles observados na peste suína clássica, mas a patogenicidade (fatores de virulência) do vírus e, assim, a doença e as lesões por ele provocadas são muito mais graves (Fig. 4-43). Além disso, o vírus da peste suína africana pode acessar o sistema vascular e infectar, de modo direto, os macrófagos, por meio de picadas de carrapatos. As glicoproteínas p12, p54 e p30 do envelope viral parecem estar envolvidas na adesão e entrada do patógeno nas células-alvo do hospedeiro, através de receptores celulares. Os receptores da célula-alvo não foram claramente identificados. A CID, com subsequente colapso do sistema circulatório e choque, provavelmente é a causa da morte dos suínos infectados pelo vírus.

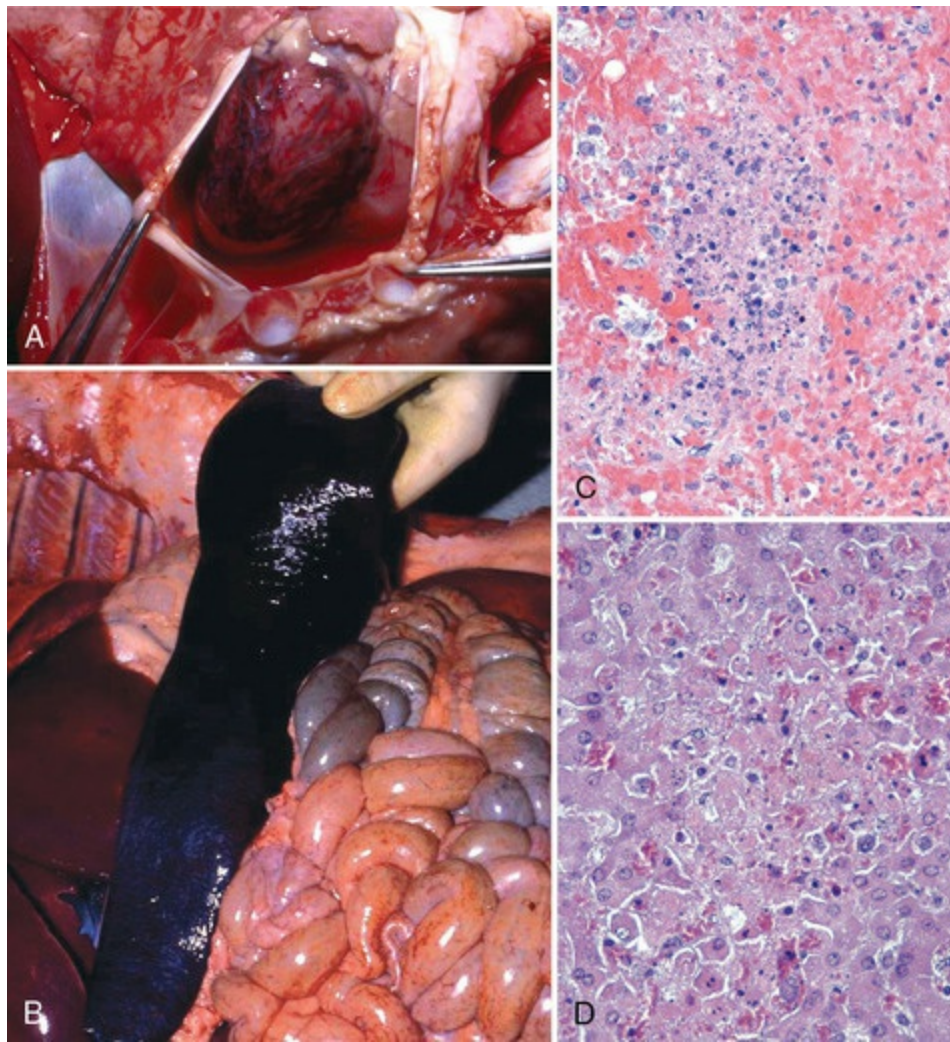



Fig. 4-43 Peste suína africana.

As lesões da peste suína africana são similares àquelas observadas na peste suína clássica, mas tendem a ser muito mais graves. Ver, na Figura 4-42,as lesões da peste suína clássica. **A,** Epicárdio e cavidade pericárdica. O epicárdio e o miocárdio subjacente apresentam numerosas equimoses distribuídas de maneira aleatória, provocadas pela lesão e subsequente necrose das células endoteliais pela infecção com o vírus da peste suína africana. Note o acúmulo de efusão fibrinosa na cavidade pericárdica. **B,** Esplenomegalia, acúmulo de sangue no baço. O baço apresenta congestão com sangue e é friável, devido ao dano vascular provocado pelo vírus. Os linfonodos (não mostrados aqui) também apresentam congestão e edema (ver a peste suína clássica). **C,** Há necrose das células endoteliais e das células linfoides da polpa branca do baço (p. ex., picnose, cariólise). Coloração H&E. **D,** As células endoteliais que revestem os sinusoides hepáticos apresentam necrose (p. ex., picnose, cariólise). Também note a necrose de alguns hepatócitos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. C. Brown, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. D. Gregg, Plum Island Animal Disease Center and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** e **D** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Peste Equina Africana (Orbivírus, Vírus de RNA não Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão da peste equina africana são similares àqueles observados na doença da língua azul. Os mecanismos de lesão são a disfunção da barreira endotelial e a disfunção e morte, induzidas pelo vírus, das células

endoteliais. Existem quatro formas clínicas da peste equina africana; no entanto, em cada forma, as lesões macroscópicas são características da lesão vascular (célula endotelial), incluindo edema (pulmonar, sistêmico, subcutâneo, intramuscular, da fossa supraorbitária, das pálpebras, dos lábios, das bochechas, da língua, do espaço intermandibular e da laringe), hiperemia ativa, hemorragia acompanhada por petéquias e equimoses (serosa [epicárdica, endocárdica], subcapsular [baço], cortical [rim] e mucosa [intestinos]), hidrotórax, hidropericárdio, ascite e necrose de rabdomiócitos (Fig. 4-44). A expressão dessas formas pode estar relacionada a diferenças do tropismo viral para diferentes tipos de células endoteliais vasculares nos sistemas de órgãos ou à permissividade de diferentes tipos de células endoteliais, permitindo a replicação eficiente ou em grandes números do vírus. O vírus da peste equina africana também infecta células dendríticas, linfoides e do sistema mononuclear fagocitário. A peste equina africana é uma doença não contagiosa de equinos, burros e mulas.

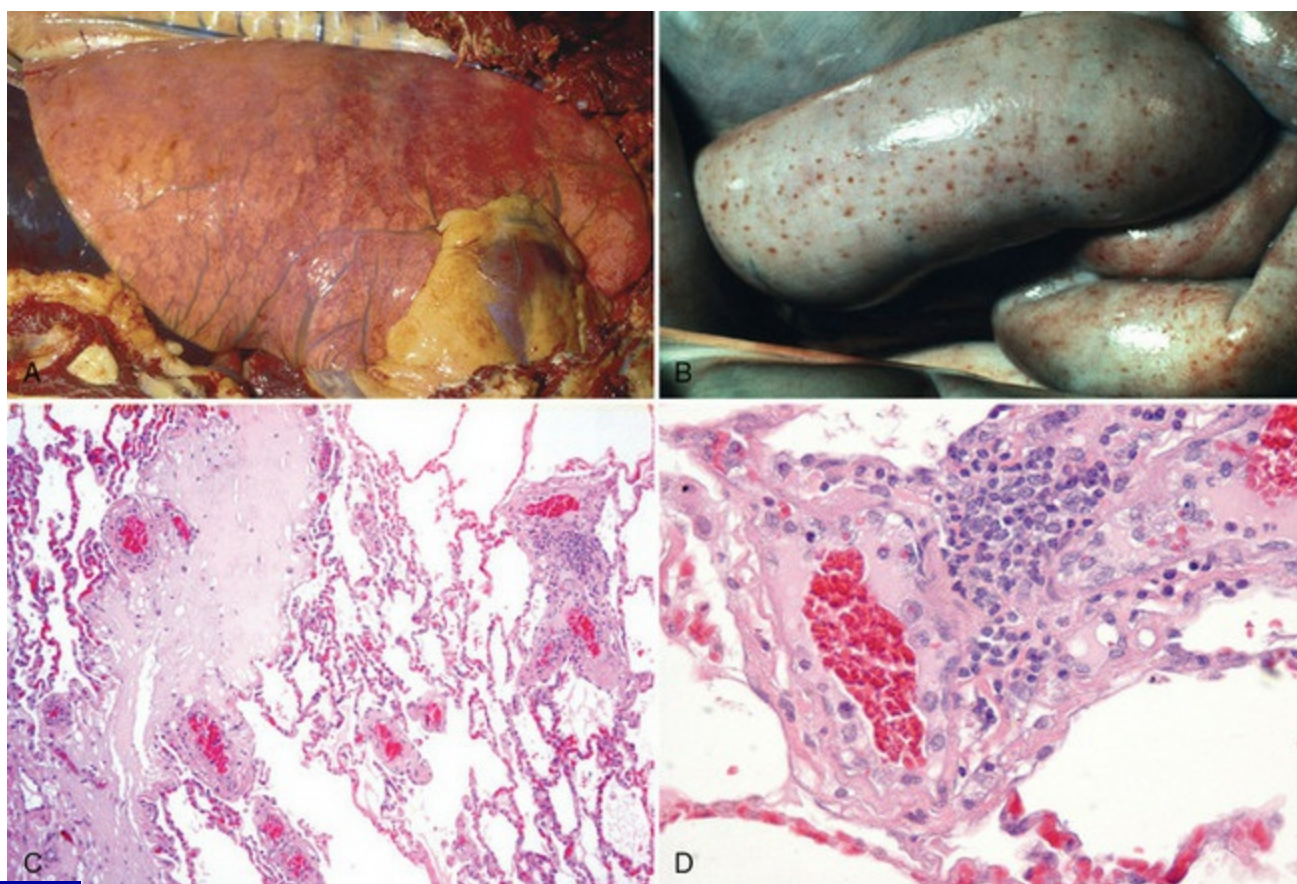



Fig. 4-44 Peste equina africana.

A, Edema pulmonar. Os septos interlobulares estão amplamente separados e distendidos pelo fluido de edema. O fluido de edema também é observado nos alvéolos e septos alveolares. Note a sufusão hemorrágica da pleura visceral. Estas lesões são provocadas pela infecção das células endoteliais dos capilares dos septos interlobulares e alveolares pelo vírus da peste equina africana, causando disfunção da barreira endotelial e morte das células endoteliais. **B,** Serosa do cólon, hemorragia acompanhada por petéquias e equimoses. Estas lesões são também provocadas pela infecção e lesão

das células endoteliais. **C,** Pulmão, edema interlobular. O septo interlobular e os alvéolos apresentam fluido de edema. Os capilares e vênulas são cercados por tecido linfoide associado ao bronquíolo (BALT). Coloração H&E. **D,** Maior aumento de **C.** As células endoteliais das vênulas apresentam aumento de volume, vacuolização e reticulação do citoplasma e grandes núcleos reativos, consistentes com as respostas à lesão provocada pela infecção destas células pelo vírus da peste equina africana, mas tais alterações não são patognomônicas. Note o tecido linfoide associado ao bronquíolo (BALT).

*(**A** cortesia de Dr. D. Gregg, Plum Island Animal Disease Center and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. R. Breeze, Plum Island Animal Disease Center and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** e **D** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Os animais entram em contato com o vírus pela picada de mosquitos-pólvora. Após a penetração cutânea, o vírus pode entrar no sistema circulatório ou ser depositado em tecidos vascularizados (conjuntivos) da MEC. Em caso de penetração do vaso sanguíneo, o vírus pode entrar no sistema circulatório e infectar macrófagos e linfócitos ou ser carreado aos tecidos linfoides sistêmicos. Se depositado no tecido conjuntivo, o vírus chega ao sangue e aos fluidos cutâneos, assim como às células dendríticas da pele (células de Langerhans) e aos macrófagos teciduais. Embora este fenômeno não seja comprovado, é provável que o vírus infecte estas células e seja por elas disseminado, via tráfego leucocitário, dos vasos linfáticos aos linfonodos regionais. Aqui, o vírus infecta linfócitos e outras células dendríticas e macrófagos. O vírus da peste equina africana possui duas proteínas de adesão, as proteínas estruturais do capsídeo (VP2 e VP5). Estas proteínas se ligam a glicosaminoglicanas das membranas celulares do hospedeiro e facilitam a adesão e a entrada do vírus.

Dos linfonodos regionais, o vírus se dissemina sistemicamente em macrófagos, via tráfego leucocitário, para o sistema circulatório, através de vênulas pós-capilares e/ou vasos linfáticos e o ducto torácico, para infectar, danificar e matar as células endoteliais vasculares nos pulmões, no coração, no baço, nos linfonodos, no fígado e nos rins. Os macrófagos infectados provavelmente interagem com as células endoteliais destes órgãos por adesão e migram pelo endotélio, talvez por ativação da cascata de adesão leucocitária (Cap. 3). O vírus se dissemina a partir dos macrófagos e infecta e se replica nas células endoteliais, resultando em lesão direta e indução de resposta inflamatória aguda. As lesões vasculares são provavelmente líticas e caracterizadas por edema, degeneração e necrose endotelial, e, dependendo de sua gravidade, a vasculite pode provocar hemorragia e edema (maior permeabilidade vascular) nos pulmões e trombose vascular, com subsequente infarto tecidual. A necrose de rabdomiócitos cardíacos é atribuída à liberação de catecolaminas endógenas, mas achados experimentais sugerem que a necrose é provocada pela microtrombose de capilares miocárdicos e provavelmente causa isquemia dos

miócitos. A CID raramente é relatada na peste equina africana. Além disso, NS3, a proteína viral inserida nas membranas celulares do hospedeiro, pode ser citotóxica (agindo como uma viroporina que altera a permeabilidade dessas estruturas) e participar da liberação do vírus das células endoteliais infectadas e do dano à membrana.

Medula Óssea, Células Sanguíneas e Sistema Linfático

Cinomose Canina (Morbilivírus, Vírus de RNA Envelopado)

Ver a seção Sistema Nervoso.

Anemia Infecciosa Equina (Vírus da Anemia Infecciosa Equina; Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na anemia infecciosa equina é a inflamação (e proliferação [hipertrofia e hiperplasia]) dos sistemas mononuclear fagocitário e linfoide, principalmente do baço e dos linfonodos, com desenvolvimento de esplenite ativa crônica e linfadenite. O vírus não causa morte celular. Dentre as lesões macroscópicas, observa-se aumento de volume do baço (esplenomegalia) e dos linfonodos (linfoadenomegalia), com abundante tecido linfoide de coloração branco-acinzentada e disposto em folículos e folhetos sólidos celulares, que tendem a ser protruídos da superfície de corte.

Os equinos entram em contato com o vírus por meio de feridas penetrantes no sistema vascular, por agulhas ou picadas de moscas ou mosquitos.

> No Brasil, as popularmente conhecidas como mutucas ou moscas dos cavalos (da família dos Tabanídeos) são de grande importância na transmissão da doença, e seu controle faz parte dos procedimentos sanitários para impedir a disseminação da doença.

No sangue, o vírus infecta monócitos, mas como estas células não são macrófagos completamente diferenciados, sua replicação não é total. Assim, os monócitos disseminam o vírus, via tráfego leucocitário, no sistema circulatório a todos os sistemas de órgãos e atravessam as paredes dos vasos sanguíneos. Depois de entrarem nos tecidos, os monócitos se diferenciam em macrófagos teciduais, que podem ser usados na replicação do vírus, e há disseminação do patógeno a outros macrófagos e linfócitos, especialmente nos tecidos linfoides, como baço e os linfonodos. Os macrófagos infectados produzem quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias que recrutam outros monócitos e linfócitos, levando ao desenvolvimento de esplenomegalia e linfoadenomegalia. O vírus não causa morte celular. Parece que o vírus expressa uma glicoproteína de envelope (gp90 e

provavelmente outras proteínas) que adere ao receptor do lentivírus equino-1 presente nas membranas celulares de monócitos e macrófagos.

A anemia infecciosa equina apresenta duas fases clínicas, aguda e crônica. Na fase aguda, há febre recorrente, anemia, trombocitopenia e petéquias, com períodos de quiescência. A febre é atribuída à liberação de citocinas pró-inflamatórias e pirógenos endógenos por macrófagos ativados durante os estágios de tráfego de leucócito da doença. A anemia é provocada pela fagocitose e pela lise mediada pelo sistema complemento de eritrócitos com membranas alteradas por vírus, anticorpos, proteínas do sistema complemento e/ou fibrinogênio. Os macrófagos intravasculares pulmonares, as células de Kupffer e os macrófagos fixos que revestem os sinusoides vasculares no baço e nos linfonodos são reservatórios de vírus e os liberam na corrente sanguínea. O vírus livre de células é adsorvido nas superfícies das hemácias (e provavelmente das plaquetas) do sistema circulatório. As proteínas virais adsorvidas atuam como haptenos, que são reconhecidos como estranhos pelas células do sistema mononuclear fagocitário e são fagocitados. Além disso, o hapteno é processado e apresentado aos linfócitos, levando ao desenvolvimento de resposta imunológica humoral e à geração de plasmócitos que secretam anticorpos contra o hapteno e outros antígenos na membrana das hemácias (resposta de hipersensibilidade de tipo II). Caso haja fixação do sistema complemento pelo complexo hapteno anticorpo, as hemácias são lisadas no meio intravascular. Em caso de ausência de fixação do sistema complemento, as hemácias são fagocitadas por células do sistema mononuclear fagocitário e lisadas no meio extravascular. Estes dois mecanismos provocam grave anemia. A causa da trombocitopenia é menos clara, e acredita-se que se deva à ativação de plaquetas e à concomitante ligação do fibrinogênio à superfície das plaquetas durante as fases de viremia aguda da doença. É provável que as plaquetas ativadas sejam rapidamente fagocitadas pelo sistema mononuclear fagocitário, provocando trombocitopenia. As hemorragias com formação de petéquias podem ser atribuídas à lesão vascular causada pela infecção direta das células endoteliais pelo vírus ou, mais provavelmente, por uma resposta secundária à lesão induzida por mecanismos inatos e adaptativos de defesa.

Na anemia infecciosa crônica, a recidiva da doença é provocada pela variação antigênica das glicoproteínas de superfície do vírus. Esta variação genética leva à expressão de novas glicoproteínas de superfície, começando, assim, um novo processo de desenvolvimento de respostas imunes celulares e humorais. O controle em longo prazo da anemia infecciosa equina parece requerer que a resposta imune adaptativa limite a doença antes dessa variação antigênica. Grandes quantidades de vírus são replicadas pelas células do sistema mononuclear fagocitário e, durante a fase aguda da doença, não há eliminação dos patógenos. Com o desenvolvimento das respostas

imunes adaptativas, acredita-se que os linfócitos T citotóxicos controlem a viremia e a replicação viral em monócitos e macrófagos infectados. No entanto, parece que o controle da doença (ou, no mínimo, a anemia e a trombocitopenia) é associado a uma resposta eficaz de anticorpos contra o vírus, que se desenvolve em 6 a 8 meses.

Leucose Enzoótica Bovina (Linfossarcoma, Linfoma Maligno Associado ao Vírus da Leucose Bovina, Deltarretrovírus: Vírus da Leucose Bovina, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na leucose enzoótica bovina é transformação maligna de linfócitos B induzida pelo pró-vírus. Dentre as lesões macroscópicas, observam-se proliferação de células neoplásicas e sua infiltração em espaços perivasculares dos sistemas de órgãos resultando em (1) aumento de volume generalizado do órgão acometido, acompanhado por palidez ou (2) a formação de um ou mais nódulos sólidos de coloração branca, que se distribuem de maneira aleatória no tecido acometido (Figs. 7-81, 10-54, 10-55, 13-56, *B*, 13-80 e 13-86). Além disso, as células podem ocupar e se proliferar nestes espaços confinados, causando atrofia por compressão tecidual, como observado nos axônios da medula espinal, nas células hematopoiéticas da medula óssea e na retina do olho. Os sistemas de órgãos comumente apresentam lesões, acometendo os linfonodos viscerais e superficiais, o timo, a pele, o abomaso, o coração, o baço, os rins, o útero (carúnculas), as meninges da medula espinal, o tecido linfático retrobulbar, os ossos e a medula óssea. A transformação maligna é uma sequência de eventos em que células normais adquirem o comportamento biológico de células neoplásicas, como crescimento descontrolado, invasão tecidual e metástases. Em bovinos, esta transformação leva anos, e se manifesta como linfoma declarado. Este longo pródromo é provavelmente decorrente da complexidade e da interação de processos de lesão e reparação induzidos pelo pró-vírus, que finalmente causam disfunção ou mutação de genes reguladores do ciclo celular. O vírus da leucemia bovina infecta linfócitos B e, assim, não está livre no sangue ou nos fluidos corpóreos, sendo um pró-vírus associado a células e integrado no genoma celular do hospedeiro. Ao completar seu ciclo de replicação, o novo vírus é liberado dos linfócitos B infectados pelo pró-vírus. Os novos vírus mantêm e amplificam a infecção, disseminando-se em linfócitos B e células do sistema mononuclear fagocitário não acometidas.

Os bovinos e bezerros entram em contato com sangue, exsudatos inflamatórios e colostro ou leite contendo linfócitos B infectados pelo pró-vírus. Os linfócitos B infectados por pró-vírus devem chegar ao sangue vascular e/ou ao sistema linfático e daí, aos tecidos e células-alvo adequados à infecção. Ao chegar aos tecidos, não está claro se os linfócitos B (1) comportam-se como leucócitos em trânsito e migram pelo

sistema vascular e/ou linfático para disseminar o novo vírus em outras células e tecidos ou (2) sofrem citólise e liberam o vírus nos tecidos para infectar macrófagos teciduais locais, linfócitos ou células dendríticas, como as células de Langerhans. O uso de agulhas ou instrumentos cirúrgicos contaminados com sangue (contendo linfócitos B infectados pelo pró-vírus) pode transferir estas células diretamente ao sistema vascular ou colocá-las nos tecidos vascularizados subcutâneos ou musculares, nas proximidades dos leitos vasculares capilares e linfáticos. Tal exposição pode requerer a ocorrência de lesão traumática na pele ou nas membranas mucosas. Aparentemente, picadas de insetos podem ter o mesmo resultado. Em ambos os casos, os linfócitos B infectados por pró-vírus se depositam nestes locais e entram em contato com as células do sistema mononuclear fagocitário e linfoide e células dendríticas. Foi mostrado que o vírus pode infectar estas células, mas não se sabe se estas células disseminam o vírus ou o pró-vírus aos linfonodos regionais e, então, ao organismo como um todo, através do tráfego leucocitário nestas células ou em linfócitos B.

A disseminação transplacentária do vírus da leucose bovina de vacas a bezerros também se dá através do sangue. Os linfócitos B infectados pelo pró-vírus podem também ser encontrados em exsudatos inflamatórios, como aqueles que se desenvolvem na metrite ou vaginite pós-parto, e devem acessar os leitos capilares e linfáticos dos hospedeiros, como anteriormente descrito. Por fim, os linfócitos B infectados por pró-vírus podem ser encontrados no colostro ou no leite, e foi sugerido que a leucose enzoótica bovina pode ser provocada pela entrada do vírus no organismo pelo sistema alimentar, de onde chega ao sistema vascular. No entanto, o papel, por exemplo, do peristaltismo alimentar, da acidez gástrica, das barreiras mucosas, da barreira epitelial, da imunidade de mucosa e das células M não foi adequadamente determinado em estudos experimentais.

Parece que qualquer que seja a via usada pelos linfócitos B infectados por pró-vírus para a entrada no organismo, o patógeno deve chegar ao sistema vascular para estabelecer, manter e amplificar, regional e, sistemicamente, a infecção. Segundo uma hipótese, os linfócitos B infectados por pró-vírus podem se comportar como típicos leucócitos em trânsito e, assim, aderir e migrar pela mucosa da orofaringe e nasofaringe até chegarem aos MALT, vasos linfáticos, linfonodos regionais e tecidos linfoides sistêmicos. O vírus emprega as glicoproteínas de seu envelope (gp51, gp30) para aderir e invadir linfócitos B não infectados que expressem uma nova proteína de membrana denominada *receptor ligante do vírus da leucose bovina.* Outros estudos mostraram que os linfócitos B que expressam imunoglobulina M e os marcadores celulares CD5 e CD11b em sua superfície são mais suscetíveis à infecção; no entanto, o papel dessas moléculas como receptores não foi esclarecido.

O mecanismo de transformação dos linfócitos B não foi estabelecido. A transformação pode ser associada ao mecanismo denominado *transativação gênica.* Quando o genoma do vírus da leucose bovina (pró-vírus) é integrado no genoma do linfócito B, o pró-vírus passa a controlar as organelas e os processos de transcrição e tradução da célula do hospedeiro. Os genes do pró-vírus da leucose bovina expressam uma proteína denominada Tax (p34tax), que parece estimular a proliferação (mitose) de linfócitos B e aumentar a replicação viral nas células do hospedeiro. A proteína Tax também interage com genes da célula do hospedeiro e parece transativar genes que expressam proteínas que modulam o crescimento celular, como a divisão e a diferenciação celular, e participam de etapas reguladoras da proliferação e da longevidade celular. Experimentalmente, foi demonstrado que a proteína Tax é capaz de imortalizar fibroblastos de embriões de ratos em cultura e de cooperar com um oncogene para transformação das células cultivadas, que podem, então, crescer como tumores em animais vivos. Coletivamente, estes achados sugerem que a transformação dos linfócitos B que leva ao desenvolvimento do linfoma bovino é associada às ações prolongadas de p34tax nos genes de regulação do hospedeiro, mas os estágios cronológicos da transformação não foram determinados. Estudos sugerem que a transformação pode também resultar da formação de complexos da proteína Tax e outras moléculas derivadas de genes de supressão tumoral, como o p53, enquanto outras pesquisas sugerem que mutações pontuais no gene p53 é um dos eventos mais importantes no desenvolvimento do linfoma. As proteínas traduzidas de genes de supressão tumoral têm efeito inibidor na regulação do ciclo e da função celular, inibindo a divisão celular (inclusive de células com DNA danificado), estimulando a apoptose de células com DNA danificado e amplificando a adesão celular (supressão de metástases). Quando as atividades do gene p53 e de seus produtos proteicos são alteradas ou inibidas, as células acometidas podem sofrer transformação.

Leucemia Felina (Vírus da Leucemia Felina, Retrovírus, Vírus de RNA Envelopado)

Os mecanismos de lesão na leucemia felina são a disfunção e morte induzidas por vírus e a transformação neoplásica de células linfoides (hematopoiética), o que provoca (1) linfoma (linfossarcoma) e leucemia, (2) disfunção dos sistemas de órgãos, tecidos linfoides ou da medula óssea, geralmente por atrofia compressiva das células parenquimatosas, nas quais há proliferação de células neoplásicas, e (3) imunossupressão, aumentando a suscetibilidade a outras doenças microbianas. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas proliferação de células neoplásicas e sua infiltração nos espaços perivasculares dos sistemas de órgãos, resultando em (1)

aumento de volume generalizado e palidez do órgão afetado ou (2) formação de um ou mais nódulos sólidos de coloração branca, distribuídos de maneira aleatória no tecido acometido (Figs. 7-79, 13-79 e 13-85). Além disso, as células podem se proliferar e ocupar espaços confinados, causando atrofia compressiva de tecidos como os axônios da medula espinal, as células hematopoiéticas da medula óssea e a retina do olho.

Os gatos entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos, como secreções salivares e nasais, por meio do contato direto com indivíduos infectados. O vírus é ingerido ou inalado e é depositado nas membranas mucosas da orofaringe e nasofaringe (preferencialmente as tonsilas) e infecta e se replica nas células epiteliais da mucosa e nos linfócitos e macrófagos do MALT. Não foi determinado como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa ou se macrófagos da mucosa e/ou células dendríticas são envolvidos na infecção ou na disseminação local. O vírus se dissemina via tráfego leucocitário em linfócitos e macrófagos, através dos vasos linfáticos até os linfonodos faríngeos, onde infecta e se replica em outros linfócitos e macrófagos. Os linfócitos B parecem ser as células primárias usadas na disseminação do vírus via tráfego leucocitário, enquanto os linfócitos T parecem ser as células-alvo primárias da infecção; a disfunção destes últimos linfócitos está envolvida na sintomatologia da doença. Dos linfonodos regionais, o vírus se dissemina sistemicamente, pelos linfócitos B em trânsito, para o sistema circulatório, através das vênulas pós-capilares ou dos vasos linfáticos e do ducto torácico, até os linfonodos e os órgãos linfoides, como o baço e as placas de Peyer, e, então, à medula óssea e à mucosa das glândulas salivares. As secreções da glândula salivar são importantes mecanismos de disseminação do vírus. Há quatro subgrupos do vírus da leucemia felina (FeLV), chamados FeLV-A, FeLV-B, FeLV-C e FeLV-T. O FeLV-A é um subgrupo transmitido entre os gatos através da saliva.

A infecção pelo subgrupo FeLV-A é persistente (embora não haja integração do vírus ao genoma) nas células da medula óssea, provavelmente linfócitos T ou seus precursores. Uma vez que a replicação viral ocorre incessantemente nestas células, há maior oportunidade de variação genômica e introdução de novos fatores de virulência. O subgrupo FeLV-B parece ser originário da recombinação de genes endógenos do subgrupo FeLV-A, enquanto o subgrupo FeLV-C parece ser criado por mutações pontuais de genes endógenos do subgrupo FeLV-A. Os gatos podem ser infectados somente pelo subgrupo FeLV-A ou pela combinação do subgrupo FeLV-A com FeLV-B e/ou FeLV-C. Em geral, o subgrupo FeLV-A provoca imunossupressão e é encontrado em aproximadamente 100% dos gatos infectados pelo vírus; o subgrupo FeLV-B provoca transformação neoplásica e é encontrado em aproximadamente 50% dos gatos infectados pelo vírus; e o subgrupo FeLV-C provoca anemia e é encontrado

em aproximadamente 1% a 2% dos gatos infectados pelo vírus. Recentemente, foi identificado o subgrupo FeLV-T, que é originário da variação genômica de FeLV-A, infecta linfócitos T e provoca uma síndrome de imunodeficiência.

A descrição enciclopédica das lesões e síndromes provocadas pelo vírus da leucemia felina está fora do escopo deste capítulo; no entanto, dentre as lesões e síndromes induzidas pelo vírus, incluem-se (1) linfoma (linfossarcoma) e todas as suas formas (alimentar, tímico, mediastinal anterior, multicêntrico, atípico) com base em sua distribuição anatômica, (2) leucemia, (3) doenças mieloproliferativas, (4) anemia não regenerativa, (5) síndrome panleucopenia-símile e (6) glomerulonefrite. O sucesso da replicação viral depende da existência de células em rápida mitose, como os linfócitos. Estas síndromes são provocadas pela infecção persistente dos linfócitos T da medula óssea. As infecções persistentes são resultantes da modulação da expressão gênica viral e celular e da modificação da resposta imunológica do gato ao vírus. A persistência é prolongada, geralmente por toda a vida do gato, e ocorre quando o vírus não é eliminado pela resposta imune adaptativa, dada a disfunção de linfócitos T citotóxicos.

A imunossupressão e a linfopenia coincidem com o acometimento sistêmico dos tecidos linfoides, especificamente de linfócitos T. Gatos acometidos pela infecção persistente comumente morrem devido ao desenvolvimento de doenças oportunistas secundárias de etiologia bacteriana e viral. Os subgrupos A, B, C e T usam glicoproteínas do envelope para adesão e entrada nos linfócitos T, outros linfócitos e células epiteliais da mucosa. Dentre os receptores de glicoproteínas virais nestas células, incluem-se (1) a proteína transportadora de tiamina felina (FeTHTR1), como receptor de FeLV-A; (2) as proteínas transportadoras de fosfato felinas 1 e/ou 2 (FePit1 ou FePit2), como receptores de FeLV-B; e (3) o receptor celular de FeLV-C (FeLVCR), uma proteína transportadora heme, como receptor de FeLV-C. O FeLV-T usa duas proteínas na adesão, entrada e infecção das células. A FePit1 é empregada como receptor, enquanto a FeLIX, uma proteína secretada primariamente por linfócitos T, é usada para restringir o tropismo aos linfócitos T. Os retrovírus também possuem glicoproteínas de envelope que formam múltiplos sistemas transmembrânicos para adesão a sistemas similares de linfócitos. Na infecção dos linfócitos T, o FeLV-T expressa, em seu envelope viral, diversas glicoproteínas transmembranas que se ligam a receptores transmembrânicos do hospedeiro (FePit1). Parece também que a expressão de receptores celulares específicos do hospedeiro, o número total de receptores expresso e o uso de cofatores solúveis determinam quais células serão infectadas pelos FeLV. Além disso, a infecção persistente de células da medula óssea pelo FeLV-A dá muitas oportunidades de mutação do gene do envelope, levando à expressão de novos subgrupos virais, que apresentam glicoproteínas de

envelope que reconhecem novos receptores nas membranas celulares. É provável que os quadros clínicos provocados por estes subgrupos sejam relacionados à variação genômica, pela expressão de glicoproteínas de superfície que determinam e restringem as células do hospedeiro a serem infectadas.

A imunossupressão, primariamente da imunidade mediada por células, parece ser resultante (1) da redução do número de linfócitos, especialmente de linfócitos T citotóxicos e *helper*, por morte celular induzida pelo vírus; (2) da supressão de linfocinas (interferon-δ e interleucinas secretados por linfócitos T ativados, que podem eliminar os vírus e as células infectadas); (3) da produção da proteína FeLV p15, que suprime a função linfocitária (controverso); (4) da disfunção da ativação de macrófagos induzida por linfocinas e (5) da disfunção da fagocitose por neutrófilos. Estimativas sugerem que cerca de 50% dos gatos acometidos por certas infecções bacterianas e hemobartonelose *(Mycoplasma haemofelis)* e 75% dos gatos com toxoplasmose *(Toxoplasma gondii)* são infectados pelo FeLV e apresentam imunossupressão provocada pelo vírus. Além disso, a imunossupressão induzida pelo vírus também foi associada à peritonite infecciosa felina, às doenças orais e gengivais crônicas, às respostas de reparação à inflamação ruim, à recidiva de abscessos e infecções cutâneas, às doenças respiratórias, à enterite aguda, à otite, e aos tumores malignos induzidos pelo vírus, como sarcomas.

A transformação neoplásica ocorre após a infecção persistente dos linfócitos T, geralmente na medula óssea. O vírus produz transcriptase reversa, que transcreve o RNA viral em pró-DNA viral e facilita a inserção deste último no DNA cromossômico dos linfócitos T ou de outras células da medula óssea. Depois que o vírus integra seu genoma no DNA da célula do hospedeiro, este é passado a todas as novas gerações celulares durante a mitose. A transcriptase reversa é carreada pelo vírus e liberada no citoplasma da célula do hospedeiro juntamente com o RNA viral após a fase de adesão e entrada do patógeno durante seu ciclo de replicação. A transformação neoplásica de linfócitos T ou outras células da medula óssea ocorre quando o DNA do pró-vírus é integrado ao DNA cromossômico em regiões críticas, que (1) contêm oncogenes, como o gene celular c-myc ou (2) são próximas a genes que influenciam a expressão dos genes c-myc. A ativação destes genes e a expressão de seus produtos gênicos resultam em uma série de alterações na regulação celular, modificando de forma irreversível o comportamento da célula, característico da transformação neoplásica (Cap. 6). O antígeno do oncornavírus felino associado à membrana celular (FOCMA) é expresso nas membranas celulares das células transformadas e não é encontrado em células normais (não transformadas), mesmo se infectadas pelo vírus.

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida Felina (Vírus da Imunodeficiência

Felina, Lentivírus, Vírus de RNA Envelopado)

Os mecanismos de lesão na síndrome da imunodeficiência adquirida felina são a disfunção e morte, induzidas pelo pró-vírus, de linfócitos T $CD4^+$, provocando imunossupressão. Dentre as lesões macroscópicas, observam-se aumento de volume transitório de linfonodos (linfoadenomegalia) e, a seguir, infecções microbianas oportunistas secundárias. O vírus da imunodeficiência felina provoca a depleção persistente e gradual de linfócitos T $CD4^+$ (linfócitos T *helper* [T_H], linfócitos T efetores, linfócitos T_H), resultando em uma síndrome de imunodeficiência caracterizada por estomatite e gengivite crônicas, síndrome de emaciamento (desnutrição), manifestações neurológicas e maior incidência de linfoma. A causa da depleção de linfócitos T $CD4^+$ é desconhecida. Este fenômeno pode ser multifatorial, incluindo a morte das células diretamente pela infecção viral, morte (*turnover*) após extensa e rápida replicação de células infectadas e não infectadas estimuladas por antígenos virais e/ou moléculas inflamatórias, supressão induzida pelo pró-vírus da proliferação celular, morte dos linfócitos T $CD4^+$ infectados pelo pró-vírus pelas respostas imunes adaptativas ou apoptose das células infectadas pelo pró-vírus.

Os gatos entram em contato com o vírus no sangue, mais comumente como pró-vírus em linfócitos T $CD4^+$ infectados e muito raramente como vírus livre em fômites de saliva. Em brigas que resultam em feridas por mordedura com sangramento, o sangue contaminado por linfócitos T $CD4^+$ infectados pelo pró-vírus entra em contato com (1) a mucosa oral (macrófagos e células dendríticas), especialmente das tonsilas, através da contaminação superficial, e (2) macrófagos e células dendríticas (células de Langerhans) da pele, pelas feridas penetrantes. Parece que o vírus é capaz de estabelecer uma infecção local nas células dendríticas, nos macrófagos e nos linfócitos da mucosa; no entanto, não está claro como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa, os macrófagos da mucosa e/ou as células dendríticas, e migra pela mucosa epitelial para acessar as células na submucosa (MALT). Hipoteticamente, vários mecanismos de disseminação podem estar envolvidos: (1) migração (tráfego leucocitário) dos linfócitos T $CD4^+$ infectados pelo pró-vírus pelo epitélio da submucosa; (2) infecção das células epiteliais da mucosa pela interação entre moléculas do envelope viral e receptores celulares de vírus liberados de linfócitos T $CD4^+$ infectados pelo pró-vírus; (3) infecção das células epiteliais da mucosa pela interação entre moléculas do envelope viral e receptores celulares de vírus livre de células ou (4) transferência do vírus livre de células por transcitose viral, um processo pelo qual o patógeno é transportado no interior da célula em vesículas e liberado na superfície basal abluminal. O sangue presente em feridas cutâneas tem acesso direto às células de Langerhans e aos

macrófagos teciduais.

Parece que, independentemente da via usada pelo vírus para entrar no corpo, os tecidos linfoides associados à mucosa (MALT) ou à pele (SALT), os linfócitos T $CD4^+$, os macrófagos e as células dendríticas devem ser acessados para o estabelecimento da infecção. Depois que as células são infectadas, o vírus é, então, disseminado pelo tráfego leucocitário via vasos linfáticos até os linfonodos regionais e, então, sistemicamente, chegam ao baço e a outros tecidos linfoides pelas vênulas pós-capilares ou vasos linfáticos e ducto torácico. Alguns estudos sugerem que o vírus pode também ser disseminado para a cavidade oral e a mucosa tonsilar via saliva, seja por linfócitos T $CD4^+$ infectados pelo pró-vírus ou por viremia livre de células, especialmente quando gatos com estomatite e gengivite crônica participam de higienização ou brigas. As células-alvo da infecção incluem linfócitos T $CD4^+$, linfócitos T $CD8^+$, linfócitos B, células do sistema mononuclear fagocitário, células dendríticas, megacariócitos e astrócitos. As glicoproteínas do envelope viral se ligam a receptores do hospedeiro e facilitam a infecção por adesão e entrada do patógeno nas células-alvo. Pouco se sabe acerca das características dessas glicoproteínas de envelope. Diferentes cepas virais parecem expressar diferentes glicoproteínas de envelope (e outras proteínas) e, assim, é provável que estas moléculas participem da patogenicidade viral. As células-alvo expressam o receptor felino CD134 e o cofator CXCR4 em suas membranas, que atuam como correceptores e são necessários à adesão, ligação e entrada do vírus nas células do hospedeiro.

Síndrome do Emaciamento Multissistêmico de Suínos Desmamados (Circovírus Suíno Tipo 2, Vírus de DNA não Envelopado)

Os mecanismos de lesão na síndrome do emaciamento multissistêmico de suínos desmamados são a disfunção e morte, induzidas por vírus, de linfócitos, levando à depleção destas células e à imunossupressão. O vírus parece requerer células mitóticas, como linfócitos, na fase S do ciclo celular para a infecção e replicação. Dentre as lesões macroscópicas, são observados linfonodos com aumento de volume, de tamanho normal, pequenos e atróficos, que são o contínuo das alterações na resposta dos linfócitos à infecção, replicação e liberação viral. A infecção é provavelmente correlacionada à replicação viral e à intensa hiperplasia (linfoadenomegalia). A hiperplasia é seguida pela liberação do vírus dos linfócitos infectados, um processo que mata estas células e provoca a atrofia dos linfonodos. As lesões microscópicas são únicas, já que a inflamação é granulomatosa e apresenta células gigantes sinciciais derivadas de macrófagos.

Os suínos entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos oronasais-faríngeos, fezes e urina de animais infectados. O vírus é inalado ou

ingerido e depositado na mucosa. No sistema respiratório, o vírus é depositado e aprisionado na camada de muco por turbulência centrífuga e inercial e entra em contato com a mucosa das tonsilas. Não se sabe se e como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa, os macrófagos da mucosa e/ ou as células dendríticas. No sistema alimentar, o vírus é deglutido, chega ao intestino delgado pelo peristaltismo e entra em contato com as células M sobrejacentes às placas de Peyer. As células M não apresentam a camada de muco e o vírus tem acesso direto às membranas celulares.

Parece que o vírus estabelece a infecção nos tecidos linfoides da tonsila e das placas de Peyer, infectando as células dendríticas, os macrófagos e os linfócitos da mucosa. À exceção das células M, não está claro como vírus se dissemina através da mucosa epitelial e chega às células da submucosa (MALT), mas é provável que o tráfego leucocitário participe desse processo. A disseminação através da mucosa epitelial pode também ocorrer por interações ligante-receptor, seguidas por transcitose viral às superfícies basais e liberação no lado abluminal. Após a infecção local de macrófagos, células dendríticas e linfócitos, o vírus se dissemina por tráfego leucocitário em macrófagos e células dendríticas, via vasos linfáticos, até os linfonodos regionais e, então, sistemicamente, através das vênulas pós-capilares ou dos vasos linfáticos e do ducto torácico, para o sistema circulatório, entrando em contato com os linfócitos do baço, dos linfonodos e de outros tecidos linfoides.

O vírus usa uma proteína viral de seu capsídeo para aderir aos receptores de glicosaminoglicana, de sulfato de heparina e sulfato de condroitina B presentes em macrófagos, células dendríticas e linfócitos e, então, para infectar estas células. Os macrófagos não são permissivos ao vírus e parecem servir primariamente como células de trânsito para disseminação do patógeno a outros locais; os linfócitos, por outro lado, são permissivos ao vírus e permitem a replicação viral. Os linfócitos são danificados e mortos durante a replicação. Embora a necrose induzida pelo vírus seja sugerida como mecanismo de morte celular, a apoptose pode ser a causa principal, já que há ativação das vias de caspases pelas proteínas virais. Outros estudos sugerem que a perda linfoide pode reduzir a produção de células linfoides na medula óssea ou sua proliferação em tecidos linfoides secundários, o que leva à depleção de todos os tipos de linfócitos T e B, à imunossupressão e à maior suscetibilidade a infecções oportunistas secundárias. Embora não haja prova de que este é o agente etiológico, o circovírus suíno tipo 2 (PCV2) foi também associado a várias outras doenças, incluindo pneumonia, enterite, falhas de reprodução e a síndrome de dermatite e nefropatia por PCV2. Muitas destas doenças são associadas a infecções concomitantes provocadas por outros microrganismos. Tais enfermidades foram agrupadas sob o termo doenças associadas ao PCV2 e não serão discutidas neste capítulo, dada a

existência de poucas informações sobre estas patologias.

Sistema Nervoso

Cinomose Canina (Morbilivírus, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na cinomose canina é a disfunção e morte de células epiteliais, mesenquimatosas, neuroendócrinas e hematopoiéticas de muitos tecidos e sistemas de órgãos. Lesões macroscópicas não são observadas no sistema nervoso. Na medula óssea e no sistema linfoide e linfático, há linfoadenopatia seguida por atrofia. A princípio, há aumento de volume de linfonodos, acompanhado por hemorragia e edema, rapidamente seguido por morte celular, resultando em perda de linfócitos T e B de baço, linfonodos, MALT, tonsila e timo. As alterações da medula óssea são mínimas e inespecíficas.

Os cães entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos da cavidade nasal e da cavidade oral, por meio do contato direto com indivíduos infectados. O vírus é inalado e depositado na mucosa dos sistemas de troca de condução e de O_2-CO_2 pela turbulência centrífuga e inercial. Na camada de muco da oronasofaringe, o vírus é fagocitado por linfócitos e macrófagos e, provavelmente, por células dendríticas, e se dissemina via tráfego leucocitário para as tonsilas. Aqui, os linfócitos e macrófagos são infectados e migram pelos vasos linfáticos aos linfonodos regionais e, então, sistemicamente, por vênulas pós-capilares ou vasos linfáticos e ducto torácico, para o sistema circulatório de linfócitos no baço, timo, linfonodos, medula óssea, linfonodos associados à mucosa e placas de Peyer, e células de Kupffer do fígado. A infecção das células pode também ocorrer por viremia livre de células e através de plaquetas. Após a infecção sistêmica do tecido linfoide, as células infectadas ou o vírus se disseminam aos órgãos parenquimatosos, incluindo os sistemas nervoso, respiratório, alimentar e urinário. O vírus infecta diversas células epiteliais e mesenquimatosas (vírus pantrópico) e as mata ao se replicar e escapar para o meio extracelular.

No sistema respiratório, o vírus mata pneumócitos, células do epitélio bronquiolar e macrófagos alveolares, prejudicando, assim, a função da barreira ar-sangue, o aparelho mucociliar e as respostas imunes inatas e adaptativas, resultando em má oxigenação do sangue, menor remoção de *debris* particulados, desenvolvimento de infecções bacterianas secundárias e redução da fagocitose e da apresentação de antígenos por macrófagos, respectivamente. Tais mecanismos contribuem para o desenvolvimento de broncopneumonia supurativa. No sistema alimentar, o vírus mata enterócitos (e, provavelmente, as células M), provocando diarreia. O vírus também chega aos ameloblastos durante o desenvolvimento da

dentição adulta, infecta e mata estas células e gera a alteração conhecida como *hipoplasia do esmalte* (Fig. 7-17). O vírus usa duas proteínas virais do envelope: uma proteína de adesão denominada *proteína viral H* e a proteína de fusão denominada *proteína viral F*, que se ligam a receptores glicoproteicos da membrana celular. As proteínas de fusão viral participam da penetração do vírus em linfócitos não infectados, da disseminação do patógeno entre as células e da formação de células sinciciais (p. ex., proteína transmembrana CD9) caracteristicamente observadas nos pulmões. Foi experimentalmente demonstrado que quando os linfócitos infectados pelo vírus entram em contato com linfócitos e outros tipos celulares não infectados, há indução da expressão de novos receptores SLAM ou de maiores números destas moléculas. As moléculas secretadas pelos linfócitos infectados provavelmente medeiam este processo e, assim, podem amplificar a infecção viral nos cães. O receptor glicoproteico CD150 (SLAM) é encontrado em membranas de linfócitos, monócitos, macrófagos, células do epitélio de transição, células endoteliais e células não identificadas do estômago, do intestino delgado e do pulmão.

O estado vacinal, a viabilidade do sistema imunológico adaptativo e a patogenicidade viral determinam se o desenvolvimento de polioencefalomielite, leucoencefalomielite desmielinizante ou de ambas ocorre no SNC. Linfócitos e macrófagos infectados disseminam o vírus da cinomose, via sistema vascular, para o SNC, através do tráfego leucocitário e da viremia livre de células. É provável que as células e os vírus interajam através da cascata de adesão leucocitária (Cap. 3), por adesão às células endoteliais e migração transendotelial. O vírus também infecta e se replica em células endoteliais de capilares e vênulas pós-capilares, levando ao desenvolvimento de uma resposta inflamatória linfocítica mononuclear perivascular característica das infecções virais. O vírus, então, infecta e se replica em pericitos vasculares, células da micróglia e processos podais dos astrócitos perivasculares, assim como no epitélio do plexo coroide. O vírus escapa do epitélio do plexo coroide e se dissemina no líquido cefalorraquidiano (LCR), para infectar células ependimárias e oligodendrócitos da glia na substância branca subependimária. Os sinais clínicos provocados pelo vírus são provavelmente relacionados à lesão de neurônios e oligodendrócitos da glia. Os vírus podem provocar lesões na substância cinzenta (neurônios: polioencefalomielite) e na substância branca (oligodendrócitos da glia: leucoencefalomielite desmielinizante). A infecção neuronal provavelmente se origina da disseminação do vírus aos neurônios a partir de pericitos e processos podais dos astrócitos perivasculares infectados. Estes astrócitos podem também ser reservatórios para a disseminação do vírus no SNC. A infecção viral de neurônios provoca necrose neuronal e subsequente neuronofagia via células residentes da micróglia e monócitos, macrófagos e linfócitos em trânsito. A disseminação do vírus aos oligodendrócitos é

provavelmente originária da infecção de células ependimárias; no entanto, a infecção através do sistema vascular, dos capilares e das vênulas pós-capilares e dos pericitos e processos podais dos astrócitos perivasculares infectados não foi excluída como possível mecanismo de disseminação.

O acometimento de oligodendrócitos provoca leucoencefalomielite desmielinizante, que apresenta uma fase aguda e uma fase crônica. Foram propostos dois mecanismos para o desenvolvimento da fase aguda da leucoencefalomielite desmielinizante: (1) morte de oligodendrócitos pela infecção ou (2) uma reação de hipersensibilidade do tipo II contra proteínas como a proteína básica de mielina e a glicoproteína associada à mielina. Quanto ao mecanismo de morte celular, não há evidências de apoptose ou necrose de oligodendrócitos induzida pelo vírus, e embora o patógeno possa infectar os oligodendrócitos, não foram encontradas proteínas virais nestas células. Os astrócitos e as células da micróglia podem ser infectados e ativados, sofrendo hipertrofia e hiperplasia. Segundo uma hipótese, moléculas tóxicas, como citocinas pró-inflamatórias produzidas por estas células da glia, interrompem a função dos oligodendrócitos e matam estas células. Em relação ao mecanismo da reação de hipersensibilidade, as lesões microscópicas de vacuolização (edema intramielínico) das lamelas de mielina dos axônios adjacentes da substância branca, acompanhadas por astrócitos, macrófagos (monócitos), células residentes da micróglia e algumas células gigantes multinucleadas reativas são consistentes com este tipo de alteração imunomediada. Com a progressão da lesão, a resposta inflamatória se intensifica e é caracterizada por infiltrações mononucleares perivasculares. A mielina é fagocitada por macrófagos (monócitos) e células da micróglia e a lesão é reparada por proliferação dos processos astrocíticos, formando, assim, densas placas (cicatrizes gliais [astrocíticas]). A fase crônica da leucoencefalomielite desmielinizante parece ser um mecanismo *bystander* de inflamação e respostas imunomediadas induzidas pelo vírus, como as reações celulares (linfócitos T citotóxicos) dependentes de anticorpos contra as proteínas virais expressas nas membranas celulares de oligodendrócitos, que levam a separação, dano e fagocitose das lamelas de mielina mediadas por macrófagos. O dano à mielina é provavelmente resultante da liberação de enzimas proteolíticas, radicais livres de oxigênio e citocinas de macrófagos, monócitos e células residentes da micróglia ativadas. Os lipídeos derivados das lamelas danificadas estimulam uma intensa resposta fagocítica e provavelmente dão início ao recrutamento de outros monócitos e macrófagos às lesões. A destruição da barreira hematoencefálica pelas enzimas proteolíticas parece atuar no influxo de células inflamatórias, que provavelmente é mediado pela infecção viral dos astrócitos, por meio de seus processos podais, envolvidos na estrutura e função da barreira hematoencefálica.

Raiva (Lissavírus, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na raiva é uma disfunção neuronal provavelmente provocada por vários mecanismos propostos, como o sequestro viral da transcrição e da tradução do RNA nos neurônios, alteração das funções dos neurotransmissores, disfunção dos canais iônicos e/ou indução da síntese de óxido nítrico. O vírus da raiva infecta neurônios de todas as espécies mamíferas. No SNC, não são observadas lesões macroscópicas; no entanto, corpúsculos de inclusão (corpúsculos de Negri) e uma inflamação linfocítica mononuclear perivascular crônica, característica das infecções virais, são encontrados (Figs. 1-49, *C* e 14-45). Além de neurônios, o vírus infecta células da glia no sistema nervoso e células epiteliais, como aquelas das glândulas salivares.

Os animais entram em contato com o vírus em fômites de saliva, por meio de feridas penetrantes causadas por mordeduras de animais doentes. O vírus chega aos fluidos corpóreos intersticiais (extracelulares) e ao plasma (ferida por mordedura com hemorragia), difunde-se e entra em contato, adere e invade células da musculatura estriada, por ligação da proteína G do envelope do vírus da raiva a receptores de neurotransmissores, como os receptores de acetilcolina, nas membranas celulares. A proteína G do envelope é um importante fator de neurovirulência do vírus da raiva e determina quais vias nervosas serão infectadas. O vírus se replica em músculos, nos brotamentos de membranas celulares, entra nos fluidos intersticiais das junções mioneurais e, de maneira aleatória, se liga a receptores de acetilcolina, receptores de moléculas de adesão celular, receptores de neurotrofina ou outros tipos de gangliosídeos nas membranas celulares de terminações axonais não mielinizadas (terminações nervosas) de neurônios motores inferiores ou neurônios sensoriais de nervos periféricos. Processos similares são também usados na disseminação e replicação do vírus em nervos cranianos depois de feridas por mordedura na face. Após ligados, os vírus entram no citoplasma das terminações nervosas através de pinocitose via vesículas revestidas de clatrina e a formação de vesículas. Os vírus presentes nas vesículas se disseminam de forma centrípeta, das junções mioneurais ao corpo celular, através do transporte axonal retrógrado rápido, provavelmente utilizando um sistema de transporte microtubular com cadeia leve de dineína. O vírus se replica no corpo celular dos neurônios e segue pelos dendritos, pelo transporte axonal, onde se aloja em brotamentos da membrana celular dos processos dendríticos nas fendas sinápticas das junções neuroneurais. O patógeno interage com receptores de terminações nervosas sensoriais e motoras na medula espinal e no cérebro. Do ponto de vista mecânico, a replicação e a disseminação viral nos neurônios sensoriais e motores da medula espinal e do cérebro são idênticas àquelas que ocorrem nos

nervos periféricos. O mecanismo exato que facilita a disseminação transináptica do vírus da raiva é desconhecido. Tal mecanismo pode ser associado, em parte, à montagem viral, em que a proteína M encapsula o vírus e auxilia sua movimentação pelas membranas celulares, como aquelas da sinapse, que contêm glicoproteínas essenciais à formação do envelope viral e ao brotamento viral. A proteína G do envelope é também necessária à adesão à membrana celular e à disseminação transináptica do vírus para o próximo neurônio da via neural.

O vírus emprega mecanismos de transporte axonal em sua disseminação sistêmica, por vias nervosas aferentes e eferentes, infectando as células epiteliais das glândulas salivares (Fig. 14-44). O vírus da raiva, através destas vias nervosas, pode também infectar outras células, como as das papilas gustativas, da cavidade nasal, da pele e dos folículos pilosos, da adrenal, do pâncreas, do rim, do músculo cardíaco e da retina e da córnea. Na verdade, as formas "furiosa" e "silenciosa" da raiva em animais domésticos provavelmente são provocadas pela infecção de populações e vias neuronais específicas, como as do hipocampo ou do cerebelo, respectivamente. O vírus se dissemina nas glândulas salivares através do transporte axonal, usando nervos parassimpáticos presentes nos nervos cranianos facial (VII) e glossofaríngeo (IX) e nervos simpáticos dos segmentos torácicos T1-T3 da medula espinal. Além da disseminação viral para as glândulas salivares, a infecção de nervos parassimpáticos e simpáticos também aumenta a secreção das glândulas salivares: (1) diretamente, por estimulação de receptores β-adrenérgicos nas células dos ácinos e ductos salivares, com aumento da concentração de cAMP e, consequentemente, da secreção de saliva, e (2) indiretamente, pela estimulação de nervos dos vasos sanguíneos que suprem as glândulas salivares. O vírus brota das membranas celulares dessas terminações nervosas, infecta as células acinares salivares por meio de receptores celulares específicos para a proteína G do envelope e se multiplica em grandes quantidades nas células acinares salivares. O vírus, então, brota das superfícies apicais (luminais) das membranas celulares acinares, se mistura à saliva e pode ser transmitido em feridas por mordedura. A especificidade apical do brotamento viral é estabelecida durante o estágio de montagem da replicação viral. O genoma e as proteínas virais formam complexos no citoplasma das células acinares, que se agrupam em áreas da membrana celular que contêm seus respectivos receptores glicoproteicos, e então o vírus brota da membrana e chega ao lúmen acinar.

Encefalomielite Equina (Alfavírus, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na encefalomielite equina é a destruição e morte dos neurônios no SNC. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas hiperemia ativa, vasculite, hemorragia e áreas de necrose amarelo-esbranquiçada-acinzentadas na substância

cinzenta do sistema nervoso, especialmente na medula espinal (Fig. 14-79). Uma vez que os neurônios são alvos primários, as lesões são mais comumente observadas na substância cinzenta, áreas em que se localizam os corpos celulares dos neurônios, e estas doenças são classificadas como polioencefalites ou polioencefalomielites. O termo encefalomielite equina é usado para agrupar as doenças provocadas por três cepas bastante semelhantes de alfavírus, que são responsáveis pela encefalomielite equina oriental, pela encefalite equina ocidental e pela encefalomielite equina venezuelana. A encefalomielite de St. Louis é o correspondente humano dessas doenças equinas, que também foram denominadas *polioencefalite-polioencefalomielite arbovirótica.* O termo *arbovírus* é derivado da expressão em língua inglesa "*ar*thropod-*bo*rne" (transmissão por artrópodes), que foi encurtado e é usado como acrônimo.

Os equinos entram em contato com o vírus por meio de feridas cutâneas penetrantes por picadas de mosquitos infectados. Os mosquitos se infectam ao picarem aves, que são reservatórios do vírus. Variações sazonais de temperatura e precipitação influenciam muito a densidade populacional de mosquitos e, assim, a ocorrência da doença. Após a penetração cutânea, o vírus pode entrar diretamente no sistema circulatório e infectar monócitos ou ser depositado em tecidos vascularizados da MEC (conjuntivos) e infectar células dendríticas (células de Langerhans) e macrófagos teciduais (Fig. 4-45). Nestas células, o vírus se dissemina via tráfego leucocitário aos linfonodos regionais, seja pelo sistema circulatório ou pelos vasos linfáticos, onde infecta linfócitos. O vírus também pode se disseminar aos linfonodos regionais via viremia livre de células, pelos vasos linfáticos. O envelope viral contém duas glicoproteínas ancoradas à membrana, E1 e E2. A proteína de adesão E2 é usada na adesão ao receptor da célula-alvo, enquanto a proteína de fusão E1 do envelope viral é empregada na entrada do patógeno nas células, por endocitose. Os receptores das proteínas E1 e E2 são encontrados em diversos tipos celulares e provavelmente determinam quais sistemas de órgãos, como o sistema nervoso, serão infectados. O vírus, então, se dissemina sistemicamente, via tráfego leucocitário, em linfócitos e macrófagos pelas vênulas pós-capilares ou vasos linfáticos e ducto torácico para o sistema circulatório, chegando aos linfonodos, ao baço, ao timo, à medula óssea, às placas de Peyer, ao pâncreas e à musculatura esquelética. A infecção provoca necrose de células mieloides na medula óssea e de linfócitos nos linfonodos e no baço. Citocinas pró-inflamatórias, como IFN-γ, e citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10, produzidas por linfócitos infectados, podem provocar a morte celular. As citocinas liberadas no sistema vascular podem também atuar na barreira hematoencefálica, tornando-a mais suscetível à infecção. Na encefalomielite equina oriental, os osteoblastos parecem ser a população sistêmica de células-alvo usadas na amplificação viral, possibilitando a disseminação

do patógeno para o sistema nervoso, enquanto as células dendríticas, as células linfoides e as células do sistema mononuclear fagocitário não são tão suscetíveis à infecção, e, assim, os linfonodos sistêmicos e o baço apresentam poucas lesões. Embora não esteja claro como o vírus se dissemina para o SNC, o tráfego leucocitário por linfócitos e macrófagos (monócitos) parece ser o mecanismo provável. A viremia livre de células pode também ser observada.

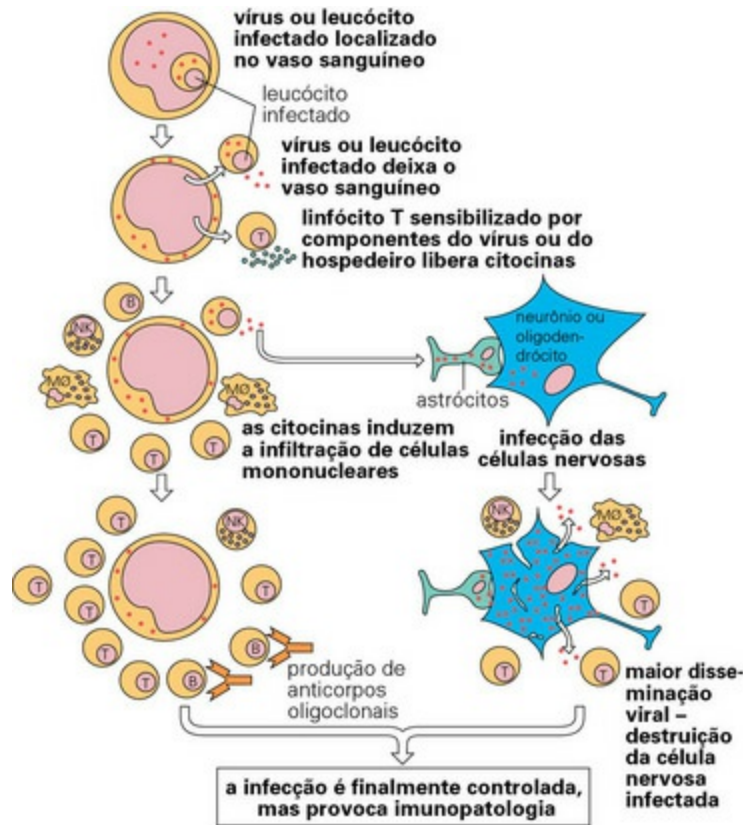



Fig. 4-45 Mecanismo das infecções por arbovírus e vírus do Nilo Ocidental. MØ, Macrófago; NK, célula *natural killer*.

(De Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)

Encefalomielite do Vírus do Nilo Ocidental (Flavivírus, Vírus de RNA Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão da encefalomielite do vírus do Nilo Ocidental são similares àqueles observados na encefalomielite equina (Fig. 4-45).

Meningoencefalite Herpética Bovina ([Polioencefalomalacia] Herpesvírus bovino 5: Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA Envelopado)

O herpesvírus bovino 5 infecta células, dissemina-se, e tem o comportamento de maneira similar à do herpesvírus bovino 1, à exceção de ser mais neurovirulento e induzir encefalite grave e frequentemente fatal. Ver a rinotraqueíte infecciosa bovina na seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura. Os mecanismos da lesão são a

disfunção e a morte de neurônios e astrócitos, provocadas pela replicação viral e pelas prováveis ações de linfócitos T citotóxicos em células nervosas infectadas, através de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, como parte da inflamação linfocítica mononuclear (respostas imunes inatas e adaptativas). Dentre as lesões macroscópicas, são observados edema cerebral, hiperemia ativa, hemorragia e malacia, em distribuição aleatória.

Os bovinos entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos, por meio do contato direto com animais infectados. O vírus é inalado ou ingerido e depositado na mucosa das cavidades oral, nasal e faríngea e da conjuntiva ou é inalado e depositado na mucosa do componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial. As glicoproteínas do envelope viral B, C, D e E são usadas na adesão a receptores de terminações nervosas sensoriais que suprem estas mucosas. Estas proteínas também podem interagir com receptores de diversas outras células-alvo. Tais receptores são glicosaminoglicanas, como o mediador da entrada de herpesvírus A, as nectinas 1 e 2 (proteínas C e B de entrada de herpesvírus) e a 3-*O*-sulfatada de sulfato de heparina. Não foi esclarecido como o vírus penetra a camada de muco para acessar as terminações nervosas sensoriais da mucosa. Através destas terminações nervosas, o vírus entra nos neurônios, como aqueles dos nervos trigêmeo e olfatórios, e se dissemina via transporte retrógrado por axônios a outros neurônios e células da glia do sistema nervoso. Parece que a glicoproteína de envelope E e 3-*O*-sulfatada de sulfato de heparina podem amplificar a adesão viral, a entrada e a disseminação do patógeno no SNC. O mecanismo da malacia permanece desconhecido, mas, aparentemente, esta alteração não é provocada por lesões vasculares óbvias. As lesões neuronais são consistentes com necrose, provavelmente causada pela lesão e morte celular induzidas pelo vírus. No entanto, a superprodução de óxido nítrico por neurônios e astrócitos infectados pode levar à disfunção e morte destas células e das células contíguas não infectadas.

O herpesvírus bovino 5 pode entrar em latência no sistema nervoso, por meio de mecanismos provavelmente idênticos aos do herpesvírus bovino 1.

Mieloencefalopatia Herpética Equina (Herpesvírus equino 1: Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na mieloencefalopatia herpética equina é a disfunção e morte das células endoteliais das pequenas arteríolas do cérebro e da medula espinal; no entanto, seu mecanismo é incerto, sendo provavelmente relacionado à replicação viral. Imunocomplexos (reações de hipersensibilidade de tipo III) e fixação do sistema complemento (vasculite induzida por imunocomplexos) foram também sugeridos. Dentre as lesões macroscópicas, são observados focos do edema, hemorragia e

malacia vasocêntrica distribuídos de maneira aleatória (áreas amarelo-esbranquiçada-acinzentadas) consistentes com a oclusão vascular, resultando em infarto (Fig. 14-80).

Os equinos entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos, pelo contato direto com animais infectados. O vírus é inalado ou ingerido e depositado na mucosa das cavidades oral, nasal e faríngea ou inalado e depositado na mucosa do componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial. O vírus infecta e se replica na mucosa epitelial e nas células endoteliais e, então, nos linfócitos da mucosa e da submucosa contígua e, provavelmente, em macrófagos, monócitos e células dendríticas (MALT); a seguir, se dissemina via tráfego leucocitário, passando pelos vasos até chegar aos linfonodos regionais. Não se sabe se e como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células da mucosa epitelial e as células endoteliais ou ainda se ou como macrófagos da mucosa e/ou células dendríticas são acometidos, embora isto seja muito provável. Embora ligantes e receptores específicos não tenham sido identificados, as glicoproteínas do envelope viral provavelmente aderem aos receptores de glicosaminoglicana nas membranas celulares do hospedeiro e utilizam tal interação para entrar nestas células. A infecção parece ser mantida e amplificada em linfócitos e, provavelmente, em macrófagos e monócitos dos linfonodos regionais, e então se dissemina sistemicamente, pelo sangue e vasos linfáticos, nestas células, via tráfego leucocitário no sistema circulatório. As células infectadas provavelmente usam moléculas de adesão do envelope viral para se ligar a receptores do endotélio vascular, e durante a migração pela parede vascular interagem com as células locais, permitindo que o vírus infecte e se replique nas células endoteliais, nos miócitos e nos pericitos das pequenas arteríolas do cérebro e da medula espinal, causando vasculite e trombose. Não se sabe por que estas células são alvos da infecção viral; no entanto, as típicas interações ligante-receptor ou a permissividade destas células são prováveis mecanismos. A ativação de moléculas de adesão endotelial e leucocitária é uma importante etapa na disseminação do vírus às células endoteliais e, assim, pode contribuir para o tropismo por células endoteliais da infecção viral.

Hipoplasia Cerebelar Induzida por Parvovírus (Parvovírus, Vírus de DNA não Envelopado)

Ver a parvovirose na seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal para mais informações acerca dos estágios locais e regionais de disseminação e replicação virais antes do acometimento do SNC. Em gatas gestantes, o parvovírus é capaz de atravessar a placenta e infectar células mitóticas do cerebelo em desenvolvimento dos filhotes, resultando em hipoplasia cerebelar (Fig. 14-35).

Seja por tráfego leucocitário ou viremia livre de células, os parvovírus são capazes de acessar as células da placenta. O vírus infecta e se replica em trofoblastos placentários e se dissemina, infecta e se replica em citotrofoblastos e células do estroma mesenquimal da placenta fetal. Destas células, o vírus chega ao sistema vascular fetal e se dissemina às células hematopoiéticas e outras células mitóticas, infectando-as e se replicando nessas populações. Foi também sugerido que os macrófagos da placenta e as células endoteliais fetais provavelmente participam da replicação e disseminação do vírus nos fetos. Embora o vírus possa infectar um grande número de diferentes células fetais, não está claro por que a infecção fetal é clinicamente dominada pela lesão das células do cerebelo e pela hipoplasia cerebelar. Interações ligante-receptor podem contribuir para esta especificidade; no entanto, outros mecanismos desconhecidos provavelmente estão envolvidos.

O parvovírus apenas infecta e se replica em células mitóticas. As células da camada granular externa do cerebelo são mitóticas, mas não as células de Purkinje. No entanto, a morte celular é observada nessas duas populações celulares, quando apenas uma está em divisão. As células precursoras da camada granular externa do cerebelo são as principais células-alvo da replicação do parvovírus durante o período perinatal, já que entram na fase S do ciclo mitótico. As células de Purkinje também são infectadas, mas são células pós-mitóticas que não se dividem. Parece que o vírus infecta as células de Purkinje através do receptor de transferrina das membranas celulares do hospedeiro, que é comumente usado pelos parvovírus para a entrada em outros tipos de células. O vírus é incapaz de se replicar nas células de Purkinje pós-mitóticas, mas há transcrição de proteínas virais. Foi sugerido que a proteína não estrutural NS1 do parvovírus é produzida em baixas concentrações durante as fases G0 e G1 do ciclo celular. Uma vez que a NS1 é conhecida por ser altamente citotóxica e capaz de induzir alterações citoesqueléticas, pode provocar lesão e citólise das células de Purkinje durante a infecção *in utero*. Embora a hipoplasia cerebelar não seja comumente observada na infecção *in utero* na espécie canina, um recente estudo identificou o DNA do parvovírus no tecido cerebral de filhotes com a doença. No entanto, o significado desta informação ainda não foi esclarecido, já que proteínas estruturais do parvovírus não foram identificadas nestes mesmos tecidos. Uma síndrome similar, de mecanismos provavelmente semelhantes, é observada em bezerros infectados *in utero* com o vírus da diarreia viral dos bovinos–doença mucosa (Fig. 14-36).

Visna (Vírus Maedi-Visna [Lentivírus Ovino] , Vírus de RNA Envelopado)

A sequência cronológica de eventos que caracteriza a patogênese da lesão na *maedi-visna* é similar àquela observada na pneumonia progressiva ovina (Maedi). O

mecanismo de lesão é a inflamação crônica ativa (granulomatosa) do SNC, com desenvolvimento de encefalite desmielinizante. Dentre as lesões macroscópicas, são observados focos de malacia amarelo-esbranquiçada distribuídos de maneira aleatória no SNC. O lentivírus ovino infecta de modo persistente as células do sistema mononuclear fagocitário, incluindo células da micróglia (macrófagos teciduais locais do SNC), e todos estes tipos celulares são essenciais à gênese da resposta inflamatória no SNC.

Encefalite Caprina (Vírus da Artrite-Encefalite Caprina, Vírus de RNA Envelopado)

A patogênese e o mecanismo de lesão na encefalite caprina são similares àqueles observados na pneumonia progressiva ovina (Maedi) (ver a Seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura); no entanto, a via inicial de exposição é diferente. O mecanismo de lesão é a inflamação crônica ativa (granulomatosa) do SNC, com desenvolvimento de encefalite desmielinizante. Dentre as lesões macroscópicas, são observados focos de malacia amarelo-esbranquiçada distribuídos de maneira aleatória no SNC, especialmente na medula espinal (Fig. 14-90). O vírus da artrite-encefalite caprina infecta persistentemente células do sistema mononuclear fagocitário, de modo que as células da micróglia (macrófagos teciduais locais do SNC) e os monócitos em trânsito são o principal tipo celular na gênese da resposta inflamatória. Os cabritos são primariamente expostos ao vírus por meio da ingestão do leite ou colostro infectado. Embora tal fenômeno não tenha sido comprovado, é provável que o vírus infecte as células M sobrejacentes às placas de Peyer. Após a infecção, o vírus é transferido e liberado nas superfícies basilares das células M, acessando os macrófagos e os linfócitos das placas de Peyer. Nestes locais, os macrófagos são infectados com o vírus e, então, o disseminam para as células precursoras de monócitos da medula óssea e, por fim, para o SNC.

Pseudorraiva (Doença de Aujeszky) (Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA Envelopado)

Os mecanismos de lesão na pseudorraiva são a destruição e morte dos neurônios, provavelmente provocadas pelas ações de células citolíticas do sistema imunológico. Uma vez que os neurônios são o alvo primário da infecção viral, as lesões são mais comumente observadas na substância cinzenta e, por isso, a doença é denominada polioencefalite ou polioencefalomielite. Lesões macroscópicas características geralmente não são observadas, mas, em casos graves, podem incluir hiperemia ativa e hemorragia.

Os suínos entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos

oronasais-faríngeos, mais comumente por inalação, e possivelmente pela contaminação de feridas cutâneas penetrantes decorrentes de mordeduras. Quando inalado, o vírus é depositado na mucosa das cavidades oral, nasal e faríngea, especialmente da tonsila, ou na mucosa do componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial. Na tonsila, os vírus podem infectar e se replicar nas células epiteliais da mucosa e nos macrófagos e nas células dendríticas de mucosa e submucosa (MALT). No pulmão, o vírus também infecta e se replica em células similares (BALT), incluindo macrófagos alveolares, que são mortos, resultando no desenvolvimento de broncopneumonia secundária. A adesão e a entrada viral são provavelmente mediadas pela interação de glicoproteínas do envelope viral com receptores das membranas celulares do hospedeiro. Na mucosa e na submucosa nasal e faríngea, especialmente da tonsila, o vírus infecta terminações nervosas sensoriais dos nervos olfatórios, glossofaríngeos e trigêmeos, usando o transporte retrógrado por axônios para entrar no cérebro. O vírus pode se disseminar por via transináptica por todo o SNC, empregando mecanismos similares àqueles descritos na raiva, e infectam e se replicam em muitos tipos de neurônios. As glicoproteínas do envelope viral C, B, D, H e L são usadas na adesão, fusão e entrada nas membranas das terminações nervosas. Estas glicoproteínas também participam da disseminação transináptica do vírus a outros neurônios do SNC e outras células nervosas, como astrócitos, células da micróglia, células ependimárias e monócitos/macrófagos em trânsito, assim como da formação de células sinciciais e da modulação das respostas imunes inatas e adaptativas. O vírus não pode se replicar nestas células e, assim, são incapazes de infectar outras células do SNC. Isto pode representar um mecanismo de defesa local intrínseco e/ou imune inato que isola, por fagocitose, o vírus em astrócitos, monócitos-macrófagos e células da micróglia, e restringe sua disseminação a outras células. Infecções latentes envolvem o nervo trigêmeo e os gânglios, mas linfonodos tonsilares podem também ser acometidos. É possível que terminações nervosas periféricas na pele, na hipoderme e nos músculos possam ser expostas à infecção por meio de feridas por mordedura e ser usadas pelo vírus para acessar o SNC por mecanismos similares àqueles descritos na raiva.

As glicoproteínas do envelope viral nas membranas de neurônios infectados são alvos de anticorpos neutralizantes, linfócitos T citotóxicos e células NK ativadas por linfocinas, sendo parte da resposta inflamatória linfocítica mononuclear perivascular crônica característica das infecções virais. Estas células podem ser significativas na lesão e morte de neurônios observadas na pseudorraiva. A hipertrofia e hiperplasia de astrócitos, células da micróglia e monócitos-macrófagos são espacial e temporalmente relacionadas à gravidade da lesão neuronal; no entanto, o possível papel de moléculas biologicamente ativas, como citocinas (p. ex., TNF-α) secretadas

por estas células, não foi esclarecido.

Osso, Articulações, Ligamentos e Tendões

Artrite Caprina (Síndrome da Artrite-Encefalite Caprina, Vírus de RNA Envelopado)

O mecanismo de lesão na artrite caprina é a inflamação crônica ativa (granulomatosa) da sinóvia, levando ao desenvolvimento de sinovite proliferativa. A sequência cronológica dos eventos que caracterizam a patogênese da lesão da artrite caprina é similar àquela observada na pneumonia progressiva ovina (Maedi) (ver a Seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura).

Sistema Tegumentar

Varíola (Varíola Bovina [Ortopoxvírus] , Varíola Ovina e Varíola Caprina [Capripoxvírus] , Varíola Suína [Suipoxvírus] , Vírus de DNA Envelopado)

O termo varíola é usado para agrupar doenças, como a varíola bovina, a varíola ovina, a varíola caprina, a varíola suína e a doença cutânea nodosa, que são causadas por cepas similares de poxvírus. Os mecanismos de lesão são a disfunção e a morte de células dendríticas e células epiteliais da pele. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas máculas, pápulas, vesículas, pústulas, descamações e cicatrizes (Figs. 17-31, 17-42 e 17-44). As lesões são mais facilmente observadas em áreas glabras (livres de lã e de pelos) (Fig. 4-46). De modo geral, a varíola ovina e a varíola caprina são mais virulentas e provocam doença sistêmica, enquanto a varíola bovina e a varíola suína geralmente não o fazem. Nesta última espécie, a disseminação do vírus é resultante do contato entre animais ou com roupas ou ferramentas/instrumentos contaminados com pele, descamações ou outros *debris* cutâneos infectados. Parece que a pele precisa ser danificada (abrasões traumáticas), de modo que as células endoteliais capilares, os leucócitos em trânsito ou as células de Langerhans (células dendríticas) sejam expostos e possam entrar em contato com o vírus.

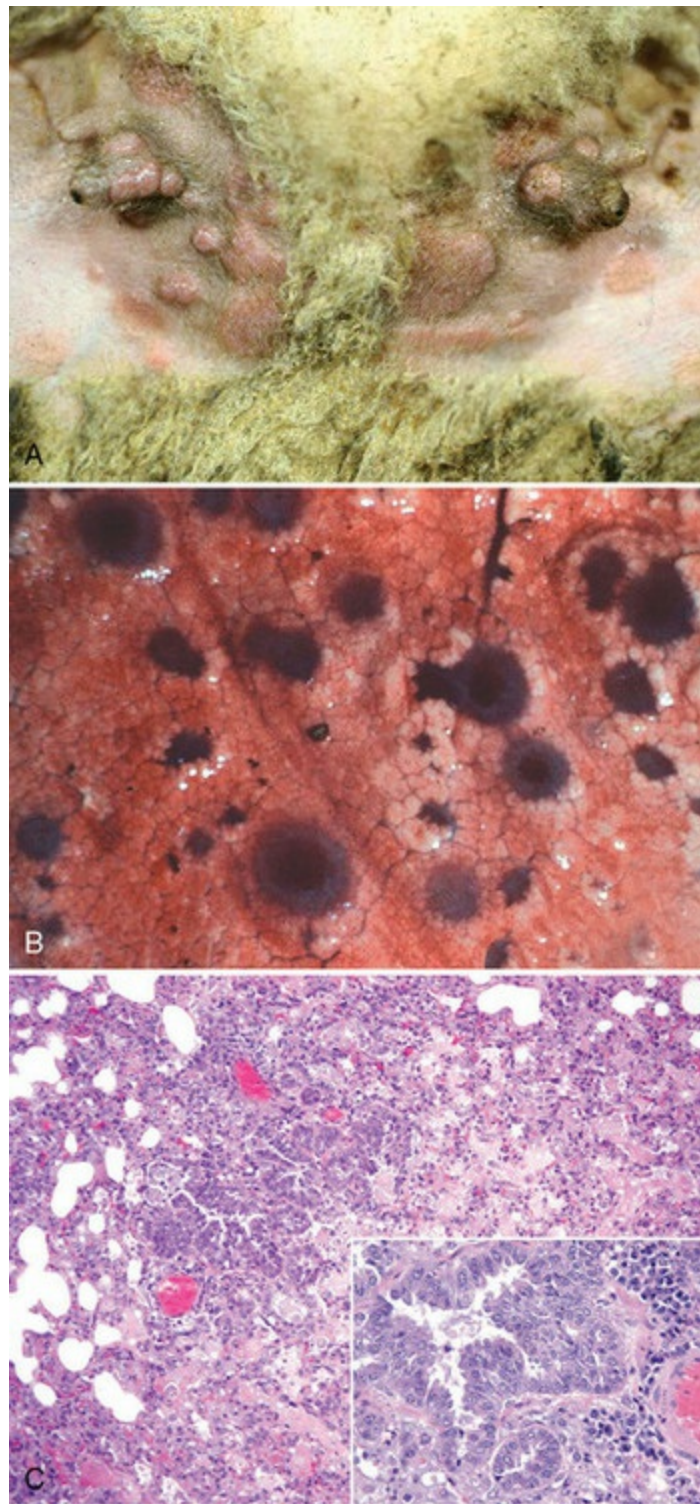



Fig. 4-46 Varíola ovina e varíola caprina.

A, Pele, tetos, área inguinal. Máculas, pápulas, vesículas, crostas e papilomas (hiperplasia epidérmica) são encontrados na pele da área inguinal e dos tetos. Outras informações acerca do desenvolvimento e da progressão das lesões induzidas pelo vírus da varíola estão esquematicamente ilustradas na Figura 17-31 e macroscópica e microscopicamente nas Figuras 17-42 (varíola ovina) e 17-44 (varíola suína). **B,** Pulmão, lesões da varíola. Estas lesões de expansão circunferencial, de coloração vermelho-escura a arroxeada e tamanhos variados, são áreas de proliferação de células epiteliais da mucosa brônquica e bronquiolar, necrose de células epiteliais, *debris* celulares e da inflamação mostrada em **C. C,** Pulmão, bronquíolo. Há proliferação das células epiteliais da mucosa do sistema de condução pulmonar, que são infectadas pelo vírus da varíola. Note a inflamação mononuclear provavelmente relacionada ao tecido linfoide associado ao bronquíolo (BALT) no estroma

de sustentação adjacente. *Inserto,* Maior aumento de **C.** Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. D. Gregg, Plum Island Animal Disease Center and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. R. Breeze, Plum Island Animal Disease Center and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

A varíola bovina, por exemplo, é mais comumente observada nos tetos de vacas leiteiras, as áreas mais danificadas por traumas de ordenha. Picadas de insetos provocam feridas penetrantes que podem também carrear o vírus às células-alvo suscetíveis. No entanto, na varíola ovina e na varíola caprina, os animais entram em contato com o vírus através da oronasofaringe, via inalação ou ingestão. O vírus é depositado na mucosa, especialmente da tonsila, e infecta e se replica em células epiteliais, linfócitos da mucosa e macrófagos e células dendríticas (MALT). Não foi determinado como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa, os macrófagos e/ou as células dendríticas, mas é provável que seja fagocitado pelos leucócitos em trânsito na camada de muco, quando estas células entram em contato com o vírus durante a migração. Os macrófagos submucosos são infectados e o vírus se dissemina nestas células, via vasos linfáticos, até os linfonodos regionais, como os submandibulares e faríngeos. Nestes locais, linfócitos e macrófagos *naïve* são recrutados pela liberação de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias e infectados pelo vírus. O vírus, então, se dissemina sistemicamente, via tráfego leucocitário, nestes linfócitos e macrófagos, passando por vênulas pós-capilares, vasos linfáticos e o ducto torácico, chegando ao sistema circulatório e, então, aos linfonodos sistêmicos, ao baço e à medula óssea, onde infectam e se replicam em células similares. O vírus, então, se dissemina dos tecidos linfoides sistêmicos, via tráfego leucocitário, para a pele (ver a seguir), o pulmão, o fígado e outros sistemas de órgãos.

Na pele, o vírus se dissemina por macrófagos e linfócitos em migração e infecta e se replica nas células endoteliais, resultando em lesão direta e desenvolvimento de resposta inflamatória aguda. A lesão endotelial é acompanhada por dilatação vascular, hiperemia ativa e inflamação aguda e, em parte, é provavelmente responsável pelas máculas e pápulas observadas na pele. As células de Langerhans (células dendríticas) são muito próximas das células endoteliais na camada de Malpighi da pele. Parece que o vírus das células endoteliais capilares e dos leucócitos em trânsito é capaz de infectar as células de Langerhans e, então, se disseminar às células cutâneas contíguas do estrato basal e do estrato espinhoso. Todas estas células permitem a replicação do vírus e, assim, quando as células epiteliais do estrato basal e do estrato espinhoso são mortas, o espaço anteriormente ocupado por estas células

coalesce e é preenchido por *debris* celulares e edema intercelular, formando vesículas. Há desenvolvimento de inflamação aguda e inicia-se o estágio pustular. Por meio das respostas imunes adaptativas, a infecção viral é resolvida e as lesões pustulares cicatrizam, com formação de tecido de granulação.

É provável que tanto a imunidade humoral quanto a mediada por células sejam importantes na proteção e resolução das varíolas; no entanto, estas respostas podem causar lesão e morte das células infectadas por vírus. Lesões de características e progressão similares podem afetar as membranas mucosas orais. A pneumonia é relatada nas doenças sistêmicas causadas por poxvírus. Os pulmões acometidos apresentam lesões pustulosas de tamanhos variáveis e distribuição aleatória, formando grandes áreas de consolidação pulmonar de formato irregular (Fig. 4-46). Este padrão é consistente com a disseminação hematógena do vírus via tráfego leucocitário em macrófagos infectados às células endoteliais pulmonares e, então, às células epiteliais bronquiolares e alveolares, que é seguida por morte celular e inflamação aguda. Embora os hospedeiros reservatórios dos poxvírus sejam roedores silvestres, os gatos são hoje os reservatórios mais comumente conhecidos. Os gatos são infectados com o vírus através da sua pele, por um mecanismo indireto, ao caçarem roedores infectados; no entanto, a infecção, como anteriormente descrita, por mecanismo direto (inalação) e disseminação sistêmica em monócitos e macrófagos é relatada.

Os poxvírus usam proteínas de adesão para interagir com receptores de glicosaminoglicanas na superfície das células-alvo do hospedeiro. Dado o volume de informações relacionadas às proteínas de adesão e aos receptores nestas infecções, sua discussão está fora do escopo deste capítulo.

Ectima Contagioso (Orf Vírus: Parapoxvírus, Vírus de DNA Envelopado)

Ver o ectima contagioso na seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal.

Estomatite Papular Bovina (Parapoxvírus, Vírus de DNA Envelopado)

Ver a estomatite papular bovina na seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal.

Estomatite Vesicular (Vesiculovírus, Vírus de RNA Envelopado)

Ver a estomatite vesicular na seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal.

Doença Vesicular do Suíno (Enterovírus, Vírus de RNA não Envelopado)

Ver a doença vesicular do suíno na seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento,

Mesentério e Cavidade Peritoneal.

Exantema Vesicular dos Suínos (Calicivírus, Vírus de RNA não Envelopado)

Ver o exantema vesicular dos suínos na seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal.

Febre Aftosa (Aftovírus, Vírus de RNA não Envelopado)

Ver a febre aftosa na seção Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal.

Papilomas Virais (Verrugas, Sarcoides, Papilomavírus, Vírus de DNA não Envelopado)

O mecanismo de lesão nos papilomas virais é a disfunção de genes do hospedeiro que regulam a proliferação, a diferenciação e a adesão celular, resultando na transformação neoplásica benigna das células epiteliais infectadas por vírus. As células do estrato basal (germinativo) desempenham um papel central na patogênese da transformação neoplásica. Dentre as lesões macroscópicas, observa-se a formação de lesões papilomatosas exofíticas e, ocasionalmente, endofíticas na mucosa ou na pele (Fig. 17-45). Os papilomavírus são espécie-específicos e (1) em bovinos provocam verrugas na pele e papilomas na mucosa do sistema alimentar, dos tetos e do úbere, e do pênis; (2) em equinos, burros e mulas provocam sarcoides na pele, e (3) em cães provocam papilomas na mucosa epitelial da cavidade oral e do sistema reprodutivo.

Os animais entram em contato com vírus por meio de contato direto com indivíduos da mesma espécie que apresentam verrugas, papilomas ou sarcoides. A infecção viral é precedida por lesão das camadas superficiais do epitélio estratificado da mucosa ou da pele, resultando na exposição das células-alvo do estrato basal. As células epiteliais da mucosa têm vida curta e ao envelhecerem são eliminadas no lúmen do sistema alimentar ou no ambiente, disseminando o vírus. Assim, essas células são constantemente substituídas por células-tronco mitóticas localizadas em suas camadas basais. A maturação dessas células começa pela camada menos diferenciada, o estrato basal, e segue pelas camadas suprabasilares, os estratos espinhoso, granuloso, lúcido e córneo. As células-tronco do estrato basal estão em divisão contínua e substituem as células das camadas suprabasilares; as células dessas camadas não se dividem. O vírus provavelmente usa proteínas do capsídeo, a proteína principal do capsídeo bovino L1 e a proteína menor do capsídeo L2, para aderir e invadir as células do estrato basal. Os receptores virais das células do estrato basal não foram claramente identificados; no entanto, proteoglicanas de sulfato de

heparina medeiam a adesão inicial dos vírions às células em alguns sistemas experimentais. As células mitóticas do estrato basal são alvo da infecção viral e replicam seu genoma, em extensão limitada, no núcleo destas células. As células-tronco do estrato basal perduram por toda a vida do animal e são reservatórios de células infectadas por vírus. Estas células também não são permissivas, e o vírus não é capaz de produzir vírions infecciosos. As células maduras do estrato basal se diferenciam em células dos estratos espinhoso, granuloso, lúcido e córneo, que são permissivas e permitem a replicação do vírus, com produção de vírions infecciosos. O vírus é liberado das células dos estratos lúcido e córneo no ambiente, disseminando a doença. Um processo similar provavelmente ocorre na mucosa infectada do sistema alimentar.

A transformação neoplásica das células epiteliais por papilomavírus pode levar à formação de tumores benignos, como papilomas, verrugas e sarcoides, e de tumores malignos, como carcinomas. Quando o vírus infecta as células-tronco do estrato basal, a expressão dos genes virais é mantida em baixos números (aproximadamente 20 a 100 cópias extracromossômicas do DNA viral por célula), em que se replica em sincronia com o ciclo celular durante a divisão celular. Normalmente, quando as células epiteliais deixam o estrato basal e amadurecem, desligam os genes endógenos e a síntese de proteínas necessários à divisão celular. Quando células-tronco infectadas por vírus do estrato basal se dividem, os genomas virais são carreados em células que se diferenciam em células das camadas suprabasilares. As proteínas virais impedem que estas células diferenciadas interrompam o ciclo celular e, assim, as células das camadas suprabasilares, especialmente dos estratos espinhoso e granuloso, agora podem se dividir. Uma vez que as células da camada suprabasilar são permissivas e permitem a replicação viral e a produção de vírions infecciosos, grandes quantidades de genes virais e proteínas reguladoras são encontradas nestas células mitóticas do hospedeiro. Como regra geral, a transformação neoplásica das células epiteliais infectadas por vírus parece ser associada à expressão quantitativa e qualitativa de genes virais e produtos gênicos, como oncoproteínas, e como essas moléculas interagem com genes e produtos gênicos do hospedeiro que regulam a proliferação, a diferenciação e a adesão celular. Aparentemente, as cepas de papilomavírus incapazes de se integrar nos genes do hospedeiro tendem a provocar transformações benignas (papilomas, verrugas e sarcoides) nas células epiteliais infectadas por vírus, enquanto as cepas que se integram nos genes do hospedeiro tendem a causar transformação maligna (carcinomas). A transformação benigna tende a ser observada nas células do estrato basal. Nestas células, os vírus não integram os genes do hospedeiro e os genes e produtos gênicos virais, como as oncoproteínas, são expressos em baixos números. Assim, a probabilidade de

inativação dos genes supressores do hospedeiro pelos genes promotores do crescimento viral (oncogenes), com subsequentes inibição da proliferação celular e alteração da expressão funcional dos genes que regulam a apoptose, é extremamente limitada. A transformação maligna é mais observada em células suprabasilares, onde o vírus integra os genes do hospedeiro e seus genes e produtos gênicos, como oncoproteínas, são expressos em altos números. Assim, a probabilidade de inativação dos genes supressores do hospedeiro pelos genes promotores do crescimento viral (oncogenes), com subsequentes inibição da proliferação celular e alteração da expressão funcional dos genes que regulam a apoptose, é extremamente alta. Um processo similar provavelmente ocorre na mucosa infectada do sistema alimentar.

Sistema Reprodutivo Feminino

Síndrome Reprodutiva e Respiratória dos Suínos (Vírus da PRRS, Vírus de RNA Envelopado)

A patogênese das fases iniciais da PRRS é discutida na seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura. Embora desconhecidos, o mecanismo e o tipo das lesões pulmonares provavelmente são observados nas diversas células da placenta, das membranas fetais e do feto. A lesão pode ser observada em miócitos fetais; no entanto, não está claro se a perda dos miócitos é atribuível à necrose, à apoptose ou à atrofia. Dentre as lesões macroscópicas, são observados abortos (fraqueza ao nascimento) e mortes fetais (mumificação, natimortos). O vírus provavelmente se dissemina para a placenta nos macrófagos infectados, através do sistema circulatório, via tráfego leucocitário, do primeiro sítio de replicação viral em outro sistema corpóreo, como o pulmão ou o útero. É provável que os macrófagos infectados por vírus o transfiram para células fetais similares a macrófagos no placentoma, que, então, o dissemina para todos os sistemas de órgãos do feto. Embora nem todos os fetos de uma ninhada possam ser infectados, foi mostrado que a infecção pode ocorrer em todos os estágios da gestação e ser acompanhada por replicação do vírus, resultando no nascimento de animais normais, fracos, natimortos e mumificados.

Aborto Herpético Bovino (Herpesvírus Bovino 1: Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA Envelopado)

Ver a rinotraqueíte infecciosa bovina na seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura. Dentre as lesões macroscópicas, são observados abortos (fraqueza ao nascimento) e mortes fetais (mumificação, natimortos). Macrófagos de mucosa, linfócitos ou células dendríticas infectados por vírus migram nos vasos linfáticos, via tráfego leucocitário, e disseminam o vírus nos linfonodos regionais, como os

traqueobrônquicos. Destes locais, há infecção de macrófagos e linfócitos, que se dissemina pelo sistema circulatório e pela placenta via viremia livre de células ou tráfego leucocitário, por vênulas pós-capilares ou vasos linfáticos e ducto torácico. Não está claro como o vírus se dissemina do útero para a placenta, e, então, para o feto, mas é provável que alguma forma de célula fetal similar a macrófagos participe desse processo nos placentomas. Os tipos celulares e lesões não foram determinados.

Aborto Herpético Equino (Herpesvírus Equino 1 e 4: Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA Envelopado)

Ver a rinopneumonite viral equina na seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura. Dentre as lesões macroscópicas, são observados abortos (fraqueza ao nascimento) e mortes fetais (mumificação, natimortos). Macrófagos de mucosa, linfócitos ou células dendríticas infectados por vírus migram nos vasos linfáticos, via tráfego leucocitário, e disseminam o vírus nos linfonodos regionais, como os traqueobrônquicos. Destes locais, há infecção de macrófagos e linfócitos, que se dissemina pelo sistema circulatório e pela placenta via viremia livre de células ou tráfego leucocitário, por vênulas pós-capilares ou vasos linfáticos e ducto torácico. Não está claro como o vírus se dissemina do útero para a placenta, e, então, para o feto, mas é provável que alguma forma de célula fetal similar a macrófagos participe desse processo nos placentomas. Os tipos celulares e lesões não foram determinados.

Vulvovaginite/Balanopostite Pustular Infecciosa (Herpesvírus Bovino 1: Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA Envelopado)

Ver a rinotraqueíte infecciosa bovina na seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas erosão e ulcerações com hemorragia da mucosa reprodutiva (Fig. 18-46). Macrófagos de mucosa, linfócitos ou células dendríticas infectados por vírus migram nos vasos linfáticos, via tráfego leucocitário, e disseminam o vírus nos linfonodos regionais, como os traqueobrônquicos. Destes locais, há infecção de macrófagos e linfócitos, que se dissemina pelo sistema circulatório e pela placenta via viremia livre de células ou tráfego leucocitário, por vênulas pós-capilares ou vasos linfáticos e ducto torácico. O vírus, então, se dissemina às células epiteliais das membranas mucosas do pênis, do prepúcio, da vulva ou da vagina via viremia livre de células ou tráfego leucocitário. Uma vez que o vírus mata as células infectadas e causa erosões e ulcerações da mucosa, ele pode também ser disseminado por contato direto (doença venérea) da mucosa peniana ou do prepúcio infectada com a mucosa da vulva ou da vagina ou vice-versa, durante a reprodução.

Exantema do Coito (Herpesvírus Equino 3: Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA

Envelopado)

O mecanismo de lesão no exantema do coito é a disfunção e morte das células epiteliais da mucosa do sistema reprodutivo masculino e feminino. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas hiperemia ativa, hemorragia, erosões e ulceração da mucosa acometida, provocando uma resposta inflamatória aguda (Fig. 18-48). Os equinos entram em contato com o vírus por meio de contato direto (doença venérea) com indivíduos infectados durante a reprodução. A mucosa não precisa estar danificada para que haja infecção. O vírus pode também se disseminar mecanicamente, via mãos, luvas, instrumentos, luvas de palpação e esponjas contaminados. É provável que o herpesvírus equino 3 expresse proteínas de adesão em seu envelope, ainda não identificadas, que interagem com receptores específicos de células da mucosa do trato reprodutivo.

Arterite Viral Equina (Arterivírus, Vírus de RNA Envelopado)

Ver a arterite viral equina na seção Sistema Cardiovascular e Vasos linfáticos. Dentre as lesões macroscópicas, são observados abortos (fraqueza ao nascimento) e mortes fetais (mumificação, natimortos). Macrófagos infectados por vírus disseminam o patógeno aos linfócitos e macrófagos da mucosa do endométrio e, então, aos vasos sanguíneos endometriais, provocando morte de células endoteliais, necrose de miócitos e vasculite necrótica. Trofoblastos podem também ser infectados com o vírus. O aborto é provavelmente causado por disfunção placentária e endometrial (necrose vascular e vasculite), talvez acompanhadas por descolamentos. A migração do vírus na placenta ou no feto e os tipos celulares e lesões envolvidos não foram determinados, mas é provável que haja participação de alguma forma de célula fetal macrófago-símile. O sêmen do garanhão é também uma provável fonte de vírus (glândulas sexuais acessórias). O vírus é depositado na mucosa e provavelmente infecta e se replica em macrófagos de mucosa, migra por esta estrutura e, então, se dissemina localmente por estas células, pelo tráfego leucocitário, até a submucosa, onde infecta e se replica em macrófagos teciduais e linfócitos. Tais células, então, migram pelos vasos sanguíneos e danificam as células endoteliais do endométrio, como descrito anteriormente.

Aborto Provocado pelo Parvovírus Porcino (Parvovírus, Vírus de DNA não Envelopado)

Ver a parvovirose canina e a hipoplasia cerebelar induzida por parvovírus nas seções Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal e Sistema Nervoso, respectivamente. Os mecanismos de lesão são a disfunção e, possivelmente, a morte de células placentárias e fetais. Dentre as lesões macroscópicas, são

observadas dificuldades reprodutivas, morte embrionária, reabsorção fetal, natimortalidade e mumificação fetal (Fig. 18-44).

Os suínos entram em contato com o vírus por meio do contato direto com fômites de fluidos ou tecidos do sistema reprodutivo, placenta ou fetos abortados. O vírus pode também ser transferido mecanicamente, via mãos, luvas e instrumentos contaminados. O vírus é ingerido ou inalado e depositado na mucosa das cavidades oral, nasal e faríngea, especialmente da tonsila. Não se sabe se e como o vírus penetra a camada de muco para acessar as células epiteliais da mucosa tonsilar. O vírus provavelmente infecta e se replica em macrófagos e células dendríticas da mucosa ao migrar pela camada de muco e pela mucosa e, então, se dissemina por estas células, pelo tráfego leucocitário para a submucosa, onde infecta e se replica em macrófagos teciduais, linfócitos e células dendríticas das tonsilas (MALT). A viremia livre de células pode também ser observada. Estas células disseminam o vírus em vasos linfáticos, via tráfego leucocitário, até os linfonodos regionais, onde infecta e se replica em células similares e se dissemina para o sistema circulatório e, sistemicamente, até os linfonodos, através das vênulas pós-capilares ou vasos linfáticos e ducto torácico. A partir do sistema circulatório, não está claro como o vírus se dissemina do útero para a placenta e, então, para o feto; no entanto, estudos sugerem que a disseminação do vírus para o feto ocorre via tráfego leucocitário, mediado por células fetais similares a macrófagos. É provável que o parvovírus suíno possua proteínas de adesão em seu capsídeo, que se ligam a receptores glicosilados das membranas celulares (talvez contendo ácido siálico) das células-alvo do hospedeiro no útero, na placenta e no feto. O vírus é identificado em células endoteliais placentárias e fetais e em muitos dos tecidos dos fetos infectados. O parvovírus somente infecta e se replica em células mitóticas, por necessitarem do *template* duplo de transcrição do hospedeiro (Cap. 6), presente durante a fase S do ciclo celular. Os parvovírus não são capazes de iniciar a síntese de DNA nas células do hospedeiro, de modo que devem esperar que as células do hospedeiro entrem na fase S do ciclo celular antes que consigam infectá-las. É provável que a alta taxa mitótica dos tecidos em crescimento e desenvolvimento do feto permita a infecção pelo vírus. A morte celular induzida pelo patógeno provavelmente provoca lesões que levam à morte embrionária, à reabsorção fetal, à natimortalidade e à mumificação fetal.

Sistema Reprodutivo Masculino

Ver a Seção Sistema Reprodutivo Feminino.

Orelha e Olho

Ceratite Herpética Felina (Herpesvírus Felino 1: Alfa-herpesvírus, Vírus de DNA Envelopado)

Ver a rinotraqueíte viral felina, a rinopneumonite viral equina e a rinotraqueíte infecciosa bovina na seção Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura. O mecanismo de lesão é a morte das células epiteliais da córnea. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas ulcerações corneanas; no entanto, o grave acometimento do estroma corneano subjacente pode levar ao desenvolvimento de edema, neovascularização, formação de colágeno e inflamação. Essas lesões secundárias são atribuídas à inflamação e a seus mediadores, especialmente aqueles derivados de linfócitos T citotóxicos. Os gatos entram em contato com o vírus em fômites de fluidos corpóreos, como saliva e secreções oculares e nasais contaminadas pelo contato direto com animais infectados. O vírus é depositado na mucosa da conjuntiva, onde infecta e se replica no epitélio. As glicoproteínas do envelope viral são usadas na adesão e entrada do vírus nestas células, por meio de receptores de glicosaminoglicana das células epiteliais da conjuntiva. O vírus se replica nas células epiteliais da mucosa e, com a morte celular, é liberado e se dissemina dos fluidos conjuntivais para as células epiteliais da córnea, onde os processos se repetem, com desenvolvimento de ulcerações e inflamação.

Doenças fúngicas (micoses)

Os fungos, microrganismos infecciosos comuns no ambiente e na microflora mucosa, podem se apresentar em formas filamentosas (bolores) ou leveduriformes. A maioria dos microrganismos discutida nesta seção passa pelas duas formas durante seu ciclo de vida, sendo conhecidos como *fungos dimórficos* (Fig. 4-47). As doenças provocadas por fungos podem ser classificadas como micoses superficiais (candidíase, aspergilose) e micoses sistêmicas ou profundas (histoplasmose, coccidioidomicose, blastomicose, micoses angioinvasivas e criptococose).

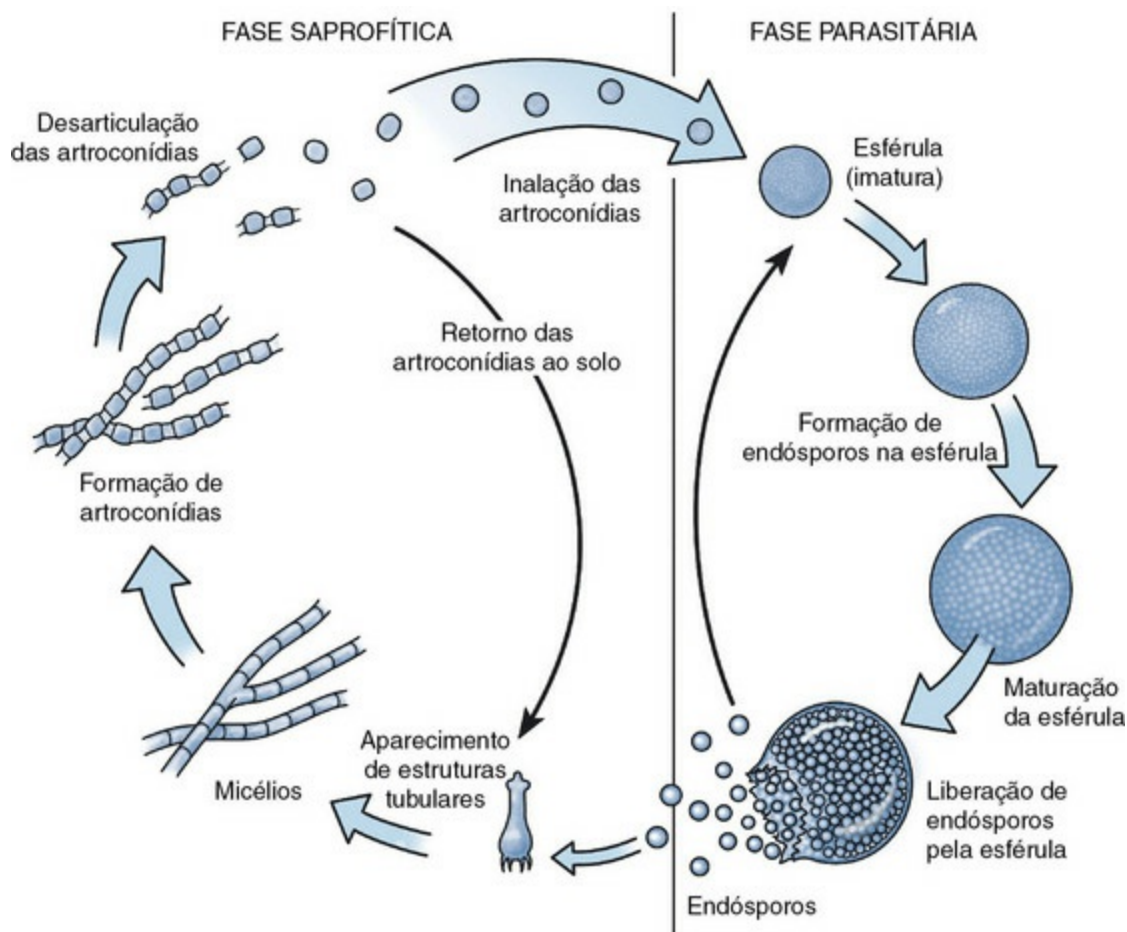



Fig. 4-47 Ciclo de vida do *Coccidioides immitis* e de outros fungos dimórficos.

Doenças fúngicas por sistemas corpóreos

Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal

Candidíase *(Candida albicans)*

Os mecanismos de lesão na candidíase são a destruição e a morte das células da mucosa, provocadas pela inflamação e concomitantes proliferação e invasão de pseudo-hifas e hifas filamentosas. A *Candida albicans* pode se apresentar em duas formas: leveduriforme (comensal) e pseudo-hifas e hifas filamentosas (patogênica). Dentre as lesões macroscópicas, são observadas glossite pseudomembranosa aguda com extensas pseudomembranas brancas a amarelas, compostas por células epiteliais descamadas, fibrina e hifas fúngicas sobre a superfície dorsal da língua (Figs. 7-28 e 7-29). Os animais entram em contato com as leveduras por ingestão, e o patógeno persiste como levedura comensal que coloniza a mucosa, sem que cause lesão ou doença, e passa a ser parte da flora microbiana normal associada a mucosas superficiais. A levedura persiste na cavidade orofaríngea, por adesão e colonização da mucosa via interações ligante-receptor e/ou hidrofóbicas. Os ligantes de levedura incluem componentes das paredes celulares, como receptores de manose, C3d e

manoproteínas, enquanto os receptores de mucosa incluem fibrinogênio, fibronectina, trombina, colágeno, laminina e proteínas ligantes de fibronectina. O equilíbrio entre o comensalismo e a doença é tênue, e perturbações da mucosa e/ou alterações do estado fisiológico do animal podem alterá-lo em favor da doença (pseudo-hifas e hifas filamentosas).

Por meio de um processo denominado *switch* morfológico (fenotípico), a fase leveduriforme dá lugar à fase filamentosa invasiva. Isto parece ocorrer por meio de rearranjos cromossômicos indutíveis no genoma da levedura em resposta a alterações no ambiente da mucosa e é um processo reversível. Em condições normais, a temperatura da mucosa da cavidade oral é próxima à temperatura ambiental (25 °C). Esta temperatura favorece o crescimento da levedura, enquanto o crescimento da fase filamentosa se dá a 37 °C. A levedura é capaz de se adaptar a esta dependência da temperatura, de modo que os filamentos podem se desenvolver a 25 °C. Este *switch* é atribuído a fatores de virulência seletivamente expressos em determinadas condições predisponentes, combinados à degradação da mucosa, ao uso excessivo de antibióticos de amplo espectro e corticosteroides, à hiperglicemia, a danos teciduais secundários à quimioterapia ou à radioterapia e à imunossupressão. Além disso, as imunidades inata (fagocitose por neutrófilos e macrófagos) e adaptativa (mediada por células) são importantes mecanismos de defesas no controle da candidíase, e em caso de alteração de algum destes processos imunes, o *switch* é favorecido. Pseudo-hifas e hifas da fase filamentosa expressam novos ligantes de adesinas, secretam proteinases hidrolíticas aspartil que danificam a mucosa, e invadem a mucosa e a submucosa, onde encontram os receptores dos novos grupos de adesão. Parece que um grande grupo de fatores de virulência participa do processo da infecção e invasão, mas não há um único fator responsável pela virulência e nem todos os fatores de virulência expressos podem ser necessários em um dado estágio da infecção.

Histoplasmose *(Histoplasma capsulatum)*

O mecanismo de lesão na histoplasmose é a morte celular via inflamação granulomatosa crônica e piogranulomatosa e suas moléculas efetoras e enzimas de degradação. O *Histoplasma capsulatum* é um fungo dimórfico, com fase miceliana (microconídia) observada em ambientes extracelulares (25 °C), e fase leveduriforme no meio intracelular, em células do sistema mononuclear fagocitário (37 °C). Dentre as lesões macroscópicas, são observados espessamento das paredes do intestino delgado e aumento de volume de fígado, pulmão, baço e linfonodos mesentéricos (Figs. 7-163, 8-51, 13-84 e 14-48, *C*). As lesões são provocadas pelo acúmulo de células inflamatórias nos espaços perivasculares resultando em (1) aumento de

volume generalizado de órgãos afetados, com palidez ou (2) formação de um ou mais nódulos sólidos, branco-amarelados, distribuídos de maneira aleatória pelo tecido acometido. As lesões são mais proeminentes no intestino delgado, onde há acúmulo de células inflamatórias na lâmina própria dos vilos e da submucosa, o que provoca espessamento da parede e ulcerações mucosas. Linfonodos sistêmicos, medula óssea e olhos podem também ser infectados pelo fungo, via tráfego leucocitário, com desenvolvimento de resposta inflamatória granulomatosa.

Cães e gatos entram em contato com o fungo pela inalação de microconídias (esporos de 2 a 5 μm de diâmetro), que podem chegar ao trato respiratório inferior. Estas microconídias são encontradas em aerossóis do solo de ambientes úmidos. As microconídias são depositadas na mucosa da cavidade nasofaríngea e do componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial. Neutrófilos e macrófagos alveolares fagocitam as microconídias aprisionadas na camada de muco da mucosa, matando-as. Em decorrência disso, há a rápida transição para a forma leveduriforme, o que protege o patógeno das respostas imunes inatas e adaptativas. O reconhecimento, a adesão e a internalização de microconídias por fagócitos são provavelmente mediadas por interações ligante-receptor, mas moléculas específicas não foram identificadas. Após a fagocitose, caso não tenham sido mortas, as microconídias germinam nos fagossomos, como leveduras. A transição de bolor à levedura é necessária para a patogenicidade fúngica. Os fagossomos tentam matar a levedura fundindo-se a lisossomos, formando fagolisossomos. Os lisossomos têm pH ácido e hidrolases ácidas que matam as leveduras ou restringem seu crescimento. A levedura é capaz de impedir sua morte por meio da síntese de proteínas que inibem a acidificação do fagolisossomo e as atividades das proteases lisossômicas. A levedura fica protegida das defesas do hospedeiro ao se esconder nos fagossomos de macrófagos viáveis; no entanto, a vida média dos macrófagos é curta, de 6 a 16 dias. As leveduras são disseminadas pelos macrófagos alveolares via tráfego leucocitário, chegando aos tecidos linfoides locais, como o BALT, onde outros macrófagos são infectados. Daqui, os macrófagos infectados se disseminam pelos vasos linfáticos aferentes até os linfonodos regionais e, então, sistemicamente, pelos sistemas linfático e vascular, aos linfonodos mesentéricos e placas de Peyer. É provável que os macrófagos se disseminem das placas de Peyer pela lâmina própria e pela submucosa contígua do intestino delgado e, pelos vasos linfáticos, cheguem aos linfonodos mesentéricos.

Interações ligante-receptor determinantes de especificidade não foram identificadas. O sistema imune inato identifica os fungos, em parte, por meio do reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (Caps. 3 e 5) formados por α e β-glucanas da superfície da levedura. Os macrófagos reconhecem

estes padrões por meio de receptores *Toll-like* e outros PRR e usam essas informações no desenvolvimento da resposta imunológica adequada. Os fungos desenvolveram mecanismos de escape e/ou neutralização da detecção por PRR de macrófagos, neutrófilos e células dendríticas, modificando seus polissacarídeos de superfície por variação genômica. Como os macrófagos têm vida curta, os antígenos leveduriforme são liberados das células mortas na lâmina própria do intestino delgado. Tais polissacarídeos, além das quimiocinas e citocinas secretadas pelos macrófagos infectados, provocam o recrutamento de outros macrófagos e de células inflamatórias piogranulomatosas na lâmina própria. Este processo é repetitivo e assim o volume de exsudato inflamatório é crescente, espessando a parede intestinal, prejudicando a drenagem linfática vascular e danificando os complexos juncionais do vilos das células epiteliais, o que leva à enteropatia com perda proteica característica da histoplasmose.

Sistema Respiratório, Mediastino e Pleura

Aspergilose *(Aspergillus fumigatus)*

A patogênese da aspergilose é muito similar à de outras doenças fúngicas discutidas nesta seção. O mecanismo de lesão é destruição e morte da mucosa da cavidade nasal e do sistema respiratório por inflamação, seus mediadores e enzimas de degradação e as concomitantes proliferação e invasão das hifas fúngicas. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas rinite e sinusite pseudomembranosa aguda com extensas pseudomembranas de coloração cinza-enegrecida, compostas por células epiteliais descamadas, fibrina e hifas fúngicas, recobrindo a superfície mucosa das conchas, seios nasais e vias aéreas, ou ainda granulomas nos pulmões (consulte a Figura Web 9-3, *A* no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os ossos e cartilagens subjacentes podem apresentar necrose pela invasão das hifas pulmões (consulte a Figura Web 9-3, *B* no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Os animais, especialmente os cães, entram em contato com o fungo pela inalação de conídias (2 a 3 μm de diâmetro) que são depositadas na mucosa da nasofaringe e do componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial. O fungo é saprófita de matéria morta ou decomposta. As conídias são encontradas em aerossóis derivados destes materiais, e, quando inaladas, são aprisionadas na camada de muco da mucosa. Estas conídias interagem com o aparelho mucociliar e moléculas defensivas (Cap. 3) liberadas de células epiteliais da mucosa e são, por fim, fagocitadas por neutrófilos e macrófagos alveolares e da mucosa. O reconhecimento, a adesão e a internalização por fagócitos

são provavelmente mediados por interações ligante-receptor, como resíduos de ácido siálico das conídias. Quando fagocitadas por animais saudáveis, as conídias são mortas por neutrófilos e macrófagos que migram pela camada de muco. Caso os animais sejam incapazes de fagocitar e matar as conídias, estas germinam na camada de muco e na mucosa e começam os processos de colonização da cavidade nasal e dos seios nasais. As conídias secretam proteases, gliotoxina, fumagilina, verruculogena e ácido helvólico, que diminuem a velocidade de batimento dos cílios do aparelho mucociliar, afetam a viabilidade das células epiteliais ciliadas da mucosa e provocam o descolamento e a perda destas células, com exposição e dano da membrana basal (laminina). Quando as conídias germinam em hifas, a membrana basal desnuda pode auxiliar a invasão da mucosa. O fibrinogênio e a fibronectina que recobrem a membrana basal exposta podem ser receptores de ácido siálico e outras glicoproteínas fúngicas, contribuindo para a patogenicidade da infecção por aumento da adesão e da colonização das mucosas e membranas basais danificadas. Por meio desses mecanismos, o fungo é capaz de invadir e se disseminar no tecido acometido e provocar graves danos aos tecidos normais.

Em cães, a aspergilose ocorre na cavidade nasal, nos seios paranasais e nasais ou no sistema respiratório. Em outras espécies animais, a aspergilose começa como uma infecção do sistema respiratório, frequentemente assintomática, e então se dissemina para outros sítios, provavelmente pelo tráfego de macrófagos infectados. Dentre tais sítios, incluem-se o pulmão, a glândula mamária e a placenta em bovinos, as bolsas guturais em equinos, e os pulmões em gatos. A capacidade de disseminação para outros órgãos é modulada, em parte, pelo bloqueio das respostas imunológicas e pela evasão à morte por fagócitos. Os macrófagos alveolares fagocitam conídias e hifas, por meio do processo mediado pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos por PRR (TLR) expressos por estas células e outros fagócitos, como discutido na histoplasmose. O *Aspergillus fumigatus* usa β-glucanas, melanina e outras moléculas para bloquear a morte por espécies reativas de oxigênio, a acidificação do fagolisossomo e outros mecanismos de macrófagos e neutrófilos. O fungo pode também se disseminar pelo sistema circulatório, acessando outros sistemas de órgãos, por meio do processo denominado angioinvasão. As hifas podem invadir as células endoteliais dos capilares, chegar à circulação, cair na corrente sanguínea, circular, aderir e invadir o endotélio de outros sítios. Interações ligante-receptor provavelmente participam desse processo, determinando os sistemas de órgãos e tipos teciduais a serem infectados.

Coccidioidomicose *(Coccidioides immitis)*

A patogênese da coccidioidomicose é similar à da histoplasmose. O mecanismo de

lesão é a morte celular pela inflamação granulomatosa a piogranulomatosa crônica e suas moléculas efetoras e enzimas de degradação. O fungo é dimórfico (Fig. 4-47). Dentre as lesões macroscópicas, são observadas pneumonia intersticial piogranulomatosa com granulomas amarelo-esbranquiçados de tamanhos variados, distribuídos de maneira aleatória (padrão embólica) nos pulmões, e lesões granulomatosas similares em linfonodos. A medula óssea e os olhos podem ser infectados via tráfego leucocitário, com desenvolvimento de inflamação granulomatosa. O fungo é encontrado no solo e, em condições adequadas, produz artroconídias (3 a 6 μm de diâmetro) que são carreadas no ar pela perturbação do terreno, como em construções ou plantações.

Os animais entram em contato com as artroconídias por inalação. Estas conídias são depositadas e aprisionadas na camada de muco da mucosa das vias aéreas, pela turbulência centrífuga e inercial. Na camada de muco, as artroconídias podem ser fagocitadas e mortas por neutrófilos e macrófagos alveolares, mas rapidamente se transformam em esférulas, o que as protege deste processo. Alterações nas esférulas também provocam lesões inflamatórias agudas e mucosas. Neutrófilos e eosinófilos são encontrados no exsudato inflamatório. As esférulas crescem de 20 a 60 μm de diâmetro (ocasionalmente, até 100 μm) e formam pequenos números de endósporos (1 a 5 μm de diâmetro) por meio de um processo denominado *endosporulação*. As esférulas parecem escapar à fagocitose por serem muito grandes, e liberam endósporos na mucosa ao amadurecerem ou quando são danificadas por células inflamatórias e mediadores. Estes endósporos, então, transformam-se em esférulas de segunda geração, que são capazes de produzir uma média de 200 a 300 endósporos. Os endósporos têm 1 a 5 μm de diâmetro e podem ser fagocitados por macrófagos alveolares, macrófagos da mucosa e células dendríticas. Uma vez que a endosporulação e a morte celular passam a ser processos repetitivos, as quimiocinas e citocinas recrutam outros macrófagos e células inflamatórias granulomatosas do pulmão. Macrófagos infectados por endósporos provavelmente disseminam o patógeno via tráfego leucocitário em vasos linfáticos e no sistema circulatório, até os tecidos linfoides locais, os linfonodos regionais e outros tecidos, como a pele, os ossos, os músculo, os linfonodos, as adrenais e o SNC. A infecção cutânea primária raramente também ocorre por infecção direta da pele danificada. Dentre os fatores de virulência, incluem-se (1) a produção de uma parede externa glicoproteica nas esférulas, que modula a resposta imunológica e compromete a imunidade mediada por células, (2) a depleção desta parede externa, que impede sua fagocitose, e (3) a produção de arginase I e urease coccídica pelo hospedeiro, que participam do dano tecidual nos sítios da infecção.

Blastomicose *(Blastomyces dermatitidis)*

A patogênese da blastomicose é similar à da histoplasmose e da coccidioidomicose. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas pneumonia intersticial piogranulomatosa com granulomas amarelo-esbranquiçados de tamanhos variados, distribuídos de maneira aleatória (padrão embólico) nos pulmões (Fig. 9-91) e aparências similares a granulomas expansíveis nos linfonodos. Na forma disseminada, os linfonodos, a pele, os tecidos subcutâneos, os olhos, o cérebro e os ossos podem também ser infectados por disseminação via tráfego leucocitário e desenvolver uma resposta inflamatória piogranulomatosa. A infecção cutânea primária pode também, raramente, ocorrer por infecção direta da pele danificada. O fungo é encontrado no solo e, em condições adequadas, produz conídias (2 a 10 μm de diâmetro) que são carreadas no ar pela perturbação do terreno. Os animais inalam as conídias, que são depositadas e aprisionadas na camada de muco da mucosa das vias aéreas, pela turbulência centrífuga e inercial. Na camada de muco, as conídias são imediatamente fagocitadas e mortas por neutrófilos e macrófagos, mas as células leveduriformes são mais resistentes a estes processos durante a resposta inflamatória aguda. Nas superfícies mucosas, as conídias apresentam adesinas para sua interação com macrófagos. Após a disseminação a tecidos mais profundos, via macrófagos, os fungos liberam suas adesinas ou produzem cápsulas, que evitam seu reconhecimento por fagócitos. Na fase leveduriforme, um fator de virulência imunomodulador da parede celular do patógeno, entre outros, confere resistência à fagocitose e à morte. A levedura escapa do sistema imunológico adaptativo mudando seus polissacarídeos de superfície e se escondendo em fagossomos. Além disso, possui uma proteína de adesão chamada *WI-1,* que medeia sua interação com os receptores CR3 e CD14 das membranas celulares de macrófagos.

Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos

Fungos Angioinvasivos

Os fungos angioinvasivos são um grupo de microrganismos infecciosos que podem invadir o sistema vascular, disseminar-se a sistemas de órgãos e causar doença. Dentre eles, estão o *Aspergillus* spp., a *Candida* spp., o *Fusarium* spp., a *Absidia* spp., o *Rhizopus* spp. e o *Mucor* spp. Os esporos ou conídias desses fungos compõem a microflora normal da pele, dos fluidos corpóreos, das superfícies mucosas e do conteúdo intestinal e são capazes de acessar o sistema vascular via lesão da barreira cutânea ou mucosa. A lesão provoca a perda de células epiteliais e a exposição da membrana basal e do tecido vascularizado da MEC. Assim como na aspergilose, as hifas invadem os tecidos vascularizados e chegam à circulação, onde se multiplicam e

invadem as paredes vasculares, caem na corrente sanguínea e infectam o endotélio de outros sítios. O tráfego leucocitário também pode ser usado na disseminação sistêmica dos fungos. Interações ligante-receptor provavelmente participam desse processo, determinando os sistemas de órgãos e tipos teciduais a serem infectados. A hepatite granulomatosa atribuída à infecção fúngica, por exemplo, é observada em bovinos confinados e alimentados com grandes quantidades de grãos, que são fontes de carboidrato para a microflora ruminal e são convertidos, em parte, a ácido láctico. O excesso de grãos na dieta (sobrecarga de grãos) aumenta a quantidade de ácido láctico (acidose láctica) no rúmen, e em caso de privação hídrica há acúmulo deste ácido, o que reduz o pH dos fluidos da mucosa do rúmen. Isto causa queimaduras, com perda de epitélio e exposição da membrana basal e do tecido conjuntivo vascularizado da lâmina própria. Tais alterações permitem a infecção local por fungos angioinvasivos (rumenite e/ou abomasite micótica) e sua disseminação regional a outros sistemas de órgãos, como o fígado (hepatite granulomatosa fúngica) (Figs. 8-46 e 14-51).

Sistema Nervoso

Criptococose *(Cryptococcus neoformans)*

A patogênese da criptococose é similar à da histoplasmose, da coccidioidomicose e da blastomicose. O mecanismo da lesão é a morte celular provavelmente provocada pela atrofia secundária à distorção e compressão tecidual pela expansão dos cistos de criptococos no parênquima cerebral. A inflamação é discreta ou ausente. O *Cryptococcus neoformans* é dimórfico. A fase miceliana (basidiósporos) ocorre em ambientes extracelulares (25 °C), enquanto a fase leveduriforme ocorre no meio intracelular, em células do sistema mononuclear fagocitário (37 °C). Dentre as lesões macroscópicas inclui-se a formação de cistos passíveis de expansão preenchidos por uma matriz gelatinosa (cápsula) no cérebro e na medula espinal, com distorção e compressão teciduais (Figs. 14-49 e 14-50).

Os animais entram em contato com *Cryptococcus neoformans* por meio da inalação de basidiósporos ou células leveduriformes mal encapsuladas (1,8-3,0 μm de diâmetro), que podem chegar ao trato respiratório inferior e aos alvéolos. Estes fungos são encontrados em aerossóis formados em solos de ambientes úmidos. Os basidiósporos são depositados na superfície da mucosa da cavidade nasofaríngea e do componente de condução do sistema respiratório, pela turbulência centrífuga e inercial. São imediatamente fagocitados e mortos por neutrófilos e macrófagos alveolares. Para sua sobrevivência, os basidiósporos rapidamente germinam na mucosa ou nos fagossomos, transformando-se em leveduras. A glucosilceramida

sintase da levedura é essencial à sobrevivência na mucosa, mas não é necessária após a fagocitose por macrófagos alveolares. As células leveduriformes também produzem fosfolipases que danificam as células epiteliais alveolares e prejudicam a produção e a função do surfactante, aumentando assim a adesão aos pneumócitos e melhorando suas chances de ser fagocitadas por macrófagos alveolares. O reconhecimento, a adesão e a internalização por macrófagos são provavelmente mediados por interações ligante-receptor, mas moléculas específicas não foram identificadas. A cápsula de polissacarídeo da levedura tem propriedades antifagocíticas e pode ser imunossupressora. O grau de encapsulamento confere resistência à fagocitose e à morte por macrófagos. Na mucosa, células leveduriformes não encapsuladas ou mal encapsuladas são imediatamente fagocitadas e mortas, mas aquelas encapsuladas são mais resistentes à fagocitose e morte subsequente. A carga negativa da cápsula inibe a fagocitose e morte por neutrófilos e macrófagos e provoca depleção do sistema complemento, não responsividade aos anticorpos e desregulação da secreção de citocinas por monócitos e macrófagos. A cápsula pode também inibir o reconhecimento da levedura por macrófagos e neutrófilos e a quimiotaxia de leucócitos da corrente sanguínea às áreas de inflamação. Esta última resposta pode ser responsável pela ausência de inflamação nos cistos. Após a fagocitose e a fusão fagossomo lisossomo, a levedura sintetiza outros polissacarídeos da cápsula no fagolisossomo do macrófago. A cápsula dilui as hidrolases e outras moléculas tóxicas dos lisossomos, separando fisicamente a levedura e a membrana do fagossomo, a qual contém compostos microbicidas. Este processo continua até os macrófagos serem macroscopicamente distendidos pela cápsula (> 30 μm de diâmetro) e é o mecanismo subjacente da formação dos cistos cerebrais expandidos anteriormente descritos preenchidos com uma matriz gelatinosa e observados macroscopicamente no cérebro. A cápsula é composta primariamente por dois polissacarídeos, a glucuronoxilomanana e a galactoxilomanana, e quantidades menores de manoproteína. Estas moléculas também suprimem a resposta imunológica.

As células leveduriformes parecem se disseminar para o SNC por extensão direta nas meninges e no neurópilo, após o remodelamento por compressão e a osteólise da lâmina crivosa por uma infecção local dos seios nasais ou pelo tráfego leucocitário via macrófagos infectados por leveduras no sistema circulatório com disseminação para dentro do neurópilo. Esse último mecanismo é hipotético mas se baseia principalmente no que se conhece a respeito da biologia dos fungos. É provável que macrófagos infectados estabeleçam interações ligante-receptor com as células endoteliais capilares do SNC. Os polissacarídeos da cápsula são também usados na adesão às células endoteliais cerebrais e medeiam a endocitose pela barreira hematoencefálica para dentro do neurópilo. Já que os macrófagos têm vida curta, os

antígenos das leveduras e da cápsula são liberados de macrófagos mortos no neurópilo. Este fenômeno, associado à liberação de quimiocinas e citocinas, recruta outros macrófagos no sistema nervoso. Este processo é repetitivo, aumentando o volume da cápsula e dos cistos cerebrais expandidos e preenchidos com uma matriz gelatinosa, os quais podem ser macroscopicamente observados no cérebro. Além disso, a melanina é um importante fator de virulência destes fungos, que facilita a sobrevivência das leveduras no SNC. A melanina é antioxidante e elimina espécies reativas de oxigênio que podem matar a levedura. No sistema nervoso, a levedura pode usar neurotransmissores, como dopamina, noradrenalina e adrenalina, como substratos para a produção de melanina.

Doenças protozoóticas

Doenças protozoóticas por sistemas corpóreos

Sistema Alimentar e Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritoneal

Criptosporidiose *(Cryptosporidium parvum)*

O mecanismo de lesão na criptosporidiose é a disfunção e morte das células epiteliais que recobrem as extremidades e as laterais dos vilos intestinais, alterando os microvilos da borda em escova, a partir da citólise após serem liberados das células infectadas, e dos efeitos degradativos da inflamação. Lesões macroscópicas não são observadas; no entanto, dentre as lesões microscópicas, incluem-se necrose das células epiteliais, atrofia dos vilos e inflamação mucosa (consulte a Figura Web 7-21 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Os animais entram em contato com *Cryptosporidium parvum* pela ingestão de água e alimento contaminados com oocistos pelo contato direto com fezes de animais infectados. Os oocistos são ingeridos e carreados pela orofaringe, esôfago, estômago e intestino delgado, onde interagem com ácidos gástricos, enzimas pancreáticas e sais biliares e sofrem um processo denominado *excistação*. Nas proximidades dos vilos intestinais, os esporozoítos são liberados dos oocistos e, aleatoriamente, entram em contato com as bordas em escova apicais (microvilos com glicocálice) dos enterócitos cobrindo as pontas e as laterais dos vilos intestinais. Os esporozoítos têm tropismo por enterócitos dos vilos do jejuno e do íleo, aparentemente mediado por interações ligante-receptor envolvidas na adesão, invasão e desenvolvimento intracelular do protozoário. Os esporozoítos também expressam outras glicoproteínas de superfície que são fatores de virulência do microrganismo. Um complexo apical e proteínas de superfície expressas pelos esporozoítos agem como ligantes, enquanto o ligante do

esporozoíto de *Cryptosporidium parvum* (CSL) e provavelmente outras proteínas da membrana celular expressas na superfície apical dos vilos dos enterócitos agem como receptores. As terminações apicais dos esporozoítos se aderem aos microvilos das bordas em escova dos enterócitos dos vilos, via um fator de lectina específica de aderência do esporozoíto, como o GP900. Os esporozoítos também expressam outras glicoproteínas de superfície que são fatores de virulência na patogenicidade do organismo. Uma vez ligados à membrana celular, os esporozoítos infectam os enterócitos dos vilos por um mecanismo dependente da motilidade do parasita e da secreção de enzimas de suas organelas apicais. Os esporozoítos são cercados pelas membranas celulares dos microvilos, formando vacúolos parasitóforos. Tais vacúolos são retidos na camada de microvilos e não adentram, mas se comunicam diretamente com o citoplasma da célula, por uma organela de alimentação. Uma vez nos vacúolos parasitóforos, os esporozoítos se diferenciam em trofozoítos e, então, sofrem multiplicação assexuada, formando esquizontes que contêm de seis a oito merozoítos. Os esquizontes se rompem, liberam os merozoítos e lisam os enterócitos infectados. Os merozoítos se disseminam via peristaltismo alimentar no intestino delgado e infectam outros enterócitos dos vilos por meio de interações ligante-receptor. É provável que tais interações ligante-receptor determinem quais populações de células epiteliais em qual segmento intestinal são infectadas. Novos esquizontes são formados por meio de (1) multiplicação assexuada, formando esquizontes e (2) reprodução sexuada (gametogonia) por diferenciação em microgamontes masculinos ou macrogamontes femininos. Os microgamontes liberam microgametas que fertilizam os macrogametas dos macrogamontes, resultando na formação de oocistos com esporozoítos que reinfectam os enterócitos dos vilos ou são eliminados nas fezes. Estes processos causam morte celular, atrofia dos vilos e amplificação da gravidade da lesão. Foi sugerido que a morte das células e a atrofia dos vilos são provocadas por (1) morte celular pela invasão, multiplicação e extrusão do parasita e/ou (2) disfunção celular e dano mediado por citocinas e moléculas inflamatórias de linfócitos T e inflamação mediada por macrófagos. Este último mecanismo provoca maior permeabilidade intercelular e pode alterar as funções secretórias e prejudicar a absorção dos enterócitos dos vilos. A infecção, lesão e perda de enterócitos dos vilos levam à diarreia provavelmente provocada por vários mecanismos, incluindo diarreia osmótica (má absorção), diarreia secretória e maior permeabilidade intercelular. Enterotoxinas podem participar da diarreia secretória, mas não foram identificadas.

A má absorção provavelmente ocorre da disfunção das enzimas digestivas presentes na borda em escova dos enterócitos do vilo infectados pelos esporozoítos e a morte subsequente dessas células, ambas levando à parada na digestão de carboidratos (hidrólise prejudicada) e outras moléculas da ingesta. Isso leva à

fermentação bacteriana dos substratos e a uma diarreia osmótica. Os enterócitos dos vilos lesionados pelos esporozoítos são desprendidos do vilos, resultando no colapso (atrofia) da estrutura do vilo, enquanto a membrana basal subjacente aos enterócitos desprendidos permanece não afetada e funcionalmente normal. Devido à membrana basal não estar lesionada e permanecer estruturalmente intacta, os enterócitos do vilo derivados dos enterócitos regenerativos da cripta podem se dividir e substituir as células perdidas. Essas células regenerativas migram para cima do vilo, a partir das criptas, para inicialmente cobrir a membrana basal exposta; assim, elas são reconhecidas no processo de reparação inicial como células achatadas semelhantes a células escamosas sobre a membrana basal. Conforme as células aumentam em densidade e maturidade, elas recuperam uma morfologia colunar mais normal. Além disso, a perda dos enterócitos permite que endotoxinas e outras moléculas potencialmente danosas ganhem acesso aos vasos capilares e linfáticos na lâmina própria dos vilos, e através da absorção causem efeitos cardiovasculares sistêmicos e hemodinâmicos.

Coccidiose *(Eimeria* spp., *Isospora spp.)*

A patogênese da coccidiose é similar à da criptosporidiose. O mecanismo de lesão é a proliferação adenomatosa (hipertrofia e hiperplasia) dos enterócitos do vilo infectados cobrindo as pontas e as laterais dos vilos do intestino delgado, seguida pela morte por liberação de microrganismos das células infectadas. Dentre as lesões macroscópicas, são observados espessamento focal de mucosa em padrão adenomatoso a cerebriforme e hiperemia ativa, hemorragia e necrose, frequentemente com cilindros fibrinosos e/ou fibrino-hemorrágicos no lúmen intestinal (Figs. 7-168 através de 7-172).

Os animais (bovinos, ovinos, caprinos e suínos) entram em contato com o protozoário na grama, solo e/ou pisos ou superfícies contaminados com oocistos não esporulados das fezes de animais infectados. Estes oocistos de coccídeos não são infecciosos (não esporulados) e, portanto, sobrevivem nas pastagens e em outras áreas de contenção. Em condições adequadas (concentrações de oxigênio, umidade e temperatura), os oocistos esporulam e passam a ser infecciosos. Estes oocistos esporulados são ingeridos e carreados através da orofaringe, esôfago, estômago e intestino delgado pelo peristaltismo, onde excistam. Nas proximidades dos vilos intestinais, os esporozoítos são liberados dos oocistos e aleatoriamente entram em contato com a mucosa de enterócitos dos vilos intestinais. Estes parasitas têm tropismo por enterócitos de segmentos específicos do intestino delgado; no entanto, não se sabe se o tropismo é mediado por interações ligante-receptor envolvidas na adesão, invasão e desenvolvimento intracelular do protozoário. Os esporozoítos

passam por uma ou mais gerações assexuadas e por uma única geração sexuada em diferentes segmentos do intestino delgado (ver a Seção Criptosporidiose). A replicação e a liberação de gerações destes microrganismos são responsáveis pelas lesões observadas macroscopicamente.

Sistema Nervoso

Encefalomielite Protozoótica *(Sarcocystis neurona)*

O mecanismo da lesão na encefalomielite protozoótica é a destruição e morte de neurônios e células nervosas pela replicação de microrganismos e pela inflamação e seus mediadores e enzimas de degradação. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas áreas amarelo-esbranquiçadas de malacia e hemorragia na substância cinzenta e na substância branca do cérebro e da medula espinal (Figs. 14-81 e 14-82).

Equinos e outros animais entram em contato com os esporocistos em alimentos, água, grama ou solo e/ou pisos ou superfícies contaminados com fezes de gambás infectados. Os esporocistos são ingeridos e deglutidos e chegam à mucosa dos intestinos. A partir deste ponto, pouco se sabe acerca dos mecanismos de disseminação para o cérebro e a medula espinal. Foi sugerida a hipótese de que os esporozoítos liberados dos esporocistos penetram a mucosa, lâmina própria e paredes arteriais, para ganhar acesso às células endoteliais nos vilos intestinais. Os esquizontes contendo merozoítos podem se desenvolver nas células endoteliais, que eventualmente se rompem e liberam os merozoítos no sangue. Eles infectam as células endoteliais adjacentes, repetem o processo de replicação e então disseminam no sistema circulatório, sistemicamente. Não se sabe como os merozoítos entram no SNC, mas é possível que leucócitos ou células endoteliais infectadas participem da disseminação de merozoítos no neurópilo, onde os esquizontes são novamente formados. Embora esta hipótese seja plausível, há muitos componentes desconexos e a sequência cronológica de eventos é falha. Com base nos conhecidos mecanismos usados por *Toxoplasma gondii, Cryptosporidium parvum* e outros protozoários e a necessidade de escape das respostas imunes inatas e adaptativas, parece mais provável que os esporozoítos tentem acessar áreas intracelulares de células epiteliais da mucosa ou macrófagos de mucosa assim que possível. Os esporozoítos da mucosa podem invadir a lâmina própria subjacente, infectar as células do sistema mononuclear fagocitário e entrar nos vasos linfáticos ou ser fagocitados e carreados via tráfego leucocitário através da mucosa por macrófagos às placas de Peyer e/ou via vasos linfáticos aos linfonodos regionais. Daqui, os macrófagos infectados podem migrar via vasos linfáticos e ducto torácico e/ou capilares ou vênulas pós-capilares para acessar o sistema circulatório. Nos vasos sanguíneos do SNC, os macrófagos

podem interagir com células endoteliais, permitindo que os esporozoítos ou merozoítos infectem células endoteliais e formem esquizontes contendo merozoítos. Este processo pode danificar o endotélio, provocando inflamação, vasculite e trombose, hemorragia e malacia.

Interações ligante-receptor provavelmente participam do tropismo para células endoteliais e macrófagos e outros tipos celulares do sistema nervoso. Em caso de disseminação do protozoário (provavelmente como merozoíto) para o neurópilo pelo macrófago, o patógeno infecta e se replica, de forma assexuada, nos neurônios e em outras células nervosas, formando esquizontes e merozoítos, provocando morte celular e inflamação aguda. Outras variações deste cenário incluem a replicação em células epiteliais da mucosa ou células M antes da infecção dos macrófagos e a infecção e replicação em células endoteliais das placas de Peyer ou linfonodos regionais antes da migração em macrófagos para o sistema nervoso. Um outro mecanismo adicional, embora improvável (uma vez que o protozoário não foi observado em nervos periféricos), deve ser considerado. Nos hospedeiros intermediários, os estágios assexuados do protozoário, por um mecanismo desconhecido (provavelmente macrófagos e tráfego leucocitário), migram e formam cistos em células de músculos estriados. Os equinos são hospedeiros intermediários aberrantes ou acidentais e é possível, embora improvável, que os macrófagos carreiem o estágio assexuado do protozoário aos músculos estriados, mas aqui, por meio de interações ligante-receptor, eles possam apenas infectar terminações nervosas e se disseminar via transporte retrógrado por axônios para o SNC.

Sistema Reprodutivo

Toxoplasmose *(Toxoplasma gondii)*

O mecanismo de lesão na toxoplasmose é a disfunção e morte das células epiteliais da placenta e do feto, resultando em aborto, mortalidade neonatal e malformação fetal, predominantemente em ovinos e caprinos e menos comumente em bovinos. Em gatos, a toxoplasmose geralmente não tem consequências e, por isso, não será discutida aqui. Dentre as lesões macroscópicas, são observadas hiperemia ativa, irregularidade e granulosidade da mucosa consistentes com necrose e mineralização das carúnculas uterinas e dos cotilédones das membranas fetais (Fig. 18-42). Há desenvolvimento de inflamação aguda. Os tecidos intercarunculares e intercotiledonares não são acometidos.

Outros animais que não os gatos, e os seres humanos são hospedeiros intermediários e entram em contato com oocistos presentes no solo contaminado. Os gatos são os hospedeiros definitivos do *Toxoplasma gondii* e, assim, suas fezes são

fontes de oocistos. Os oocistos são resistentes à degradação e podem sobreviver no ambiente por anos. Nas condições adequadas (concentrações de oxigênio, umidade e temperatura), os oocistos esporulam e passam a ser infecciosos. Os oocistos esporulados são ingeridos e carreados pelo peristaltismo pela orofaringe, esôfago e estômago para o intestino delgado, onde excistam e liberam esporozoítos no lúmen intestinal, nas proximidades dos enterócitos dos vilos. As infecções são caracterizadas pelo atravessamento de barreiras como a mucosa intestinal, a barreira hematoencefálica, a barreira hematorretiniana e a placenta. Este processo parece envolver a motilidade parasitária e interações entre adesinas e receptores da célula-alvo que facilitam a transferência dos microrganismos pela mucosa. Muitas evidências também sugerem que o *Toxoplasma gondii* usa a migração por leucócitos em sua disseminação por todo o hospedeiro, evitando as defesas imunológicas adaptativas. Os esporozoítos infectam e completam sua replicação assexuada em vacúolos parasitóforos, formando taquizoítos nos enterócitos dos vilos. Os taquizoítos são liberados via morte celular e infectam outros enterócitos dos vilos e, então, invadem a lâmina própria subjacente, infectam as células do sistema mononuclear fagocitário e entram nos vasos linfáticos. Os parasitas se disseminam nos tecidos linfoides locais (provavelmente as placas de Peyer) e nos linfonodos mesentéricos via vasos linfáticos e, então, pelos vasos linfáticos e ducto torácico ou capilares ou vênulas pós-capilares para o sistema circulatório, e então para as células epiteliais das carúnculas e os trofoblastos dos cotilédones.

Não está claro se o tráfego leucocitário ou a protozoemia livre de célula são usados na disseminação do microrganismo nas células-alvo do sistema vascular. O *Toxoplasma gondii* requer um sítio intracelular para seu crescimento e replicação. O tropismo de taquizoítos e provavelmente esporozoítos pelas células-alvo parece ser mediado por interações ligante-receptor. A infecção dos enterócitos dos vilos por esporozoítos e taquizoítos é um processo bem estudado, que envolve seis etapas, começando pelo reconhecimento das células-alvo e terminando com a formação de vacúolos parasitóforos dentro da mesmas células. Estes vacúolos parasitóforos são usados na modulação das funções celulares do hospedeiro, auxiliando na replicação do parasita e na infecção. Os taquizoítos (e, provavelmente, os esporozoítos) expressam proteínas de superfície associadas a glicosilfosfatidilinositol (SAG) que são ligantes, enquanto os enterócito parecem apresentar receptores de laminina, lectina e SAG1. Proteínas, como a SAG1, são abundantes em taquizoítos e atuam na adesão e imunomodulação das células do hospedeiro, podendo também causar lesão direta ao epitélio intestinal. Os taquizoítos se disseminam sistemicamente, dos tecidos linfoides a outros tecidos, como a placenta, via tráfego leucocitário ou protozoemia livre de célula no sistema vascular. Ao entrarem em contato com as células das carúnculas

uterinas, provavelmente utilizam interações ligante-receptor e o processo de seis etapas anteriormente descrito para infectar as células das carúnculas e, então, se disseminar aos trofoblastos dos cotilédones. Os taquizoítos se replicam nestas células e provocam sua morte (necrose). A morte altera a estrutura placentária (necrose e mineralização de carúnculas e cotilédones), prejudica o fluxo vascular e causa lesões nos fetos em desenvolvimento. As lesões provocadas por taquizoítos foram também descritas no cérebro (inflamação e malformações congênitas) e outros tecidos fetais. Não se conhece o mecanismo de disseminação do parasita da placenta para o feto (é provável que haja participação de células fetais similares a macrófagos); no entanto, aparentemente há infecção de diversas populações celulares fetais, resultando em lesão e morte. Em caso de infecção no início da gestação, há morte e reabsorção fetais. A infecção na metade da gestação provoca morte fetal, com nascimento de fetos mumificados e outros vivos, porém fracos. A infecção ao final da gestação geralmente não danifica o feto, devido à boa resposta imune adaptativa.

Neosporose *(Neospora caninum)*

A patogênese e o mecanismo de lesão da neosporose são similares àqueles observados na toxoplasmose. O cão é o hospedeiro definitivo do *Neospora caninum;* todos os outros animais são hospedeiros intermediários. Como na toxoplasmose, o aborto é a alteração primária provocada pelo *Neospora caninum* em bovinos, ovinos, caprinos e suínos.

Doenças priônicas

Doenças priônicas por sistemas corpóreos

Sistema Nervoso

Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (Doenças Priônicas)

O mecanismo de lesão nas encefalopatias espongiformes transmissíveis é a disfunção metabólica de neurônios e células nervosas provocada pela conversão da proteína príon celular normal (PrP^{C}) a uma forma anormal (PrP^{Sc}), que se acumula em neurônios e células nervosas (Fig. 4-48). Lesões macroscópicas não são observadas, à exceção de casos crônicos, em que pode haver atrofia cerebral. Dentre as lesões microscópicas características, estão os vacúolos intracitoplasmáticos em neurônios (alteração espongiforme), a perda neuronal, a gliose e a ausência de inflamação leucocitária. Nos animais, estas doenças são o *scrapie* (ovinos), a encefalopatia espongiforme bovina (BSE), a doença do emaciamento crônico (CWD) de cervos e

alces, a encefalopatia transmissível do *mink*, a encefalopatia espongiforme felina e a encefalopatia espongiforme dos ungulados. A fonte dos príons que disseminam as encefalopatias espongiformes transmissíveis entre os animais e as vias naturais de transmissão dos príons entre os indivíduos não foi determinada. O solo pode ser um reservatório destas proteínas.

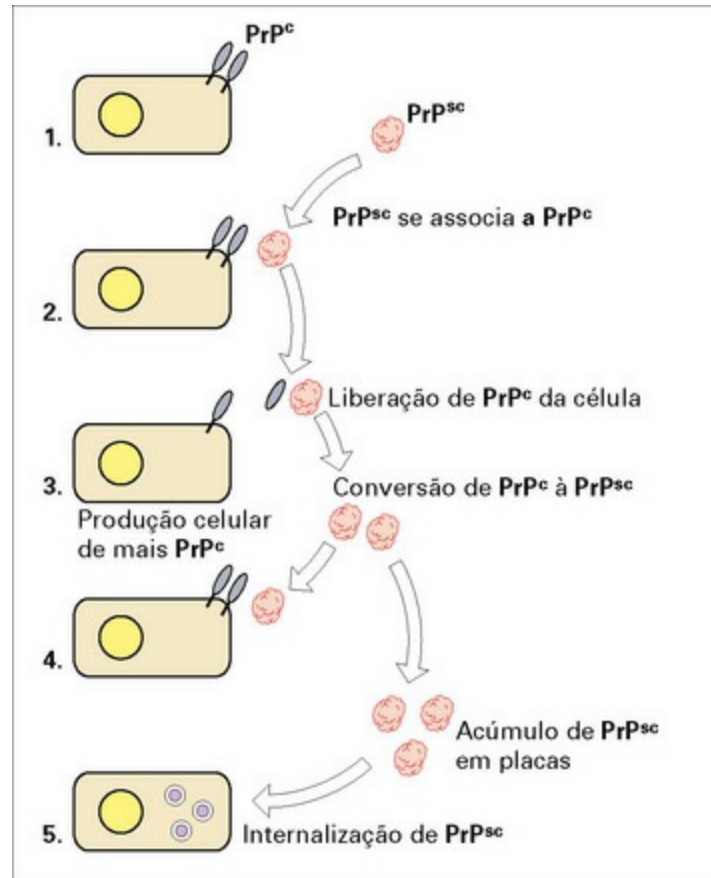



Fig. 4-48 Como os príons danificam as células.

1, Células normais expressam a proteína príon celular (PrP^{C}) em sua membrana, em forma linear. *2,* A forma anormal (PrP^{SC}) sai como uma glicoproteína globular livre, que pode interagir com PrP^{C}. *3,* A PrP^{C} é liberada da membrana celular e convertida em PrP^{SC}. *4,* As células produzem mais PrP^{C}, e o ciclo é repetido. *5,* PrP^{SC} se acumula em placas e é internalizado pelas células.

(De Goering R, Dockrell H, Roitt I, et al: Mims' medical microbiology, ed 4, St. Louis, 2008, Mosby.)

Os animais provavelmente entram em contato com os príons mais comumente por ingestão. Alternativamente, a inalação ou o contato direto (membranas mucosas da conjuntiva) podem também ser importantes vias de disseminação de doenças específicas causadas por príons, como o *scrapie* e a CWD. Os príons podem ser encontrados em ambiente livre de tecidos (urina, saliva, sangue e dejetos corpóreos) como uma fonte direta das proteínas ou em ambientes associados a tecidos (subprodutos [*i.e.*, entranhas e órgãos internos de animais abatidos], placentas ou carcaças em decomposição) como fonte indireta das proteínas causadoras da doença.

Esta última fonte parece ser a via primariamente observada em bovinos e *minks*. No Reino Unido, os bovinos foram infectados com príons por ingerirem subprodutos de ovinos ou bovinos infectados com príons que não foram submetidos a tratamentos adequados para degradar a proteína causadora da doença. A mucosa da orofaringe, especialmente da tonsila, do intestino delgado, da nasofaringe e da conjuntiva, é considerada o provável local de contato inicial com os príons. Não está claro se e como os príons são aprisionados na camada de muco e, em caso positivo, como acessam as células epiteliais da mucosa, os macrófagos e/ou as células dendríticas na camada de muco. Parece que príons são capazes de aderir às superfícies apicais das células epiteliais da mucosa, das células M e, possivelmente, das células dendríticas das mucosas das tonsilas, do trato alimentar e do trato respiratório, respectivamente. A transcitose ou migração em células dendríticas (talvez também em macrófagos) é provavelmente usada pelos príons para atravessar as células epiteliais da mucosa e as células M e acessar e infectar linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas das placas de Peyer (GALT) ou de linfonodos e agregados como o BALT. Os príons são então prováveis de se disseminar sistemicamente via tráfego leucocitário em linfócitos, monócitos e células dendríticas para outros órgãos linfoides, como o baço e os linfonodos sistêmicos. No tecido linfoide, as células dendríticas foliculares e os linfócitos B são essenciais para a replicação priônica e acúmulo em grandes números antes de se disseminar para o sistema nervoso.

Os príons são capazes de infectar terminações nervosas do nervo vago, dos nervos simpáticos e dos nervos sensoriais que inervam os tecidos linfoides e os órgãos e, então, usam o transporte retrógrado por axônios para acessar o SNC e se disseminar no sistema nervoso (Fig. 4-49). Acredita-se que os macrófagos e as células dendríticas infectados levem os príons a estas terminações nervosas; no entanto, não se sabe se esse processo envolve a endocitose ou a disseminação entre membranas celulares das sinapses. Nos macrófagos e nas células dendríticas, os príons estão localizados nos endossomos multivesiculares e podem ser transferidos entre células por exossomos. Tal mecanismo pode estar envolvido na disseminação interneuronal dentro do sistema nervoso. Proteínas de ligação de príons ou receptores de membrana nas células-alvo do hospedeiro ainda não foram identificados. Entretanto, PRR *Toll-like* podem servir como receptores para a entrada priônica nas células. Os príons têm tropismos diferentes para as diferentes espécies animais, que são provavelmente determinadas pela estrutura terciária e quaternária dos príons, resultando em sua ligação à ou interação com diferentes moléculas (receptores) e assim diferentes células hospedeiras. O tropismo celular pode também ser restrito àquelas células que expressam cofatores compatíveis com a respectiva cepa do príon.

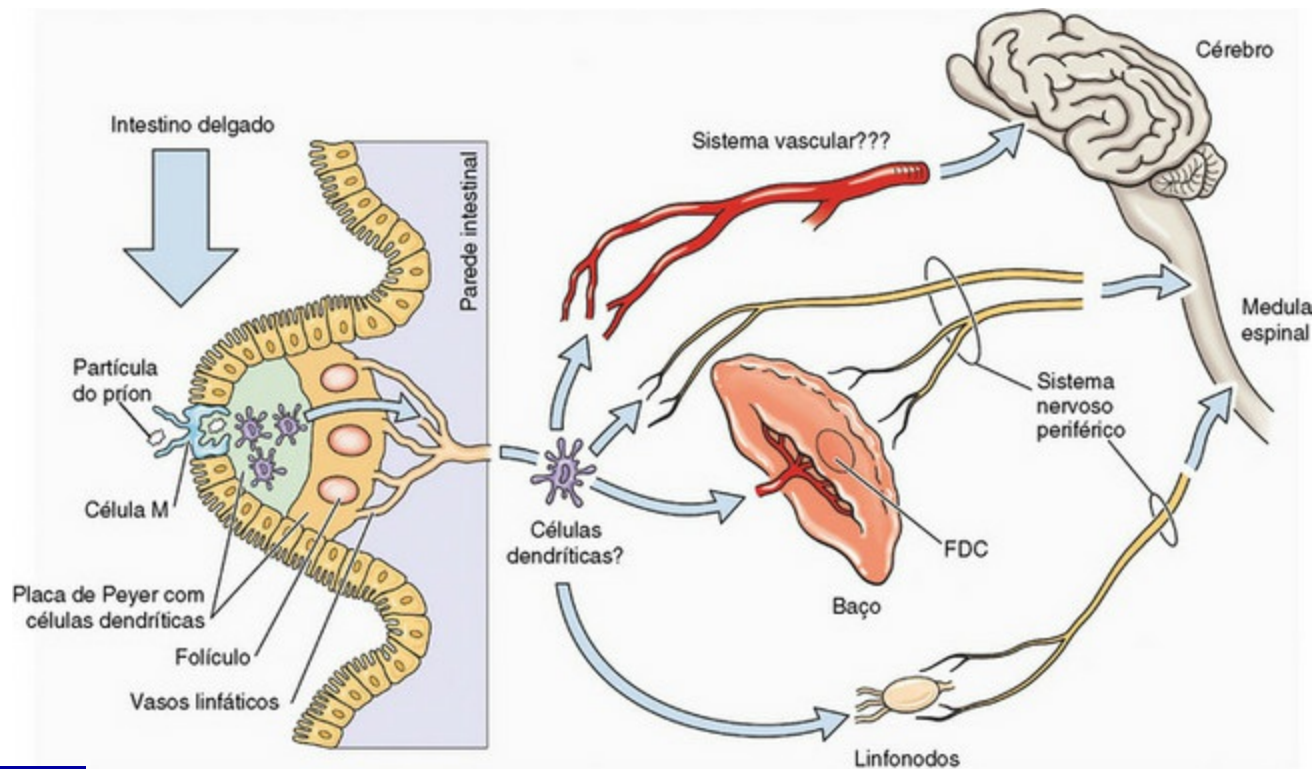



Fig. 4-49 Patogênese das encefalopatias espongiformes transmissíveis.

Os príons parecem usar as células M (e também macrófagos) para entrar nas placas de Peyer e infectar células dendríticas, macrófagos e linfócitos. As células dendríticas (e, provavelmente, os macrófagos), então, disseminam os príons através do tráfego leucocitário nos vasos linfáticos, linfonodos locais, regionais e sistêmicos e/ou no baço, onde a infecção é mantida e amplificada, especialmente nas células dendríticas foliculares (FDC) do baço e nos linfócitos B. Os príons liberados pelas células dendríticas são capazes de entrar nas terminações nervosas dos tecidos linfoides e, por meio do transporte axonal retrógrado e anterógrado, são disseminados por todo o SNC. Existe uma hipótese de que os príons podem também se disseminar para o SNC por via hematógena, mas a existência deste fenômeno não foi confirmada.

A maioria das células do corpo apresentam PrP^{C}; no entanto, as maiores concentrações são encontradas no sistema nervoso, especialmente nas membranas sinápticas, como uma glicoproteína de membrana neuronal. A PrP^{C} é também expressa por células do sistema imune (Fig. 4-48). Sua função é desconhecida, mas pode incluir imunorregulação, transdução de sinal, ligação de cobre, transmissão sináptica, indução de apoptose ou proteção contra estímulos apoptóticos. Nos neurônios, PrP^{Sc} serve como um molde de tradução que converte (alteração conformacional) a PrP^{C} para PrP^{Sc}, sendo que a PrP^{Sc} é uma isoforma rica em folhas β-pregueadas da PrP^{C} *misfolded* (com dobramento proteico não normal). Esse padrão de dobramento torna a PrP^{Sc} resistente à ação de proteases e faz com que ela se agregue e se acumule como um amiloide insolúvel em neurônios e na forma de grandes placas amiloides e fibrosas. Não se sabe como a PrP^{Sc} causa a degeneração dos neurônios; no entanto, menor proteção antioxidante, maior estresse oxidativo, perda de função da PrP^{C} normal ou toxicidade da PrP^{Sc} – todos relacionados ao

acúmulo de placa amiloide têm sido propostos. A ativação (hipertrofia e hiperplasia) das células da micróglia pode também sugerir que suas atividades biológicas e moléculas efetoras participam da degeneração neuronal.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

* Se as formas vegetativas forem ingeridas, três mecanismos similares são propostos para ocorrer em animais, mas o tempo de curso da doença provavelmente deveria ser encurtado.

Capítulo 5

Doenças da Imunidade

Paul W. Snyder

Aspectos gerais do sistema imunológico

O sistema imunológico é um sistema de defesa cuja principal função é proteger contra organismos infecciosos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas, bem como o desenvolvimento de câncer. A complexidade através da qual essas funções ocorrem é evidenciada não só pelos tipos de células, pelas moléculas de reconhecimento e pelos fatores solúveis envolvidos e as interações com outros sistemas (p. ex., endócrino, nervoso), como também pela capacidade de praticamente reconhecer qualquer antígeno estranho. As respostas imunológicas resultam em processos patológicos, primariamente respostas inflamatórias, como resultado de resposta imune normal a antígenos estranhos (p. ex., patógenos microbianos) ou de aberrações do sistema imunes, como nos casos de reações de hipersensibilidade e doenças autoimunes. Finalmente, a importância de um sistema imunológico funcional normal não pode ser mais evidente do que nos casos em que é deficiente, como resultado de um defeito genético ou como resultado de uma doença de imunodeficiência adquirida.

Imunidade é o resultado de respostas não específicas (inatas) e específicas (adaptativas) que, em conjunto, oferecem uma proteção eficaz. A capacidade funcional de resposta e de reconhecimento do sistema imunológico é um componente-chave tanto das respostas imunes inatas quanto adaptativas. A capacidade de reconhecimento é altamente específica, o que permite o desenvolvimento de respostas imunes contra um grupo diverso de antígenos estranhos (não próprios) e previne o desenvolvimento de respostas imunes a antígenos próprios. Respostas imunes inatas e adaptativas apresentam como características mecanismos efetores para eliminar ou neutralizar o antígeno, enquanto que a imunidade adaptativa tem uma característica adicional de memória. A ênfase deste capítulo está nas doenças que são o resultado de respostas inadequadas ou inapropriadas. Antes de poder entender os mecanismos patogênicos dessas doenças, é preciso primeiro ter uma compreensão dos elementos básicos do sistema imunológico. O capítulo tem início

com uma revisão de nossos conhecimentos atuais sobre a imunidade inata e adaptativa, células do sistema imunológico, citocinas e moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC, *major histocompatibility complex*). Esta visão geral facilita a discussão sobre distúrbios do sistema imunológico, que incluem reações de hipersensibilidade, autoimunidade e imunodeficiência. Este capítulo conclui com uma discussão da amiloidose, um grupo diverso de condições caracterizadas pela deposição de proteína extracelular patológica. Uma das condições está relacionada à deposição de componentes da imunoglobulina. Embora o foco deste texto se dê em bases patológicas de doenças veterinárias, com ênfase em espécies domésticas, neste capítulo, usamos a vasta base de conhecimento sobre imunologia humana e de roedores (aplicável à maioria das espécies de mamíferos estudadas até hoje), como nossa base e interpondo as principais diferenças entre espécies relevantes conhecidas que se afigurem adequadas.

Imunidade inata (imunidade não específica)

Como mencionado previamente, a função do sistema imunológico é a de proteger contra os patógenos infecciosos e o desenvolvimento de câncer. Existem duas categorias de respostas imunes que são baseadas, em parte, em sua especificidade para o antígeno: (1) imunidade inata e (2) imunidade adaptativa (Fig. 5-1). As respostas imunes inatas são consideradas como mecanismos de defesa de primeira linha, não são específicas do antígeno nem apresentam memória. Esses mecanismos de defesa são resultado de propriedades anatômicas (p. ex., pele, epitélios mucosos, cílios) e fisiológicas (p. ex., pH do estômago, temperatura corporal) e respostas fagocitárias e inflamatórias. Os principais componentes da imunidade inata são as barreiras epiteliais intactas, as células fagocíticas, as células NK (*natural killer* ou NK) e inúmeras proteínas plasmáticas, das quais as mais importantes são as proteínas do sistema complemento. As células fagocíticas são recrutadas para os locais de infecção durante uma resposta inflamatória, onde têm inúmeras funções, duas das quais são ingerir e destruir organismos patogênicos e neutralizar toxinas. Neutrófilos, monócitos e macrófagos teciduais são as principais células envolvidas na fagocitose. Essas células reconhecem componentes de patógenos microbianos por meio da expressão de diversos receptores de membrana, incluindo os receptores de resíduos de manose e peptídeos contendo *N*-formil-metionina e uma família de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs, *pattern recognition receptors*) que, quando ativada por componentes microbianos, sinaliza a ativação de fatores de transcrição que facilitam os mecanismos microbicidas das células fagocíticas que serão discutidas mais tarde. As células NK são as células citotóxicas da imunidade inata e também

serão discutidas posteriormente. O complemento, discutido no Capítulo 3, é uma cascata complexa de proteínas que tem inúmeras funções biológicas, incluindo a formação do complexo de ataque à membrana que, eficientemente, lesa as membranas plasmáticas de patógenos microbianos. O sistema complemento pode ser ativado pelo sistema imunológico inato (vias alternativas e de manose/lecitina) ou pelo sistema imune adaptativo (via clássica). Outras proteínas plasmáticas importantes do sistema imunológico inato incluem a proteína ligante de manose e a proteína C-reativa; duas das funções dessas proteínas são a de facilitar a fagocitose através da opsonização dos patógenos e a ativação do complemento. As respostas inflamatórias compreendem as fases vascular, de permeabilidade e a celular, que atuam como resposta à lesão do tecido vascularizado. As características da resposta inflamatória são também apresentadas no Capítulo 3.

Imunidade Inata

Barreiras fisiológicas (flecha) → pH, temperatura etc.
Barreiras anatômicas (flecha) → epitélio intacto (pele, membranas mucosas)
↓
Barreiras fagocíticas (flecha) → fagócitos mononucleares
e
Barreiras inflamatórias (flecha) → liberação de células e proteínas
↓

Imunidade Adaptativa

Linfócitos B (flecha) → anticorpos
Linfócitos T (flecha) → Células citotóxicas e células auxiliares

Fig. 5-1 A imunidade inata (não específica) e a adaptativa (específica) são representadas em relação ao curso do tempo de uma infecção.

NK, Natural Killer.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, ed. 7, Filadélfia, 2005, Saunders.)

Moléculas de reconhecimento da imunidade inata

As moléculas de reconhecimento da imunidade inata oferecem uma oportunidade de reconhecer patógenos por meio de outras células além dos linfócitos. Essas moléculas codificadas em linhagem germinativa têm a função de perceber estruturas moleculares compartilhadas por micróbios e moléculas endógenas associadas à inflamação. As moléculas de reconhecimento associadas com patógenos são, geralmente, denominadas *padrões moleculares associados a patógenos* (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*). A função do sistema imunológico inato estende-se além do reconhecimento de patógenos microbianos para incluir moléculas endógenas associadas a danos celulares e inflamação que, geralmente, são chamados de padrões moleculares associados a perigo ou dano (DAMPs, *damage associated molecular patterns*). A ativação do sistema imunológico inato através desses PRRs invariantes não só precede a ativação de linfócitos, como também é necessária para iniciar as respostas imunes adaptativas. Os padrões moleculares de PRRs estão associados a patógenos microbianos e classificados como formas secretadas, transmembranas e citosólicas. Colectinas e pentraxinas são exemplos de PRRs secretados cuja maior função é se ligar às superfícies microbianas e ativar o sistema complemento. As colectinas, com propriedades de colágeno e lectinas, incluem as lectinas ligantes de manose e os surfactantes pulmonares A e D. A pentraxina é composta por cinco subunidades idênticas para formar um pentâmero e inclui a proteína C-reativa, um ativador da via clássica do complemento. Os receptores do tipo “Toll” (TLRs. *Toll-like receptors*) e as lectinas de tipo C são exemplos de PRRs transmembranas e têm distribuição celular limitada, incluindo macrófagos, células NK e células dendríticas. Os TLRs se manifestam na membrana plasmática ou nas organelas endossomais/ lisossomais. Os PRRs citosólicos são mais amplamente distribuídos, incluindo todas as células nucleadas, e compreendem os receptores do tipo indutível por ácido retinoico gene 1 (RIG-1) (RLRs, *retinoic acid-inducible gene* (RIG)-1-*like receptors*), domínios ligantes de nucleotídeo (NOD, *nucleotide-binding domain*) e receptores contendo repetições ricas em leucina (NLRs, *leucine-rich repeat-containg receptors*). Essas moléculas de reconhecimento proporcionam ao hospedeiro a capacidade de detectar “perigo”, seja por meio de PAMPs, no caso de infecções microbianas, seja por meio de DAMPs, na presença de dano celular ou estresse. Isso permite ao sistema imunológico inato detectar e iniciar respostas imunes como reação a causas infecciosas e não infecciosas. As moléculas NLR, como sensores imunes, não são exclusivas de mamíferos porque foram encontradas em plantas e ouriços. Estas moléculas foram designadas com base na estrutura da molécula NLR com um sufixo de P (domínio pirina) ou C (domínios de ativação e recrutamento da caspase [CARD, *caspase activation and recruitment domains*]), remetendo à porção N-terminal seguido por um número (p. ex., NLRP1, NLRP2, ou NLRP3). A função dessas

moléculas de reconhecimento de padrões também se estende para além do início da imunidade adaptativa para incluir também a regulação da morte celular (apoptose). Como é frequentemente o caso em imunologia, nossa compreensão da resposta imune é bastante intensificada mediante a identificação de desordens imunológicas genéticas. Deficiências em componentes dos NLRs foram descritas em humanos e são frequentemente associadas a desordens inflamatórias (p. ex., doença de Crohn e doença inflamatória intestinal).

Análogo à resposta imune adaptativa, que desenvolveu a capacidade de defender o hospedeiro contra uma gama diversificada de patógenos microbianos (respostas humorais *versus* respostas mediadas por células), o sistema imune inato é visto agora como tendo também a capacidade de distinguir tipos específicos de patógenos. Os patógenos intracelulares (por exemplo, vírus) e extracelulares (bactérias extracelulares) necessitam de tipos diferentes de respostas imunes para controlá-los. O sistema imunológico inato desenvolveu mecanismos de reconhecimento intrínsecos e extrínsecos às células, dependendo se são mediados por uma célula infectada ou uma célula não infectada. Os mecanismos de reconhecimento extrínsecos às células são uma maneira de a célula não infectada poder participar da resposta imunológica e são mediados através de receptores transmembranas (por exemplo, TLRs) em células especializadas do sistema imunológico inato, como macrófagos e células dendríticas. Os mecanismos de reconhecimento intrínsecos às células são essenciais para o reconhecimento de patógenos intracelulares e envolvem a transcrição do gene de interferon (IFN) tipo I mediada por membros das RLRs. Os três membros da família RLR são RIG-1, gene 5 associado à diferenciação do melanoma (MDA-5, *melanoma differentiation-associated gene*-5) e gene 2 do "laboratório de genética e fisiologia" (LPG-2, *laboratory of genetics and physiology gene* 2). Na detecção viral, os RLRs são altamente exigentes no que diz respeito à localização citoplasmática e detecção de RNAs específicos. Especificamente, eles detectam padrões moleculares de RNA que normalmente não estão presentes no citoplasma. Os padrões anormais de RNA incluem modificações químicas, conformações secundárias ou terciárias de RNA, sequências específicas de RNA ou RNA de cadeia dupla. Embora muito do que se sabe atualmente sobre RLRs esteja centrado em torno da detecção de vírus de RNA, há evidências preliminares de que mecanismos intracelulares semelhantes podem existir para detecção de vírus de DNA e algumas bactérias intracelulares.

Os membros do NLR são reguladores centrais de imunidade e inflamação, em grande parte através da ativação de fatores de transcrição, como fator nuclear (NF) kappa B, o fator regulador de interferon (IRF, IFN *regulatory factor*) ou fator nuclear de linfócitos T ativados (NFAT, *nuclear factor of activated lymphocytes*). Alguns membros da família NLR formam complexos multiproteicos com a cisteína-protease

denominada pró-caspase-1 e a molécula adaptadora ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containg a* CARD, proteína puntiforme associada a apoptose contendo um [domínio do tipo] CARD) chamados de *inflamassomas* (Fig. 3-12). O inflamassoma é um complexo multiproteico que ativa a caspase-1. Os PAMPs e os DAMPS são detectados por meio da ativação do complexo inflamassoma, resultando em ativação da caspase-1, a qual provoca funções efetoras por meio da clivagem proteolítica de citocinas pró- inflamatórias citosólicas (por exemplo, pró-interleucina [IL] -1 β e pró-IL-18), que são então secretadas em sua forma ativa. O modelo inflamassoma é análogo ao modelo da ativação das caspases apoptóticas pelo complexo de sinalização indutor de morte por CD95/Fas (DISC, *death-inducing signaling complex*) e o apoptossoma Apaf-1. As funções IL-1β nas respostas localizadas e sistêmicas a infecções e lesões causam febre, ativação de linfócitos e extravasamento de leucócitos nos locais de lesão ou infecção. As funções IL-18 são induzir IFN-γ por linfócitos T e células NK ativados durante uma resposta T_H1 e induzir citocinas inflamatórias secundárias, quimiocinas, moléculas de adesão celular, e síntese de óxido nítrico (NO, *nitric oxide*). Outros membros da família NLR estão envolvidos nas respostas imunes inatas independentes do inflamassoma (não inflamassoma) e sinalizam através de diferentes sinalossomos multicomponentes como nodossomas, transcriptossomas, mitossignalossomas. Respostas imunes inatas não mediadas por inflamassomas ocorrem por meio da ativação de NF kappa B, da ativação da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*), da produção de citocinas e quimiocinas, da produção de espécies reativas de oxigênio antimicrobianas, da produção de interferon tipo I (IFN-α e IFN-β) e da atividade de ribonuclease L.

Receptores tipo Toll

Os TLRs são os homólogos dos mamíferos para o receptor Toll originalmente identificado na *Drosophila.* Eles não só têm uma função embriológica, como também uma função imunológica. Nos mamíferos, os TLRs são moléculas de membrana que funcionam na ativação celular por uma ampla variedade de patógenos microbianos. Os TLRs são classificados como PRRs porque reconhecem os PAMPs e indicam para o hospedeiro a presença de uma infecção. As moléculas associadas aos patógenos incluem os lipopolissacarídeos (LPS, *lipopolysaccharide*) das bactérias Gram-negativas, os peptidoglicanos das bactérias Gram-positivas, o RNA de cadeia dupla dos vírus ou os α-glucanos dos fungos (Tabela 5-1). Em geral, os TLRs 1, 2, 4 e 6 reconhecem os produtos bacterianos únicos que são encontrados na superfície celular, e os TLRs 3, 7, 8 e 9 estão envolvidos na detecção viral e no reconhecimento do ácido nucleico

dentro dos endossomos. A especificidade de TLRs para os produtos microbianos depende das interações entre TLRs e moléculas adaptadoras não TLR. Todos os TLRs contêm um domínio extracelular caracterizado por um motivo repetido rico em leucina, flanqueado por um motivo rico em cisteína (Fig. 5-2). Eles também contêm um domínio de sinalização intracelular conservado, o receptor Toll/IL-1 (TIR, Toll/IL-1 *receptor*), que é idêntico ao domínio citoplasmático dos receptores de IL-1 e IL-18. A Figura 5-2 ilustra como os TLRs funcionam no reconhecimento de LPS. No sangue ou no fluido extracelular, a ligação de LPS à proteína ligante de LPS (LBP, LPS *binding protein*) facilita a ligação de LPS ao CD14, uma proteína encontrada na forma plasmática ou uma ligada à membrana através de um glicosilfosfatidilinositol, presente na maioria das células. A ligação de LPS ao CD14 resulta na dissociação de LPB e na associação do complexo LPS-CD14 com o TLR4. Uma proteína acessória MD2 forma um complexo com a molécula LPS-CD14-TLR4 e resulta na sinalização celular induzida por LPS.

Tabela 5-1 Receptores do Tipo Toll (TLRs) e Ligantes TLR e suas Fontes Microbianas

TLR	Ligante	Fonte Microbiana
TLR2	Lipoproteínas	Bactérias
	Peptidoglicana	Bactérias Gram-positivas
	Zymosan	Fungos
	LPS	Leptospiras
	Âncora GPI	Tripanossomas
	Lipoarabinomanana	*Mycobacterium* spp.
	Fosfatidilinositol manosídeo	*Mycobacterium* spp.
TLR3	RNA de cadeia dupla	Vírus
TLR4	LPS	Bactérias Gram-negativas
	HSP60	Clamídia
TLR5	Flagelina	Várias bactérias
TLR6	CpG DNA	Bactérias, protozoários
TLR7	RNA de cadeia simples	Vírus
TLR8	RNA de cadeia simples	Vírus

TLR9	CpG DNA	Bactérias, vírus

CpG, Citocina e guanina ligadas a oligonucleotídeos; *GPI,* glicosilfosfatidilinositol;*HSP60,* proteína do choque térmico 60; *LPS,* lipopolissacarídeo.

Modificado de Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, ed. 7, Philadelphia, 2005, Saunders.

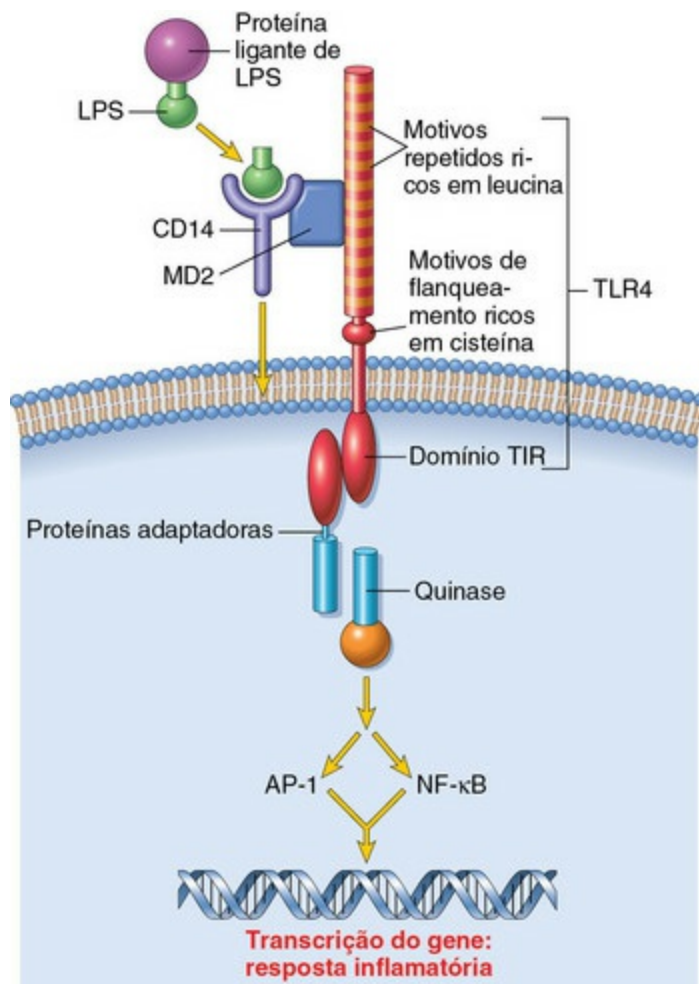



Fig. 5-2 Via de sinalização para o receptor do tipo "Toll" 4 (TLR4) em resposta aos lipopolissacarídeos bacterianos (LPS).

A ligação do LPS ao TLR4 resulta na ativação de uma via de transdução de sinal, conduzindo à transcrição do gene e à iniciação de uma resposta inflamatória. *AP-1,* Ativação da proteína 1; NF-κ B, fator nuclear kappa B; *TIR,* receptor Toll/interleucina-1.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

Resumidamente, a sinalização de TLR por meio da ligação de PAMP ao TLR resulta na ativação de TIR, que forma um complexo com a proteína citoplásmica adaptadora MyD88, com uma proteína quinase associada ao receptor de IL-1 (IRAK, IL-1 *receptor associated kinase*) e ao fator 6 associado ao receptor do fator de necrose tumoral (TRAF6, TNF *receptor-associated factor* 6) (TNF, *tumor necrosis factor*). O TRAF

ativado então ativa a cascata de MAPK (proteína quinase ativada por mitose), resultando na ativação do NF kappa B, um fator de transcrição. A MyD88 é uma molécula de sinalização universal para a ativação de NF kappa B e os camundongos deficientes em MyD88 são incapazes de ativação por TLR, IL-1 e IL-18. Informações recentes sugerem que existem também mecanismos de sinalização únicos a TLRs individuais.

Os TLRs e seus ligantes associados aos patógenos são importantes moléculas de reconhecimento para o sistema imune inato e desencadeiam inúmeras respostas antimicrobianas e inflamatórias. Foram identificados até 15 genes TLR diferentes. A importância desses receptores na imunidade é reforçada adicionalmente pela observação de polimorfismos nos genes que os codificam.

Embora TLRs individuais exibam especificidade de ligantes, eles diferem em seu padrão de expressão celular e nas vias da sinalização que ativam, semelhante ao descrito para as citocinas, que exibem pleiotropia, redundância, sinergia e antagonismo. Existem TLRs constitutiva e indutivamente expressos nos diferentes tecidos. Os TLRs regulam o recrutamento celular para os locais de infecção por meio da regulação da manifestação de moléculas de adesão, quimiocinas e receptores de quimiocinas durante uma resposta inflamatória. Os TLRs ativam os leucócitos (primariamente os neutrófilos e as células NK do sistema imune inato) e as células epiteliais, endoteliais e hematopoiéticas. Formula-se a hipótese de que os TLRs são também essenciais para a ligação da resposta imune inata às respostas imunes adaptativas. No cerne dessa hipótese encontra-se o controle de ativação de linfócitos T, mediado pelas células dendríticas de maneira TLR-dependente. As células dendríticas são importantes células apresentadoras de antígenos para a ativação de linfócitos T. As células dendríticas recolhem os antígenos microbianos nos tecidos periféricos e migram para os linfonodos regionais, onde apresentam fragmentos peptídicos, no contexto de moléculas MHC, para os linfócitos T virgens. Além do sinal peptídeo-MHC, as células dendríticas também são necessárias para fornecer um segundo sinal coestimulatório através da expressão de B7, o ligante para a molécula CD28 em linfócitos T virgens. A via de ativação e maturação relacionada ao sinal coestimulatório ocorre através do reconhecimento de PAMPs pelo TLR.

Existem diferenças entre espécies na especificidade do ligante de TLRs e nas respostas celulares elicitadas. Embora tenham sido identificadas sequências para o TLR4 de caninos, felinos e galináceos, não foi publicada nenhuma informação sobre o seu funcionamento. Em relação aos animais domésticos, existe número significativo de publicações a respeito de TLRs de bovinos.*

Finalmente, os TLRs foram implicados nas "autoimunidades inatas" com diversos relatos de TLRs que reconhecem fibrinogênio, proteínas de choque térmico ou DNA.

Existem também relatos de ligação de DNA aos TLRs como fator indutor da produção de anticorpos pelos linfócitos B autorreativos, contribuindo para a patogenia da artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico (SLE). Estudos adicionais são necessários para compreender de forma mais completa essas observações e a imunopatogenia subjacente.

Imunidade adaptativa (imunidade específica)

A imunidade adaptativa, em geral, consiste na imunidade mediada por células, mediada por linfócitos T contra patógenos intracelulares e na imunidade humoral, mediada por linfócitos B contra patógenos extracelulares e toxinas (Fig. 5-3). A resposta imune adaptativa é o mecanismo de defesa de segunda linha e é caracterizada pela especificidade, pela diversidade, pela memória e pelo reconhecimento próprio/não próprio do antígeno. A especificidade antigênica e o reconhecimento próprio/não próprio são resultados de distintas moléculas de membrana. Os linfócitos B maduros são ativados por uma molécula de ligação específica ao antígeno presente em sua membrana. O receptor do antígeno é uma imunoglobulina ligada à membrana. Os linfócitos T maduros expressam uma molécula específica de ligação ao antígeno, o receptor da célula T (TCR, T *cell receptor*), em sua membrana. Diferentemente das imunoglobulinas ligadas à membrana nos linfócitos B, as quais podem reconhecer o antígeno sozinho, os TCRs podem reconhecer apenas os antígenos que estão associados às proteínas da membrana celular chamadas de *moléculas de MHC* (*major histocompatibility complex*). O reconhecimento próprio/não próprio é resultado das moléculas de MHC. Existem duas categorias principais de moléculas de MHC. As moléculas de classe I encontram-se presentes em todas as células nucleadas, e as moléculas de classe II estão presentes primariamente nas células apresentadoras de antígenos. Os linfócitos T e os linfócitos B são as principais células da imunidade adaptativa.

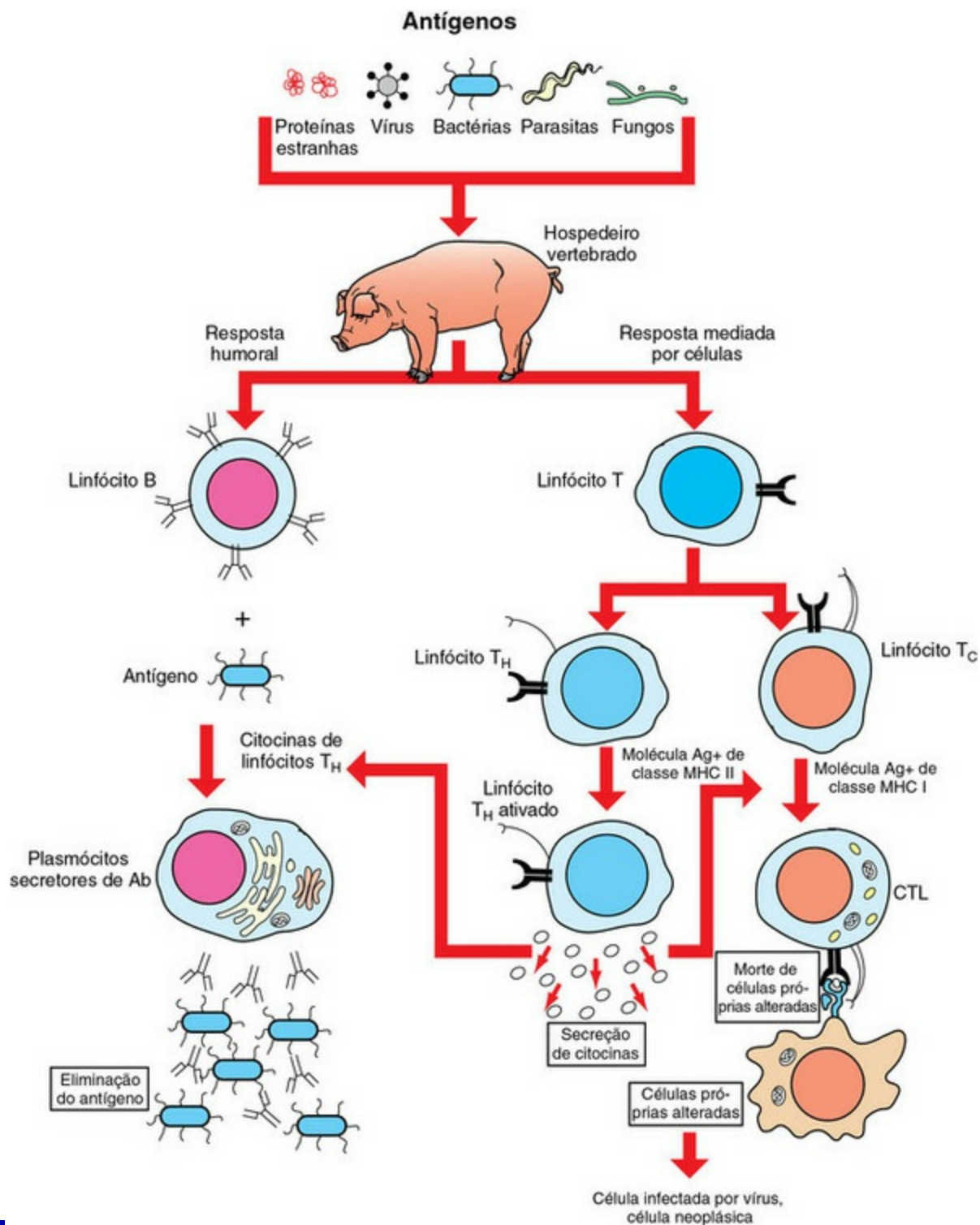



Fig. 5-3 Esquema geral dos braços humoral e celular da imunidade adaptativa. *CTL,* Linfócito T citotóxico

(Adaptado de Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: Kuby immunology, ed 4, New York, 2000, WH Freeman.)

Células e tecidos do sistema imunológico

Linfócitos T

Os linfócitos T são células não granulares pequenas que constituem de 50% a 70% das células mononucleares do sangue periférico. Eles se originam na medula óssea e

migram para o timo (por isso a designação “T”), onde sofrem os processos de diferenciação, seleção e maturação, antes de saírem para a periferia como linfócitos efetores. Nos tecidos linfoides secundários, eles estão localizados, principalmente, nas regiões paracorticais dos linfonodos e nas camadas periarteriolares (PALs) do baço. Esses locais anatômicos específicos produzem citocinas quimioatraentes (quimiocinas) para os quais os linfócitos T expressam receptores. Os marcadores definitivos para os linfócitos T são os TCRs, moléculas polimórficas de ligação ao antígeno. A especificidade antigênica de linfócitos individuais é atribuída aos seus respectivos TCRs e é geneticamente determinada. Os TCRs são classificados como αβ-TCR ou como γδ-TCR com base na composição de seus heterodímeros ligados por pontes dissulfeto. As cadeias polipeptídicas individuais dos heterodímeros contêm regiões variáveis (que se ligam aos antígenos) e constantes. Nos mamíferos, os linfócitos T do sangue periférico expressam αβ-TCR; entretanto, nos ruminantes e nos suínos, essas células constituem somente de 10% a 50% e 10% do sangue periférico, respectivamente. Ambos os TCRs estão associados a moléculas CD3 e, juntos, formam o complexo TCR-CD3. Existem diferenças funcionais e de ativação significativas entre os linfócitos que expressam αβ-TCR e γδ-TCR. Diferentemente da imunoglobulina ligada à membrana dos linfócitos B, que podem reconhecer antígenos solúveis, os αβ-TCR só poderão reconhecer o antígeno depois que ele tiver sido processado em fragmentos de peptídeos e associado às moléculas de MHC (o MHC será discutido mais tarde). Na maioria dos casos, o antígeno está associado ao MHC na superfície de uma célula apresentadora de antígeno, uma célula infectada por vírus, uma célula neoplásica ou uma célula de um enxerto de tecido estranho. Os αβ-TCRs são ligados covalentemente a um conjunto de cinco cadeias de polipeptídeos, três das quais compreendem a molécula CD3 e duas a cadeia ζ. A molécula CD3 e a cadeia ζ são invariáveis e, embora elas não liguem antígenos, exercem essa função na transdução de sinal após a ligação do antígeno pelo TCR. Cada linfócito T expressa um único TCR no que diz respeito à estrutura e à especificidade do antígeno. Os genes que codificam as cadeias α, β, γ e δ do TCR podem sofrer rearranjos somáticos durante o seu desenvolvimento no timo, resultando em enorme diversidade de reconhecimento de antígeno. Não somente esses rearranjos são importantes para a diversidade, como também podem ser usados para a fenotipagem molecular das populações de linfócitos T em proliferação, tornando-se uma ferramenta de diagnóstico para a identificação de populações clonais (neoplásicas) e populações policlonais (não neoplásicas) (Cap. 6).

Na maioria das espécies, uma minoria de linfócitos T expressa γδ- TCR. Os linfócitos γδ-TCR se desenvolvem no timo e migram para o epitélio da pele e do intestino, para as glândulas mamárias e para os órgãos reprodutores. Embora essas

células possam ser encontradas dentro dos linfonodos regionais e da lâmina própria, nesses órgãos elas residem principalmente como linfócitos intraepiteliais (IELS, *intraepithelial lymphocytes*). Como mencionado anteriormente, em algumas espécies, notadamente ruminantes, os linfócitos γδ-TCR constituem a população de linfócitos T que predomina na circulação sanguínea. Em contraste com os linfócitos αβ-TCR, os linfócitos γδ-TCR podem reconhecer antígenos nativos na ausência de ligação com o MHC e não se baseiam exclusivamente na cadeia δ como um transdutor de sinal. A maioria dos linfócitos γδ-TCR usa a cadeia γ para a transdução de sinal após a ativação. A diversidade de antígenos reconhecidos por γδ-TCR é limitada na maioria das espécies, exceto ruminantes e suínos, o que indica a sua importância nessas espécies. Alguns sugeriram que elas podem fornecer as respostas imunes mediadas por células nos neonatos. A função precisa dos linfócitos de γδ-TCR permanece desconhecida. Outra pequena subpopulação de linfócitos T, denominada *linfócitos NK-T,* expressa moléculas encontradas nas células NK, além de diversidade limitada dos TCRs. Os linfócitos NK-T reconhecem principalmente glicolipídios associados à molécula tipo MHC, a CD1. A função dos linfócitos NK-T permanece desconhecida.

Embora todos os linfócitos T expressem o complexo TCR-CD3, eles são classificados adicionalmente de acordo com as moléculas acessórias CD4 e CD8. Essas moléculas acessórias não polimórficas incluem CD4, CD8, CD2, integrinas e CD28. CD4 e CD8 funcionalmente subdividem os linfócitos T em linfócitos T citotóxicos CD8+ (T_C) e linfócitos auxiliares CD4+ (T_H). Durante a apresentação do antígeno, os linfócitos CD4+ somente reconhecem o antígeno ligado às moléculas de MHC classe II (Fig. 5-4), ao passo que os linfócitos CD8+ só reconhecem o antígeno ligado às moléculas de MHC classe I. Essa necessidade de correceptor é comumente referida como *restrição de MHC classe I e de MHC classe II,* a base para a seleção positiva no timo. Embora existam relatos em algumas espécies de linfócitos CD4 que são funcionalmente citotóxicas e linfócitos CD8 que são funcionalmente auxiliares, isso parece ser uma anormalidade e, para os fins deste texto, estão excluídos. Na maioria das espécies, os linfócitos T expressam CD4 ou CD8. Exceto para os ruminantes e suínos, as células negativas para CD4 e CD8 — "linfócitos duplamente negativos" — são raras no sangue periférico. Os assim denominados linfócitos duplamente positivos para CD4 e CD8 são raros, exceto em suínos, nos quais podem chegar aproximadamente a 25% dos linfócitos T na circulação periférica. Os linfócitos T requerem dois sinais para a ativação. O sinal 1 é fornecido pelo TCR e pelo complexo MHC-antígeno e pelo complexo MHC-CD4 ou CD8. O sinal 2 é fornecido por outra molécula acessória expressa pelos linfócitos, a molécula CD28. Os ligantes para CD28 são B7-1 (CD80) e B7-2 (CD81), expressos nas células dendríticas ativadas, linfócitos B e macrófagos (Fig. 5-4). A incapacidade de fornecer o segundo sinal resulta em um

linfócito T não responsivo que sofre apoptose ou permanece anérgico. Essas moléculas proveem um importante sinal coestimulatório para ativação do linfócito T e são discutidas adiante mais detalhadamente, no capítulo relativo à anergia e ao desenvolvimento de tolerância com relação à autoimunidade. Quando os linfócitos T são ativados por antígenos e recebem os sinais coestimulatórios apropriados, eles se expandem clonalmente como resultado de sua secreção de IL-2. Essa população de linfócitos T expandida clonalmente, com a mesma especificidade antigênica, diferencia-se em populações de linfócitos efetores e linfócitos de memória.

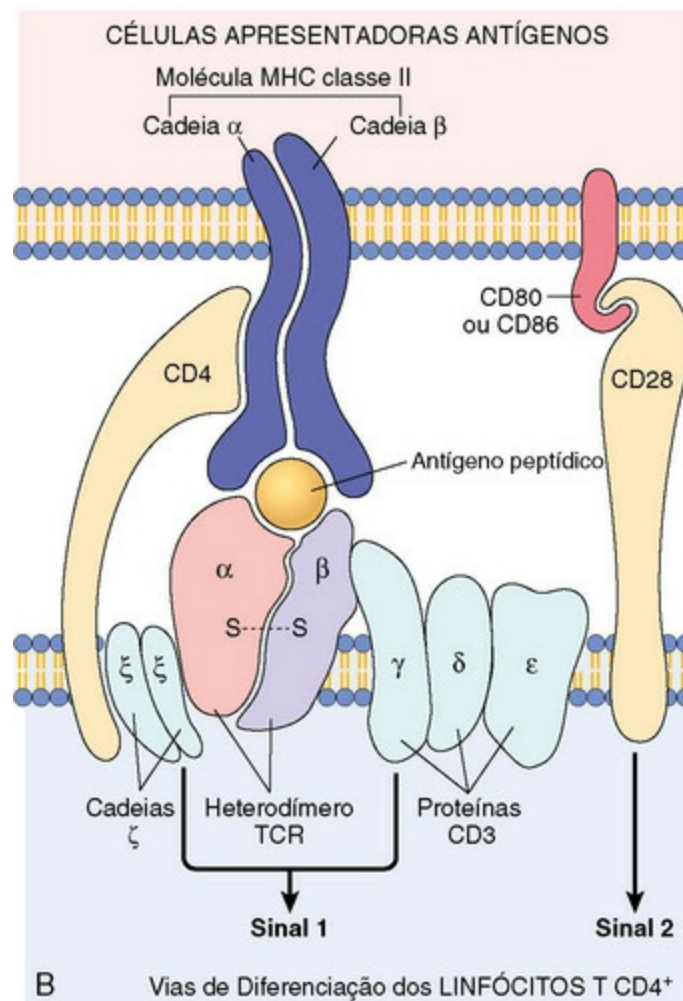
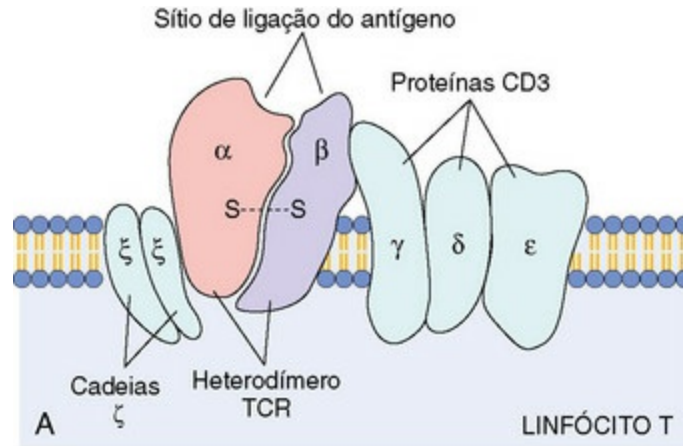



Fig. 5-4 O complexo receptor do linfócito T (Receptor de Linfócitos T [TCR]).

A, Cadeias TCR-α e TCR-β complexadas com as cadeias γ, δ, e ε do CD3 e com as cadeias constantes ζ. **B,** Ilustração de como o TCR reconhece o antígeno, num contexto de complexo de histocompatibilidade principal nas células apresentadoras de antígenos (topo) e como as cadeias ζ e γ, δ, e ε CD3 liberam um dos dois sinais necessários para ativação do linfócito T. O segundo sinal necessário é liberado pelas moléculas coestimulatórias CD28 nos linfócitos T e B7 nas células apresentadoras de antígenos. *MHC,* Principal complexo de histocompatibilidade.

*(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders. **B** de Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed. 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)*

Os linfócitos T_H podem ser classificados com base em sua capacidade funcional e na habilidade de provocar uma resposta de anticorpos ou uma resposta mediada por células. Após a ativação dos linfócitos T_H pelo reconhecimento do antígeno ligado às moléculas de MHC classe II na superfície de uma célula apresentadora de antígeno, existe uma expansão clonal de linfócitos T_H da mesma especificidade antigênica. Esses linfócitos expandidos clonalmente são importantes para direcionar a resposta imune como uma resposta de anticorpos ou uma resposta celular. O tipo de resposta é ditado por um perfil restrito de citocina que primariamente ativa os linfócitos B no caso de uma resposta de anticorpos ou ativa os linfócitos T_C e macrófagos em uma resposta celular. O perfil restrito de citocinas para os linfócitos T_H permite a sua classificação como linfócitos T_H1 ou linfócitos T_H2 (consulte a Tabela Web 5-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.). Os linfócitos T_H1 sintetizam e secretam IL-2 e interferon-γ (IFN-γ), estimulando linfócitos T_C e macrófagos, e induzem uma resposta imune mediada por células. Os linfócitos T_H2 sintetizam e secretam IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, que estimulam os linfócitos B a se desenvolverem em plasmócitos secretores de anticorpos e inibem as funções dos macrófagos, além de induzirem uma resposta por anticorpos. O tipo de resposta imune (anticorpos *versus* mediada por células) pode ter uma profunda influência na evolução da doença. No caso de uma infecção intracelular por protozoários, uma resposta do tipo T_H2 resulta na rápida proliferação do organismo e na morte do hospedeiro, ao passo que uma resposta do tipo T_H1 resulta na eliminação do organismo e na sobrevivência do hospedeiro. De forma similar, uma resposta T_H2 a um alérgeno resulta na elaboração de imunoglobulina (Ig) E, por meio da produção de IL-4, na estimulação de eosinófilos por meio da produção de IL-5 e no desenvolvimento de uma reação alérgica. A exata regulação da resposta de linfócitos T_H1 *versus* a de linfócitos T_H2 é desconhecida, mas estudos sugerem que a IL-12 produzida por macrófagos ativados

estimula a resposta T_H1, enquanto que a IL-4 inibe a resposta T_H1, o que permite que a resposta T_H2 predomine. Os linfócitos T_H orientam, predominantemente, a resposta imune para os patógenos microbianos pela ativação de macrófagos ou linfócitos B. Outra subpopulação de linfócitos TCD4+ funcionalmente distinta é o linfócito T regulador (T reg). A função dos linfócitos T reg é a de suprimir a resposta dos linfócitos CD4 autorreativos que escaparam do processo de seleção negativa no timo. Eles se distinguem de outros linfócitos CD4 T pela expressão de CD25 na superfície celular. Tal como os linfócitos T_H1 e T_H2, a diferenciação do linfócito T reg é influenciada por citocinas do microambiente; no entanto, onde a ativação dos linfócitos T_H1 e T_H2 ocorre através dos ativadores transcricionais T-bet e GATA-3, respectivamente, os linfócitos T reg são ativados através do repressor transcricional FoxP3 (Fig. 5-5). Essa subpopulação de linfócitos T reg é muitas vezes referida como linfócitos FoxP3 e produz as citocinas imunossupressoras e anti-inflamatórias IL-4, IL-10 e TGFβ. Os linfócitos FoxP3 sofrem intensa investigação por seu papel como linfócitos supressores de imunidade e inflamação. Foi mostrado que os linfócitos T reg possuem um papel na prevenção de doenças autoimunes órgão-específicas e na modulação de respostas imunes a patógenos microbianos de modo a evitar reações inflamatórias exacerbadas. Finalmente, a subpopulação dos linfócitos CD4 caracterizada pela capacidade de produzir IL-17 é designada como linfócitos T_H17. A diferenciação do linfócito T_H17 é estimulada por TGF- β, IL-6, IL-1e IL-23. Os linfócitos T_H17, por meio da produção de citocinas IL-17 e IL-22, induzem o recrutamento de monócitos e neutrófilos aos locais de inflamação. Novamente, é preciso reconhecer que esta é uma simplificação excessiva de um mecanismo complexo de regulação e que, conforme é obtido conhecimento adicional a respeito das respostas dos linfócitos T_H1, T_H2, Treg e T_H17, seremos capazes de compreender os mecanismos patogênicos de doenças, o que levará ao desenvolvimento de alvos terapêuticos mais específicos.

Diferenciação dos caminhos de linfócitos T CD4

TGF-β	IL-12 IFN-γ	IL-4
FoxP3	T-bet	GATA-3
TGF-β, IL-10	IL-2, IFN-γ	IL-4, IL-5
Linfócitos T_{reg}	Linfócitos T_H1	Linfócitos T_H2

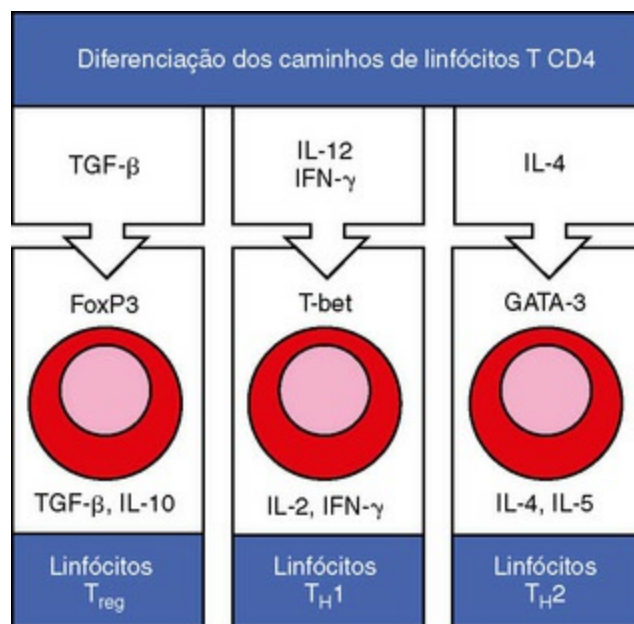



Fig. 5-5 Diferenciação e expressão de linfócitos T CD4.

Citocinas nos fluidos extracelulares de tecidos afetam diretamente a diferenciação de linfócitos T CD4 em tipos secretores específicos, assim como eles secretam citocinas específicas que contêm funções específicas em outros linfócitos no ambiente.

(Adaptado de Parham P: The immune system, ed 3, 2009, Garland Science.)

Linfócitos B

Os linfócitos B constituem de 5% a 20% das células mononucleares do sangue periférico. O desenvolvimento dos linfócitos B ocorre em duas fases, uma fase antígeno-independente nos tecidos linfoides primários, seguida de uma fase antígeno-dependente, nos tecidos linfoides secundários. Os linfócitos B podem ser encontrados nos tecidos linfoides primários, como a medula óssea e as placas de Peyer ileais (tecido linfoide primário em algumas espécies porque é o local do desenvolvimento de linfócitos B, mais do que a medula óssea), e nos tecidos linfoides secundários, como baço, linfonodos, tonsilas e placas de Peyer. Nos tecidos linfoides secundários, os linfócitos B são agregados na forma de folículos linfoides distintos, os quais se expandem para formar regiões pálidas proeminentes chamadas de *centros germinativos* (Fig. 5-6). Essa localização anatômica, semelhante à dos linfócitos T no PALS e paracórtex, é o resultado da produção de quimiocinas para as quais os linfócitos B possuem receptores. O receptor de antígeno dos linfócitos B é a imunoglobulina ligada à membrana. Após a fase de desenvolvimento do antígeno-independente, os linfócitos B expressam IgM e IgD em suas superfícies, o que significa linfócitos B maduros. Na fase antígeno-dependente, os linfócitos B maduros ativados por antígenos se diferenciam em plasmócitos secretores de IgM ou trocam para outro isótipo de anticorpos. As imunoglobulinas podem ser geradas contra um quase ilimitado número de determinantes antigênicos por meio do rearranjo dos

genes que codificam os componentes da cadeia leve e da cadeia pesada. Como no caso do TCR, uma avaliação dos genes rearranjados de um linfócito B pode ser usada para realizar a fenotipagem molecular das neoplasias de linfócitos B (Cap. 6).

A

B

C

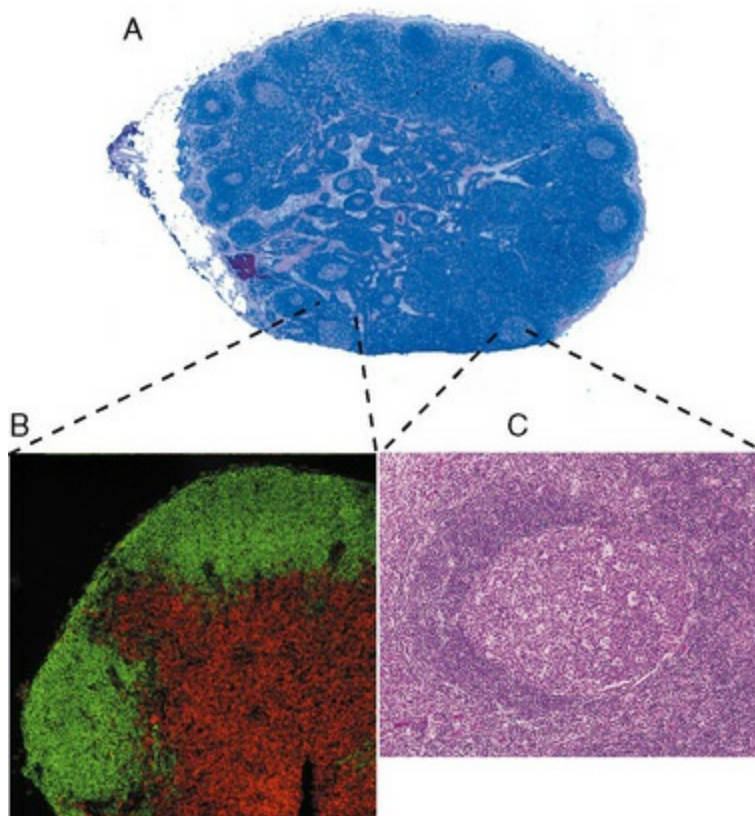



Fig. 5-6 Histologia de um linfonodo hiperplástico.

A, Córtex externo, contendo numerosos folículos linfoides secundários com centros pálidos característicos, e a medula interna são facilmente identificáveis. **B,** Localização dos linfócitos B (identificados com um marcador de linfócitos B conjugado com um fluorocromo verde) e linfócitos T (identificados com um marcador de linfócitos T conjugado com um fluorocromo vermelho). Fotomicrografia de imunofluorescência. **C,** Maior aumento do folículo linfoide secundário ilustrando o centro pálido, centro germinativo, que contém primeiramente linfócitos B em proliferação, linfócitos CD4 + e células dendríticas, rodeados por pequenos linfócitos B densos. Coloração H&E.

*(**A, B e C** de Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)*

À semelhança do linfócito T, o linfócito B também tem moléculas acessórias que formam o complexo receptor do antígeno (Fig. 5-7). Essas moléculas não polimórficas são heterodímeros compostos de Ig-α (CD79a) e Ig-β (CD79b) que não se ligam ao antígeno, mas interagem com a porção transmembrana da imunoglobulina de superfície envolvida na ativação celular. Os linfócitos B, diferentemente dos linfócitos T, podem reconhecer antígenos solúveis. As moléculas não polimórficas adicionais, que são importantes para as funções do linfócito B são CD21 e CD40. A molécula CD21 é a molécula receptora 2, cujos ligantes são C3b e C3d. As respostas dos

linfócitos B aos antígenos proteicos são dependentes de citocinas produzidas por linfócitos T ativados (CD4 +). A molécula CD40 interage com o CD40-ligante nas superfícies dos linfócitos T_H e funciona de modo a permitir o desenvolvimento do linfócito B em plasmócitos secretores de anticorpos. Uma falha para expressar o CD40-ligante foi associada a uma incapacidade de alterar o isótipo, resultando na síndrome de hiper-IgM. Os linfócitos B ativados por antígenos se desenvolvem em plasmócitos secretores de anticorpos e linfócitos de memória de mesma especificidade antigênica.

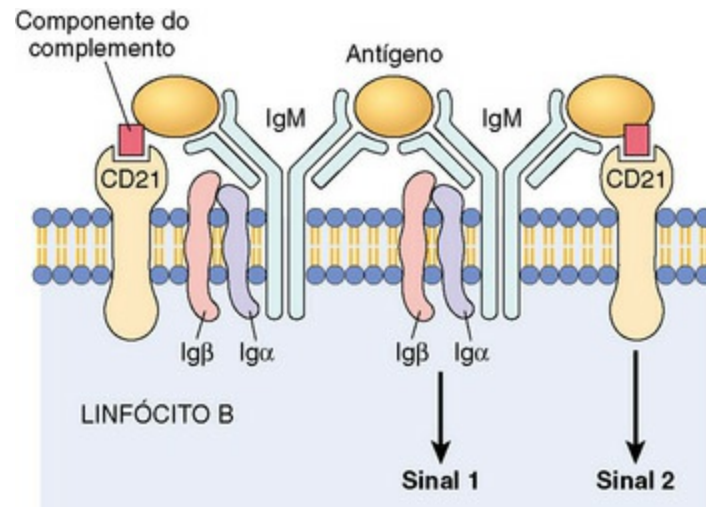



Fig. 5-7 O complexo receptor de antígenos do linfócito B.

IgM de membrana (ou IgD, não mostrada) moléculas de sinalização *Igα* e *Igβ*. *CD21,* também conhecido como *receptor de complemento-2,* liga os componentes do complemento e ativa os linfócitos B. *Ig,* Imunoglobulina.

(Cortesia de Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine.)

Sistema Fagocitário Mononuclear (Sistema Monócito-Macrófago)

O termo preferido atualmente para a população funcional e fenotipicamente diversa de células fagocíticas mononucleares é *sistema fagocitário mononuclear* (MPS, *mononuclear phagocytic system*). Ele também é chamado de sistema monócito-macrófago. Estas células têm uma ampla gama de funções que contribuem para a imunidade, inflamação e remodelagem e reparação tecidual. Uma breve história sobre o reconhecimento do mecanismo de defesa pela fagocitose não só facilita a nossa compreensão atual de como estas células desempenham um papel crucial na imunidade inata e adaptativa, mas também explica um pouco da terminologia que muitas vezes confunde os estudantes. Elie Metchnikoff (1845-1916), zoologo do desenvolvimento comparado, é creditado por reconhecer e estabelecer o processo de fagocitose, um importante mecanismo de defesa dos organismos. Ele reconheceu a associação entre a eliminação sistêmica de micro-organismos e a presença de micro-

organismos no baço e no fígado. Estudos posteriores avaliando a eliminação sistêmica de corantes sugeriram que as células de Kupffer e as células endoteliais que revestem os sinusoides do fígado eram as responsáveis porque ambos os tipos de células internalizaram os corantes. Porque os pesquisadores consideravam que macrófagos (células de Kupffer) e as células endoteliais têm uma função biológica comum, a fagocitose, eles propuseram que elas fossem englobadas como um sistema, o sistema reticuloendotelial. Hoje compreendemos que o mecanismo de internalização pelas células endoteliais não é por fagocitose e, como resultado, o termo *sistema reticuloendotelial* não é mais usado. O termo *sistema fagocitário mononuclear (MPS mononuclear phagocytic system)* foi criado para diferenciar células linfoides (linfócitos T e B), granulócitos (leucócitos polimorfonucleares) e células endoteliais dos monócitos do sangue, macrófagos teciduais, células dendríticas e precursores comprometidos com esta linhagem na medula óssea, e que atualmente compõem o MPS. É muito provável que, conforme nós aprendemos mais sobre as células precursoras e diferenciadas que constituem o MPS, haja propostas de novos e mais específicos esquemas de classificação.

Em geral, uma célula do MPS circulante no sangue é denominada monócito, enquanto a célula que se localiza no tecido é denominada macrófago. O "monócito do sangue para o macrófago do tecido" ("*the blood monocyte-to-tissue macrophage*") é bem conhecido, embora os mecanismos que permitem a diferenciação da população de monócitos circulantes na população residente no tecido ainda sejam desconhecidos. O monócito é uma célula derivada da linhagem mieloide da medula óssea e é a célula precursora do macrófago terminalmente diferenciado, que tem capacidade limitada de recirculação e replicação. A célula dendrítica mieloide representa um tipo específico de células mononucleares presentes em tecidos não linfoides que possui propriedades migratórias únicas e será discutida separadamente. Ao contrário das células granulocíticas mieloides, os macrófagos têm vida longa (de dias a meses) e podem existir como células quiescentes "residentes" amplamente distribuídas por todo o corpo. Está se tornando cada vez mais claro que há heterogeneidade na população de monócitos circulantes, que corresponde à localização final dos macrófagos tecido-residentes. A caracterização fenotípica das células que o MPS contém é, muitas vezes, usada numa tentativa de identificar populações específicas de MPS (Fig. 5-8). Morfologicamente, os monócitos têm dimensão variável, com uma forma irregular, um núcleo oval ou em forma de rim, vesículas citoplasmáticas proeminentes e uma elevada relação citoplasma-núcleo. Essas características não são exclusivas de monócitos e, como resultado, são difíceis de distinguir de células dendríticas circulantes, linfócitos ativados e células NK com base na morfologia ou por dispersão de luz (citometria de fluxo – *flow cytometry*).

Esta seção aborda os conceitos básicos atribuíveis a monócitos, macrófagos teciduais e células dendríticas mieloides e se refere a sistemas órgãos-específicos. Ver os capítulos adicionais na seção sobre patologia de sistemas para obter detalhes sobre as células do MPS órgão-específicas. Alguns sistemas têm nomes específicos para seus macrófagos residentes, enquanto outros sistemas só se referem a eles como macrófagos (Tabela 5-2).

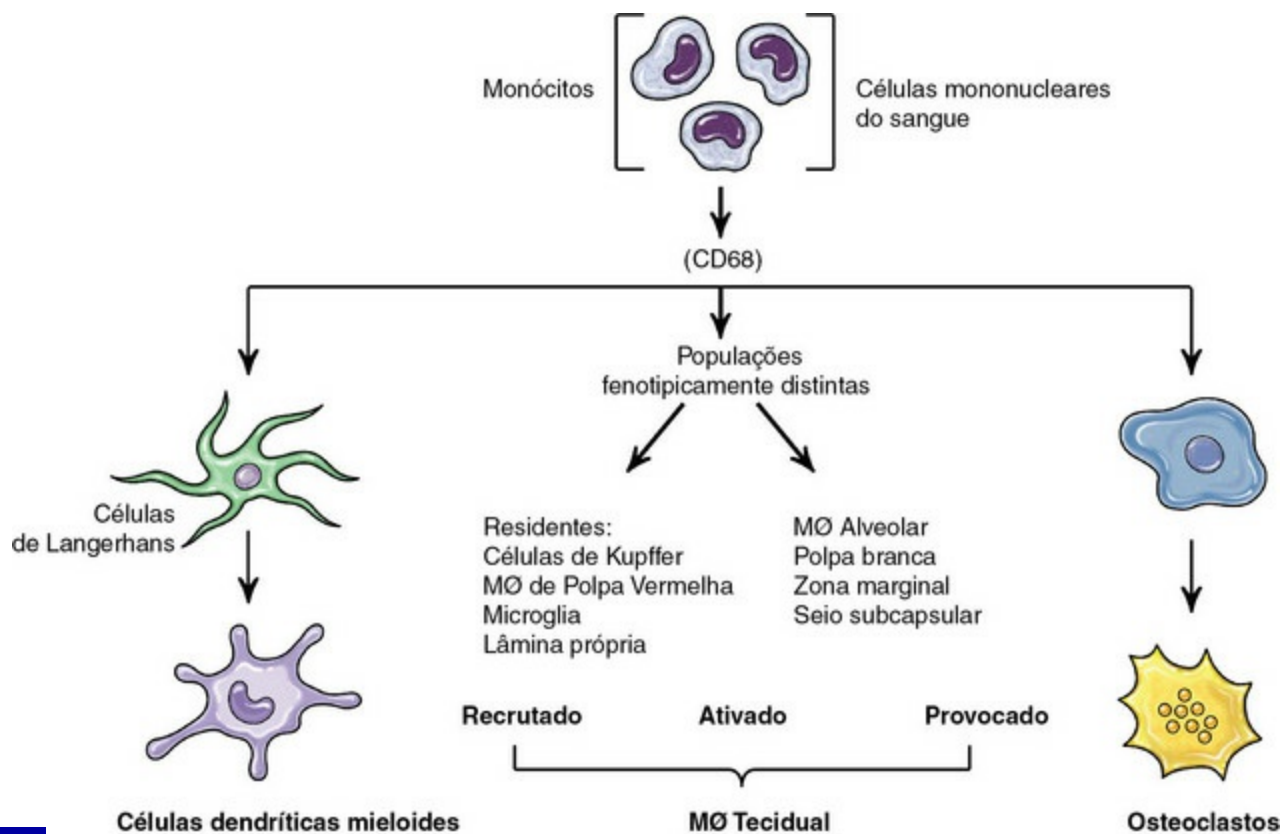



Fig. 5-8 Diferenciação de fagócitos mononucleares com base nos marcadores de antígenos.

(Adaptado de Paul WE: Fundamental immunology, ed. 6, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins.)

Tabela 5-2 Nomenclatura e Localização dos Tipos Celulares não Linfoides Monócitos-Macrófagos

Órgão/Tecido	Nome	Local
Pulmão	Macrófagos alveolares	Espaços alveolares
	Macrófagos intravasculares pulmonares	Capilares do pulmão
Tecidos conectivos	Histiócitos	Interstício
Rins	Células mesangiais	Tufo glomerular
Cérebro	Células microgliais	Parênquima nervoso e áreas perivasculares
Ossos	Osteoclastos	Medula óssea

Sangue	Monócitos	Circulação
Fígado	Células de Kupffer	Sinusoides hepáticos

O crescimento e a diferenciação de monócitos são regulados por fatores de crescimento específicos, tais como IL-3, fator estimulador de colônia-1 (CSF-1, *colony stimulating factor*-1), granulócitos e macrófagos CSF (GM-CSF), IL-4 e IL-13, e inibidores tais como interferons do tipo I e fator transformador de crescimento β (TGF-β, *transforming growth factor*). CSF-1 é o mais importante porque controla a proliferação, a diferenciação e a sobrevivência do monócito. Os monócitos representam aproximadamente de 4% a 10% de leucócitos do sangue e foram identificados em mamíferos, aves, anfíbios e peixes. Eles são amplamente vistos como células acessórias que ligam significativamente inflamação e respostas imunes inatas à imunidade adaptativa. As células-tronco hematopoiéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) dão origem ao progenitor mieloide comum (CMP, *commom myeloid progenitor*), a célula precursora do progenitor de granulócitos/macrófagos (GMP, *granulocyte/macrophage progenitor*) e progenitor da célula macrófaga/dendrítica (MDP, *macrophage/dendritic cell progenitor*). A MDP é a célula progenitora comum de monócitos, macrófagos e células dendríticas convencionais. Os monócitos expressam o receptor CSF-1 (CD115) e o receptor de quimiocina CX3CR1, diferenciam-se das células polimorfonucleares (PMNs), células NK células linfoides e não representam CD3, CD19 ou CD15. A heterogeneidade dos monócitos baseada na expressão e função de marcador de superfície identificou subconjuntos que são uma área de intensa investigação e são mais bem caracterizados em humanos e roedores. Subpopulações de monócitos do sangue podem ser fenotipadas com base na expressão dos marcadores de superfície CD14 e CD16 (FcγR-III). Duas populações adicionais de células monocíticas do sangue são as células dendríticas mieloide sanguíneas, que são negativas para CD14 e CD16. No camundongo, o principal subconjunto de monócitos $CD115^{+}$ é caracterizado como células grandes que expressam Ly6C, o receptor de quimiocina CCR2 e a molécula de adesão L-selectina (CD62L), e CX3CR1 (Fig. 5-9). Estes são referidos como monócitos inflamatórios ou macrófagos derivados de monócitos inflamatórios que são preferencialmente recrutados para os tecidos inflamados e linfonodos, onde produzem altos níveis de TNF-α e IL-1. A emigração de monócitos $Ly6C^{+}$ da medula óssea para a periferia depende do receptor de quimiocina CCR2 e seus ligantes CCL7 e CCL2. Os monócitos negativos para Ly6C têm menos influência nas reações inflamatórias e parecem funcionar sobretudo como células residentes do tecido e células envolvidas na cicatrização e regeneração associada a lesões vasculares. Naquelas espécies caracterizadas até o momento, parece haver duas principais subpopulações

funcionais de monócitos, uma que é recrutada e diferenciada em macrófagos no local da inflamação e manifesta altos níveis de MHC classe II e moléculas de adesão e outra que é responsável pelo repovoamento de macrófagos teciduais residentes. Ambas as populações podem dar origem a células dendríticas (Fig. 5-8). Esquemas de classificação estão sempre em evolução e existem diferenças entre as espécies definidas que podem explicar as diferenças de espécies nas taxas de infecção e nos tipos de doenças clínicas associadas a agentes microbianos específicos. Uma heterogeneidade fenotípica e funcional semelhante ocorre com macrófagos localizados no tecido.

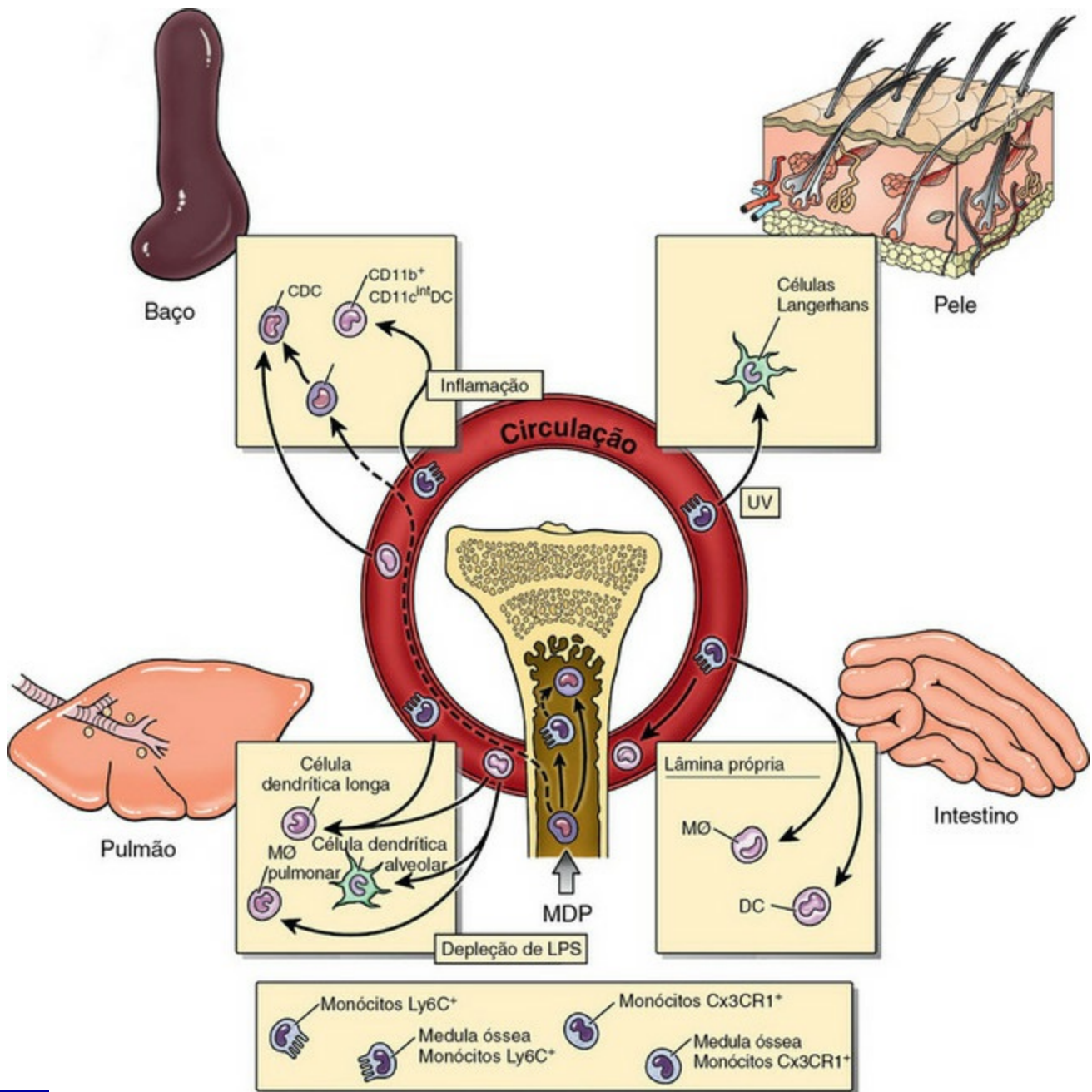



Fig. 5-9 Diferenciação do monócito em células dendríticas e macrófagos teciduais.

(Adaptado de Serbina NV, Jia T, Hohl HM, et al: Ann Rev Immunol 26:421-452, 2008.)

O MPS de órgãos hematopoiéticos e linfoides é diversificado, com subpopulações paralelas distintas fenotípica e funcionalmente, em humanos, roedores e porcos. Em órgãos linfoides primários, os macrófagos maduros estão envolvidos na produção, diferenciação e destruição de todas as linhagens de células hematopoiéticas da medula óssea e em processos de seleção positivos e negativos no timo. Em órgãos linfoides secundários, os macrófagos estão excepcionalmente posicionados para melhorar suas propriedades fagocíticas no material endógeno e exógeno e influenciar outros tipos de células através de seus produtos. Os macrófagos residentes no baço diferem quanto à localização microscópica, fenótipo e função. A razão para essa complexidade é em grande parte atribuível ao papel do baço como um órgão hematopoiético e como órgão linfoide secundário. Subpopulações distintas de macrófagos estão presentes na polpa vermelha, polpa branca e na zona marginal com algumas diferenças conhecidas de espécies (Cap. 13). O macrófago da polpa vermelha funciona na fagocitose de patógenos hematogênicos e eritrócitos senescentes. A eritrofagocitose ocorre principalmente no baço e no fígado e permite a remoção de eritrócitos senescentes e a reciclagem de ferro, muitas vezes evidente como acúmulos citoplasmáticos de pigmentos. Os macrófagos da polpa branca também são ativamente fagocíticos e uma célula morfologicamente distinta, o "macrófago de corpos tingíveis", pode, muitas vezes, ser facilmente identificada histologicamente e representa macrófagos envolvidos na absorção e na remoção de linfócitos T e B apoptóticos. A zona marginal do baço fornece um ambiente complexo para a interface das polpas vermelha e branca — especificamente, uma considerável área de trânsito de células que deixam a circulação e entram na polpa branca — e para a diferenciação dos linfócitos B. O desenvolvimento de reações inflamatórias granulomatosas no baço, como resposta aos micro-organismos hematogênicos, geralmente começa na zona marginal. As duas subpopulações de macrófagos presentes na zona marginal são os macrófagos metalóficos e os macrófagos da zona marginal. Os macrófagos da zona marginal expressam altos níveis de receptores PRRs e receptores *scavenger* que facilitam a liberação de agentes patogênicos da circulação. A função dos macrófagos metalofílicos é desconhecida. Os macrófagos teciduais são derivados da combinação de células precursoras no sangue (monócitos) e da proliferação local de precursores que variam de sistemas de órgãos individuais.

Muito tem sido escrito sobre a relação entre monócitos, macrófagos e células dendríticas. A inclusão de células dendríticas como componentes do MPS é em parte atribuída ao fato de que são derivadas de um precursor mieloide comum, influenciada por fatores de crescimento semelhantes (p. ex., CSF-1), expressam marcadores de superfície comuns e não têm propriedades únicas como células apresentadoras de antígenos que permitem diferenciá-las de macrófagos. Tal como os macrófagos, as

células dendríticas, em sistemas de órgãos específicos, podem ter um nome específico ou ser designadas apenas como células dendríticas precedidas pelo órgão ou, em alguns casos, uma localização anatômica específica dentro de um órgão. Os subconjuntos de células dendríticas são também uma área de intensa investigação no que diz respeito à heterogeneidade fenotípica e funcional. As assim chamadas células dendríticas convencionais estão presentes como células imaturas nos tecidos intersticiais de todos os órgãos, exceto o cérebro.

Macrófagos

As células fagocíticas mononucleares incluem os monócitos circulantes e os macrófagos situados nos tecidos. No baço, os macrófagos estão localizados na zona marginal, polpa branca e polpa vermelha, onde funcionam, principalmente, como células fagocíticas. No linfonodo, os macrófagos estão localizados nos seio subcapsular, que é análogo à zona marginal do baço e à medula. Essas localizações físicas, o seio subcapsular do linfonodo e a zona marginal do baço, facilitam a exposição aos antígenos potenciais. Os macrófagos localizados no tecido não linfoide têm funções diferentes e são nomeados de acordo com o tecido em que residem (Tabela 5-2). Uma função primária dessas células é a fagocitose, como discutido no Capítulo 3. Os macrófagos expressam receptores Fc (FcR) para anticorpos e podem fagocitar os antígenos opsonizados pelo anticorpo ou pelos componentes do complemento. Outra função primária é o seu envolvimento na resposta imune como células apresentadoras de antígenos. Nessas circunstâncias, eles fagocitam os antígenos, processam em fragmentos peptídicos que então são apresentados aos linfócitos T, e induzem a respostas imunes mediadas por células. Embora todas as células nucleadas expressem moléculas de MHC classe I e possam ser consideradas células apresentadoras de antígenos, apenas três tipos de células normalmente expressam as moléculas de MHC classe II e são consideradas como as principais células apresentadoras de antígenos. São elas os macrófagos, as células dendríticas e os linfócitos B. Enquanto os linfócitos B e as células dendríticas expressam, constitutivamente, moléculas de MHC classe II, os macrófagos expressam moléculas de MHC quando ativados.

Os macrófagos também têm um importante papel na geração de respostas imunes mediadas por células, sendo sua presença essencial nas reações de hipersensibilidade tipo IV. Os linfócitos T_H1 ativados sintetizam IFN-γ, um potente ativador de macrófagos. Sob a influência de IFN-γ, os macrófagos têm aumentado a atividade fagocitária e são mais eficientes na eliminação do agente.

Células Dendríticas

As células dendríticas compreendem uma distinta população de células que são caracterizadas por processos celulares alongados. A maioria das células dendríticas são células apresentadoras de antígenos, processando-os e apresentando os fragmentos para os linfócitos T. Elas são mais eficientes que os macrófagos e os linfócitos B na apresentação do antígeno. As células dendríticas apresentadoras de antígenos são células não fagocíticas derivadas da medula óssea. Elas são as células apresentadoras de antígenos mais importantes na iniciação de respostas imunes primárias aos antígenos proteicos (Fig. 5-10). As células dendríticas apresentadoras de antígenos expressam inúmeras moléculas, como os TLRs e receptores de manose, que as tornam eficientes na captura e na resposta aos antígenos. Também expressam altas concentrações de moléculas de MHC classe II e moléculas coestimulatórias B7. Por expressarem receptores de quimiocina semelhantes aos linfócitos T, as células dendríticas têm a habilidade de localizar regiões ricas em linfócitos T nos tecidos linfoides. Por estarem localizadas nessas áreas, elas são posicionadas de forma singular para apresentar antígenos aos linfócitos T recirculantes. As células dendríticas apresentadoras de antígenos funcionam para capturar antígenos e depois migram para as áreas de linfócitos T de órgãos linfoides secundários, onde apresentam fragmentos do antígeno em sua superfície e aumentam sua expressão de moléculas coestimulatórias que ativam os linfócitos T. Especificamente, as células dendríticas migrantes, derivadas das células de Langerhans, que capturaram o antígeno, entram no linfonodo através dos linfáticos eferentes e se localizam em órgãos linfoides, onde apresentam os peptídeos antigênicos para o linfócito T, o que facilita a ativação de linfócitos B e a produção de plasmócitos secretores de anticorpos. Em adição à sua função como células apresentadoras de antígenos, elas também são importantes no processo de seleção negativa no timo e na manutenção da tolerância periférica. Os quatro tipos de células dendríticas apresentadoras de antígenos e suas localizações estão relacionados na Tabela 5-3. As células dendríticas circulantes compõem menos de 1% das células mononucleares do sangue periférico. O segundo tipo de células dendríticas, a célula dendrítica folicular está localizada, principalmente, nos folículos linfoides. Essas células não são derivadas da medula óssea, não expressam moléculas de MHC classe II nem funcionam como células apresentadoras de antígenos. As células dendríticas foliculares têm FcR e receptores para C3b. Elas armazenam complexos antígeno-anticorpo e antígeno-C3b e acredita-se que estão envolvidas no desenvolvimento e na manutenção dos linfócitos de memória.

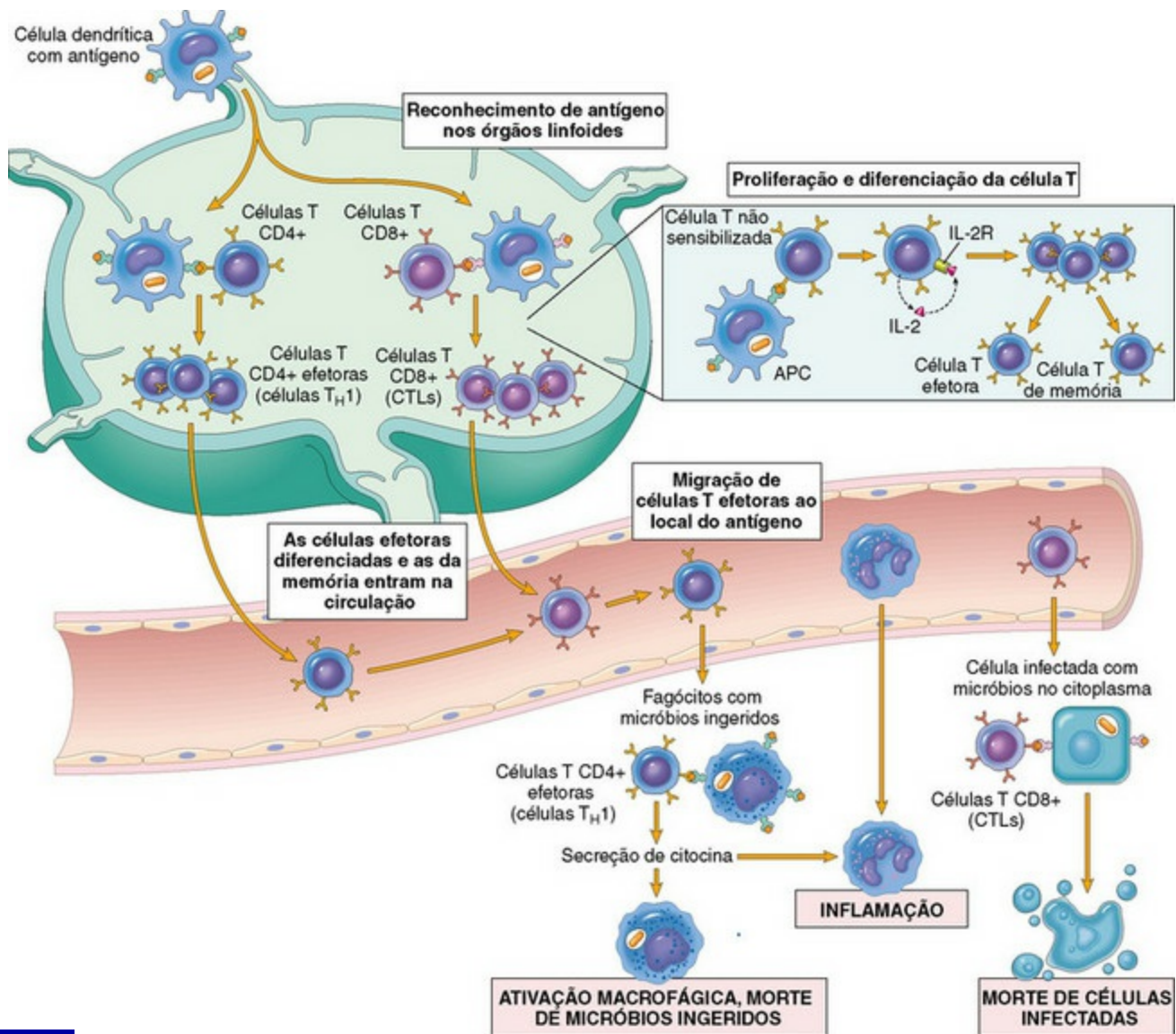



Fig. 5-10 Funções da célula dendrítica.

As células dendríticas especializadas na epiderme (células dendríticas de Langerhans) capturam o antígeno por fagocitose ou endocitose e migram para linfonodos regionais, onde apresentam fragmentos peptídicos do antígeno para linfócitos T não sensibilizados.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Tabela 5-3 Células Dendríticas Apresentadoras de Antígenos e sua Localização Primária

Células Dendríticas	Local
Células de Langerhans	Pele, membranas mucosas, íris, corpo ciliar
Células dendríticas intersticiais	Órgãos principais
Células dendríticas interdigitantes	Área do linfócito T do tecido linfoide secundário e da medula do timo
Células dendríticas circulantes	Sangue periférico

Células *Natural Killer* (NK)

As células NK são células citotóxicas não específicas que são importantes na resposta precoce às células tumorais e infecções virais. As células NK são derivadas da medula óssea, linfócitos granulares grandes que representam de 5% a 15% das células mononucleares do sangue periférico. Seu tamanho, ligeiramente maior que o do linfócito pequeno, e a presença de citoplasma granular abundante permitem diferenciá-las do linfócito T (Fig. 5-11). Elas são comumente referidas como linfócitos granulares grandes. O citoplasma das células NK e CTL (linfócito T citotóxicos –T_C) é caracterizado por grânulos citotóxicos que contêm perforina e granzimas, duas vias potentes que medeiam a lise da célula-alvo. As células NK e os linfócitos T expressam numerosas moléculas de superfície similares e matam as células infectadas por vírus e as células tumorais por mecanismos semelhantes. Duas moléculas de membrana, CD16 e CD56, são comumente usadas para identificar as células NK. As células NK expressam FcγR (CD16) e a subunidade-β do receptor IL-2 (CD2). Elas não expressam TCRs específicos a antígenos ou moléculas CD3. Em contraste com os linfócitos citotóxicos, as células NK não são restritas por MHC, são constitutivamente citolíticas e não desenvolvem células de memória. Porque as células NK são ativadas precocemente em uma resposta imune e não requerem sensibilização prévia para o desenvolvimento de células de memória após a ativação, elas são as células citotóxicas da imunidade inata, em contrapartida ao CTL (T_C) da resposta imune adaptativa.

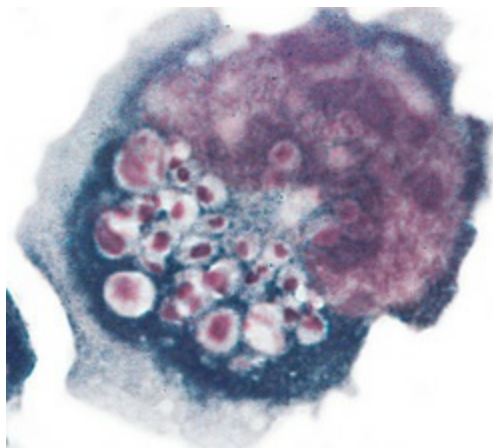



Fig. 5-11 Célula *natural killer* ativada com numerosos grânulos citoplasmáticos que são característicos desses linfócitos granulares grandes.

(Cortesia de Dra. Noelle Williams, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas.)

Embora as células NK não expressam nenhuma molécula específica para antígenos, elas são muito eficientes em reconhecer e matar as células alteradas ou infectadas por vírus. As atividades das células NK são reguladas através da ativação e

inibição das moléculas receptoras expressas em sua superfície celular (Fig. 5-12). Essas moléculas receptoras de células NK são classificadas em duas categorias distintas: os receptores de NK do tipo imunoglobulinas e os receptores NK do tipo C semelhante à lectina. Os ligantes para esses receptores são as moléculas da superfície celular cuja expressão foi alterada como resultado da infecção ou da lesão. Os ligantes para ativar os receptores que estimulam as atividades das células NK comumente incluem as proteínas virais e as induzidas por estresse. Os ligantes para receptores inibitórios que bloqueiam a atividade da célula NK mais comumente envolvem as moléculas de MHC de classe I. A reduzida expressão das moléculas MHC de classe I torna as células suscetíveis à lise mediada por células NK. Uma diminuição na expressão de MHC classe I geralmente ocorre nas células infectadas por vírus e nas células neoplásicas, tornando-as suscetíveis ao ataque das células NK. As células normais são protegidas da morte causada pelas células NK porque todas as células nucleadas expressam moléculas MHC classe I. Isso é uma excessiva simplificação do modelo "sinais de oposição" de regulação das células NK e de como a atividade citotóxica é limitada para as células próprias alteradas. Estudos recentes sobre os mecanismos moleculares da regulação de célula NK indicam que a falta de um estímulo inibitório por si só não é suficiente para iniciar a morte causada pelas células NK. As células NK também requerem o estímulo dos receptores ativados. Diversos receptores de ativação foram identificados. Um é o receptor NKG2D, uma molécula tipo C semelhante à lectina que reconhece inúmeras proteínas induzidas por estresse. Essas proteínas induzidas por estresse são normalmente expressas constitutivamente somente no epitélio intestinal ou como o resultado de estresse celular causado por infecção ou transformação neoplásica. Existem inúmeros receptores de ativação adicionais, alguns dos quais proteínas virais reconhecidas, que são estruturalmente semelhantes às moléculas MHC classe I.

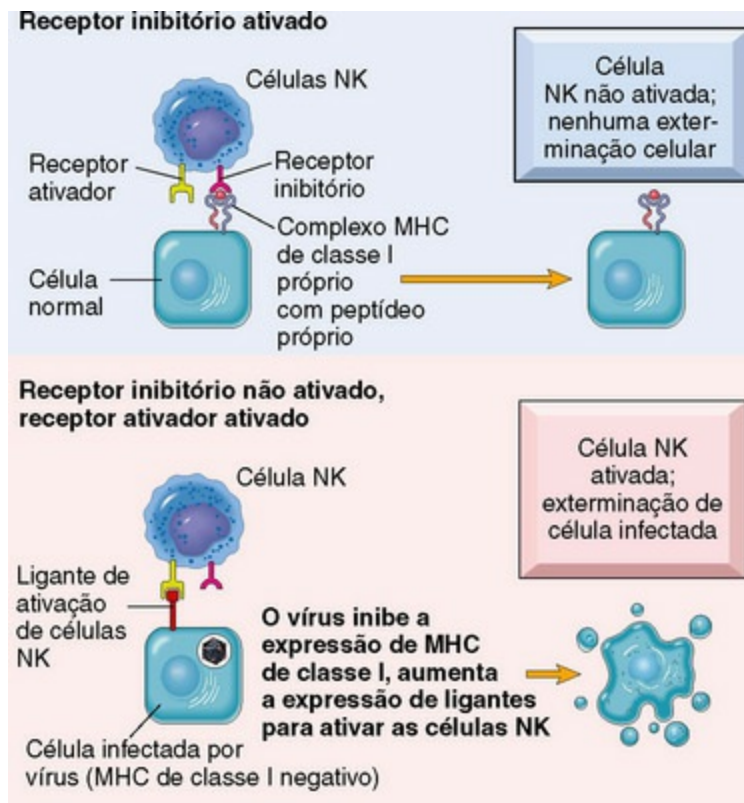



Fig. 5-12 Regulação da atividade de células *natural killer* (NK) através de receptores ativadores e inibitórios.

MHC, Complexo de histocompatibilidade principal.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Como as células NK expressam receptores FcγR (CD16), elas podem também funcionar na citotoxicidade celular dependente de anticorpos (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC). No caso de células NK, a ADCC permite a identificação dos alvos recobertos por anticorpos para a lise induzida por células NK.

As células NK também facilitam a resposta precoce às infecções virais, não somente respondendo às citocinas produzidas precocemente numa infecção viral, mas também pela produção de citocinas que auxiliam diretamente a resposta imune. As células NK são ativadas por IFN-α e IFN-β, liberadas pelas células infectadas por vírus, e por IL-12, liberada pelos macrófagos. Após a ativação, as células NK têm a capacidade de produzir IFN-γ, uma citocina importante que direciona o desenvolvimento da resposta imune do tipo T_H1 precocemente na infecção. IL-2 e IL-15 estimulam a proliferação das células NK, enquanto a IL-12 aumenta a capacidade das células NK.

Citocinas: moléculas mensageiras do sistema imunológico

Propriedades Gerais das Citocinas

As citocinas compreendem um vasto grupo de proteínas e glicoproteínas solúveis de baixo peso molecular que são produzidas pelas células imunes e não imunes. São largamente produzidas no local e atuam localmente para dirigir a resposta imune. A expressão dos receptores de citocinas e seus respectivos ligantes é altamente regulada e contribui para a complexidade da organização sistêmica da resposta imune. As citocinas estão envolvidas em cada aspecto da biologia do leucócito e da resposta imune, sendo essenciais no desenvolvimento dos leucócitos, na recirculação, na diferenciação e ativação e na manutenção da autotolerância. As citocinas podem influenciar a própria célula produtora de citocinas (autócrina), outras células presentes no local (parácrinas) ou células distantes (endócrinas) (Fig. 12-1). As citocinas usam as vias de transdução do sinal, convertendo um sinal extracelular através do receptor da superfície celular para ativar ou inibir a célula-alvo.

A nomenclatura das citocinas evoluiu de um sistema que originalmente as nomeava de acordo com sua origem celular (p. ex., linfocinas de linfócitos e monocinas de monócitos) para um que as nomeia não apenas de acordo com a origem celular, mas também com a célula-alvo (p. ex., interleucina, uma citocina produzida por um leucócito que influencia outro leucócito) ou com a função primária (p. ex., quimiocina, uma citocina que afeta a quimiotaxia). À medida que as citocinas foram caracterizadas, tornou-se aparente que elas têm características pleiotrópicas, redundantes, sinérgicas e antagônicas que não permitem um esquema de classificação simplista como aquele. Mais recentemente, as citocinas e seus receptores foram classificados com base em suas estruturas moleculares e vias de sinalização comum. Muitas citocinas dividem uma estrutura similar, a estrutura α-hélice, que é também compartilhada por seus respectivos receptores, e são classificadas como citocinas e receptores do tipo I. Como será discutido posteriormente, a classificação das citocinas e de seus receptores de acordo com suas similaridades estruturais permitiu a identificação da causa de sérios defeitos na citocina, associados a doenças graves da imunodeficiência ligadas ao X em humanos e cães. Infelizmente, já se constatou também que as citocinas de tipo I incluem outras proteínas reguladoras, tais como o hormônio do crescimento, a prolactina, a eritropoietina, a trombopoietina e a leptina. As citocinas tipo II incluem interferons tipo I (IFN-α e IFN-β), interferon tipo II (IFN-γ) e a família de citocinas IL-10.

A amplitude e a profundidade de conhecimento sobre a função, regulação e controle de citocinas é impressionante; no entanto, uma visão geral das principais citocinas e de suas funções primárias é importante para compreender o mecanismo patogênico de muitas doença. Algumas das principais citocinas e suas atividades biológicas primárias são apresentadas aqui e no Capítulo 3, que se relacionam a respostas inflamatórias agudas e crônicas.

As citocinas que influenciam largamente as respostas imunes inatas e adaptativas incluem IL-1, interferons (tipo 1), IL-6 e TNF-α. Essas citocinas são produzidas e influenciam uma ampla gama de tipos de celulares. As citocinas envolvidas na hematopoiese e no desenvolvimento dos linfócitos incluem, dentre outras, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-12, IL-15, TGF-β e GM-CSF. As quimiocinas são um grande grupo de citocinas que influenciam o desenvolvimento de leucócitos, seu tráfego e função. Elas são organizadas em subfamílias, com distintas funções, com base na posição dos resíduos de cisteína. A subfamília C-X-C das quimiocinas é, principalmente, produzida por macrófagos ativados e células teciduais (p. ex., endotélio) e a subfamília C-C é amplamente produzida por linfócitos T ativados. As quimiocinas são responsáveis pela localização anatômica (*homing,* migração) de linfócitos nos tecidos linfoides e não linfoides. As quimiocinas e as outras citocinas pró-inflamatórias são mais amplamente estudadas no Capítulo 3. Os grupos funcionais mais importantes de citocinas relacionados à patogenia de inúmeras doenças da imunidade são aqueles envolvidos na regulação dos linfócitos T_H. Como discutido previamente, os linfócitos T_H são classificados com base em sua capacidade e habilidade funcional de iniciar uma resposta de anticorpos ou uma resposta imune mediada por células, mas do que por sua expressão de marcadores celulares específicos (Fig. 5-13). Os linfócitos T_H1 são ativados por IL-12 e IL-18 e produzem, principalmente, IL-2, IFN-γ e TNF-β para direcionar uma resposta imune mediada por células. Os linfócitos T_H2 são ativados por IL-4 e produzem, principalmente, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 para direcionar uma resposta imune humoral. Como discutido posteriormente no capítulo, o tipo de resposta (T_H1 *versus* T_H2) pode determinar se ocorrerá um estado de morbidez. IL-15 regula o crescimento e a atividade das células NK. Como indicado na Figura 5-13, algumas citocinas, como IL-10 e TGF-β, regulam negativamente a resposta imune. Em resumo, as citocinas produzidas pelas subpopulações T_H1 ou T_H2 de linfócitos não apenas promovem a ativação e as capacidades funcionais do subpopulações que as produzem (efeito autócrino), como também inibem o desenvolvimento e a atividade do outro subgrupo. Isso é conhecido como regulação cruzada e tem importantes implicações quanto as respostas imunes protetoras e respostas imunes adversas, como será discutido mais tarde.

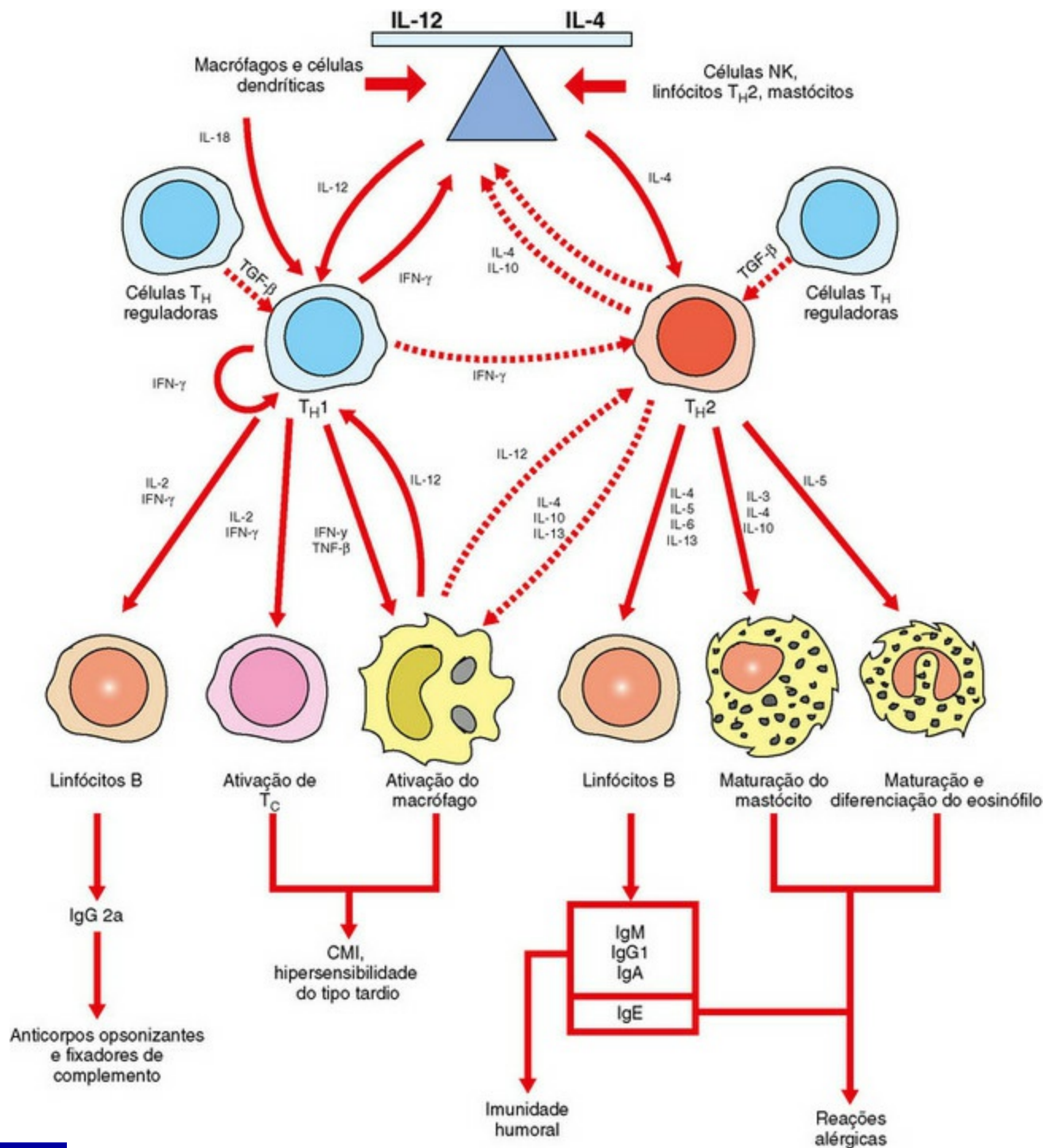



Fig. 5-13 Regulação cruzada da imunidade.

A regulação cruzada de linfócitos T_H1 e T_H2 em parte determina se a imunidade é primariamente uma resposta mediada por células ou uma resposta humoral. Os linfócitos T_H1, ativados, primariamente pelas interleucinas IL-12 e IL-18, promovem imunidade mediada pelas células *(CMI)* pela ativação de macrófagos e linfócitos T citotóxicos. Os linfócitos T_H2, ativados, principalmente pela IL-4, promovem imunidade humoral através da produção de citocinas que ativam os linfócitos B a se desenvolverem em plasmócitos secretores de anticorpos. Os linfócitos T_H2 também produzem citocinas que ativam os mastócitos e os eosinófilos na patogênese das doenças alérgicas. A regulação cruzada dos linfócitos T_H1 e T_H2 provê uma relação inversa entre a imunidade mediada por células e a imunidade humoral. *IFN-γ,* Interferon-γ ; *Ig,* imunoglobulina; *IL,* interleucina; *NK, natural killer*; *TNF-β,* fator β de necrose do tumoral.

(Adaptado de Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: Kuby immunology, ed 4, New York, 2000, WH Freeman.)

Por fim, inúmeras citocinas inibidoras foram identificadas e uma das mais estudadas inclui um fator chamado antagonista do receptor IL-1, que é produzido por macrófagos, hepatócitos e queratinócitos. Esse fator inibe os efeitos locais e sistêmicos da IL-1 pelo bloqueio do receptor de IL-1. Outro grupo de inibidores são os receptores de citocinas solúveis, os quais são produtos enzimáticos da clivagem do domínio extracelular dos receptores de citocina que se ligam às respectivas citocinas, prevenindo a interação com a forma de receptor ligado à membrana. O receptor de citocina solúvel mais bem caracterizado é o receptor solúvel IL-2. Inúmeros organismos patogênicos se adaptaram a essa estratégia como mecanismo de evasão, produzindo proteínas que se ligam à citocina ou mimetizando-a para influenciar o desenvolvimento da resposta imune. Embora os receptores solúveis tenham sido identificados em numerosas doenças humanas, seu exato mecanismo permanece ainda por ser determinado.

Estrutura e função dos antígenos de histocompatibilidade

O MHC representa um complexo de genes que codificam moléculas especializadas envolvidas no reconhecimento intercelular e na distinção do próprio do não próprio. Essas moléculas de superfície celular têm funções imunológicas e não imunológicas. A designação de histocompatibilidade se originou da identificação dessas moléculas como determinante da compatibilidade dos tecidos transplantados. O MHC é um componente essencial na imunidade mediada por células e humoral. A maioria dos linfócitos T somente reconhece fragmentos de antígenos quando eles estão ligados às moléculas MHC e esse requerimento é a base da restrição ao MHC. O repertório de moléculas MHC é geneticamente controlado e determina a capacidade ou incapacidade individual de responder a antígenos específicos. As moléculas MHC estão presentes em todos os vertebrados e são mantidas em agrupamentos de genes, onde cada um codifica diferentes produtos MHC relacionados. A principal função das moléculas MHC da superfície celular é ligar fragmentos de peptídeos de proteínas estranhas, para apresentação aos linfócitos T específicos do antígeno. Existem três classes principais de genes que codificam as moléculas MHC, que são agrupados de acordo com sua estrutura, distribuição tecidual e função. Os genes classe I e classe II codificam as moléculas da superfície celular. Os genes classe III codificam componentes do sistema complemento, enzimas 21-hidroxilase A e B, citocromo p450, TNF-α e TNF-β e a proteína 70 de choque térmico.

As moléculas MHC classe I estão presentes em todas as células nucleadas (e

plaquetas em algumas espécies). Sua principal função é a apresentação dos fragmentos peptídicos de antígenos a CTL (T_c) ($CD8^+$). Este requerimento resulta em linfócitos $CD8^+$ restritos em MHC classe I. As moléculas MHC classe I são adicionalmente subdivididas em *loci* altamente polimórficos, referidos como Ia, e *loci* relativamente não polimórficos, referidos como Ib, Ic e Id. Cada molécula classe I é composta de um heterodímero que consiste em uma cadeia-α polimórfica que é ligada à microglobulina-β_2 não polimórfica. A região extracelular da cadeia-α consiste em três domínios (α_1, α_2 e α_3). Os domínios α_1 e α_2 formam uma depressão onde os fragmentos de peptídeos se ligam à molécula MHC (consulte a Figura Web 5-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.). Embora as moléculas MHC classe I difiram em suas habilidades para se ligar aos fragmentos peptídicos, elas não são tão restritivas como os anticorpos e TCRs. O processamento intracelular do antígeno em fragmentos peptídicos, a associação desses fragmentos com moléculas MHC classe I e o seu transporte para a superfície celular são um processo complexo.

A captação do antígeno pelas células apresentadoras de antígenos ocorre através da fagocitose ou endocitose. O processamento do antígeno é a sua degradação em fragmentos peptídicos, os quais formam complexos com as moléculas MHC. A apresentação de antígenos é o transporte do complexo MHC-peptídeo para a membrana, onde é exposto. Os antígenos podem surgir intracelularmente (endógeno) e extracelularmente (exógeno) e o sistema imune elimina com mais eficácia esses antígenos por meio da diferenciação de CTL (T_c) ou da secreção de anticorpos. O sistema imune usa duas vias diferentes para o processamento e apresentação do antígeno. Intracelularmente, os antígenos são processados em uma via citosólica e são apresentados em associação com as moléculas MHC classe I (Fig. 5-14). Antígenos extracelulares são processados em uma via endocítica e apresentados em associação a moléculas MHC classe II. Antígenos endógenos são degradados em pequenos fragmentos peptídicos no interior do citoplasma pelo complexo proteossomo. Os fragmentos de peptídeos são transportados para o retículo endoplasmático (ER) por um transportador peptídico ligado à adenosina trifosfato (TAP). No ER, a cadeia-α do MHC classe I, recentemente sintetizada e associada à microglobulina-β_2 liga o antígeno peptídico e forma um complexo que é transportado do ER para o Golgi e, então, para a membrana plasmática para a apresentação aos CTL (T_c) $CD8^+$. A molécula de reconhecimento do antígeno do linfócito T citotóxico (T_c) reconhece o complexo peptídeo-MHC por meio de sua molécula CD8, a qual funciona como um correceptor, ligando-se ao domínio α_3 não polimórfico da cadeia pesada do MHC classe I. Porque CTL (T_c) somente reconhece os peptídeos quando eles são apresentados como um complexo com moléculas MHC classe I, eles são

referidos como sendo restritos a MHC classe I. A restrição ao MHC é o resultado da seleção positiva de linfócitos T durante o seu desenvolvimento no timo. As partes de alguns antígenos não processadas para apresentação (em alguns casos antígenos inteiros) são completamente degradadas pelas exopeptidases da célula apresentadora do antígeno em aminoácidos e não iniciam resposta imune. Os antígenos endógenos são mais frequentemente encontrados durante infecções virais e, assim, CTL (T_C) constituem um importante mecanismo de defesa para eliminar as células infectadas por vírus.

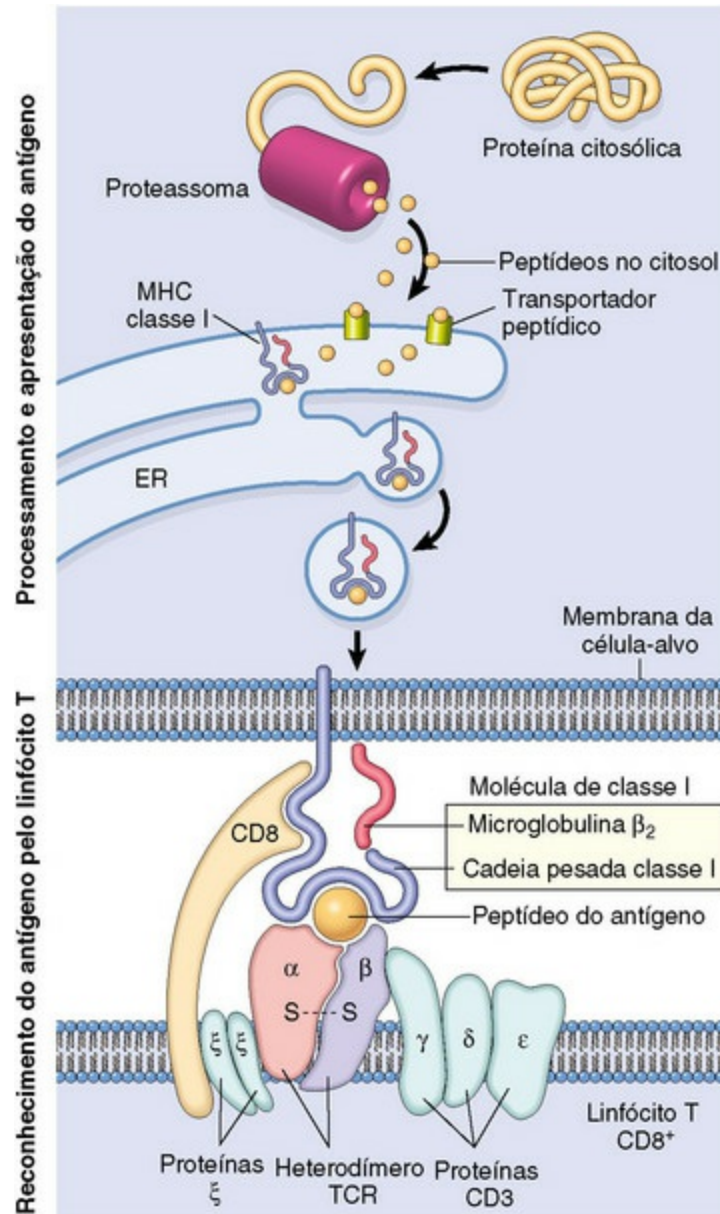



Fig. 5-14 Processamento e apresentação do antígeno pela célula apresentadora de antígenos e reconhecimento do antígeno pelos linfócitos T.

É representado um linfócito CD8$^+$ restrito ao complexo de histocompatibilidade principal de classe I *(MHC). ER,* Retículo endoplasmático; *TCR,* Receptor do linfócito T.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

As moléculas de classe II apresentam uma distribuição tecidual variável dependendo da espécie de animal doméstico, mas, em geral, elas estão presentes nas células apresentadoras de antígenos (linfócitos B, células dendríticas e macrófagos) e podem ser induzidas em linfócitos T, queratinócitos e células endoteliais por IFN-γ. Existem diferenças significativas entre espécies no que se refere à expressão constitutiva de moléculas de MHC. A principal função das moléculas MHC classe II é a indução dos linfócitos T auxiliares (T_H). As moléculas MHC classe II são heterodímeros, que consistem em uma cadeia-α e uma cadeia-β. O sítio de ligação do antígeno da molécula de classe II, diferentemente da molécula de classe I, é formado por partes dos domínios α_1 e β_1. Além disso, como ocorre com as moléculas MHC classe I, o polimorfismo das moléculas MHC classe II está associado à determinação da resposta individual aos antígenos de organismos infecciosos (ver seção seguinte). Os peptídeos que se ligam às moléculas MHC classe II são, geralmente, derivados de antígenos exógenos, os quais foram internalizados e processados no interior de endossomos e lisossomos das células apresentadoras de antígenos. As células apresentadoras de antígenos podem internalizar antígenos por fagocitose ou endocitose (mediado por receptor ou por pinocitose). Os macrófagos são o único tipo celular capaz de ambos os mecanismos, já as outras células apresentadoras de antígenos são menos fagocíticas. Os antígenos extracelulares são processados em fragmentos peptídicos em uma via endocítica e apresentados em associação com as moléculas de MHC classe II na membrana celular. Durante a síntese da molécula de classe II no interior do ER, ela se associa à outra proteína, chamada de *cadeia invariante* , que impede a molécula de se ligar aos peptídeos gerados endogenamente. O complexo é então transportado do ER para o complexo de Golgi e para o compartimento endocítico (vesículas) que contém os fragmentos de peptídeos antigênicos derivados dos antígenos exógenos. A clivagem proteolítica da cadeia invariante permite a associação do fragmento peptídico com a molécula MHC classe II. O complexo MHC classe II-peptídeo é então transportado para a superfície celular para apresentação aos linfócitos T_H $CD4^+$. A molécula CD4 atua como um correceptor para indução da ativação dos linfócitos T_H. Como os linfócitos T_H somente reconhecem os peptídeos quando são apresentados como um complexo com as moléculas MHC classe II, eles são referidos como sendo *restritos a MHC classe II*. Vale ressaltar que, dos dois cientistas que receberam o Prêmio Nobel de Medicina em 1996 por descobrirem a restrição ao MHC (Peter Doherty e Rolf Znkernagel), um deles, o Dr. Doherty, é um veterinário australiano.

As moléculas MHC são importantes em regular o desenvolvimento dos linfócitos T no timo e nos tecidos linfoides periféricos, determinando as respostas específicas às diferentes formas de antígenos. Durante o processo de desenvolvimento e maturação

no timo, somente os linfócitos T capazes de reconhecer as moléculas MHC próprias são selecionados (seleção positiva) para serem exportados aos tecidos linfoides periféricos. Esse processo de desenvolvimento influencia o repertório de linfócitos T individuais, que é a população funcional que influencia a imunidade. A habilidade individual em montar uma efetiva resposta imune é determinada, em parte, por sua capacidade de reconhecer antígenos endógenos e exógenos e pelo seu haplótipo MHC. Assim, em um caso, a associação de um fragmento de peptídeo antigênico com uma molécula de MHC específica pode resultar em uma resposta protetora de anticorpos com a eliminação de um agente infeccioso, enquanto, no outro caso, a associação de um fragmento de peptídeo antigênico com uma molécula de MHC específica pode resultar em uma resposta imune imprópria a um antígeno inócuo, produzindo uma reação alérgica.

A organização (localização cromossômica) e a caracterização (número de *loci*) do MHC de cada espécie de animais domésticos parecem estar conservadas e presentes em mamíferos e vertebrados superiores. A maioria das espécies mamíferas estudadas tem os genes I, II e III, com diferenças entre as espécies, sendo o arranjo e o número do *loci* genético correspondente ao MHC. Em geral, os genes da classe I estão mais intimamente relacionados dentro das espécies do que entre elas. O MHC aviário é menor e menos complexo, com muitos genes encontrados no MHC dos mamíferos ausentes. Embora esteja além do objetivo deste capítulo discutir os detalhes relacionados às diferenças entre as espécies domésticas, a revisão que se segue é relevante para a maioria delas.

Complexo de Histocompatibilidade Principal e Associação com Doenças

O MHC influencia a aceitação ou rejeição de um transplante, a capacidade de resposta imune e a patogenia de inúmeras doenças. O MHC representa um complexo de genes que codificam moléculas especializadas envolvidas na apresentação do antígeno e, assim, regulam a resposta imune. A habilidade de um sistema imune em responder a um antígeno é determinada em parte pela ligação dos fragmentos peptídicos às moléculas MHC, as quais são então apresentadas na superfície das células apresentadoras de antígenos. Existe uma crescente gama de informações associando certos alelos MHC com a suscetibilidade aumentada ou diminuída a certas doenças (consulte a Tabela Web 5-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.). Como os genes MHC da maioria das espécies domésticas não são bem caracterizados, é difícil distinguir se os efeitos observados são devidos ao MHC de *per si* ou a outros genes fortemente ligados. Essas conclusões são geralmente o resultado da observação de que alguns alelos MHC ocorrem em alta frequência entre indivíduos afetados pela doença, quando comparados com

a população em geral. A associação de risco aumentado com certos alelos MHC nunca é a única base para determinar se um indivíduo desenvolverá a doença, pois outros fatores hereditários e ambientais também apresentam importante papel. As doenças mais frequentemente associadas a certos alelos MHC têm uma patogenia que incorpora um componente imunológico significativo. Os tipos de doenças identificados são diversos; entretanto, eles frequentemente incluem doenças autoimunes, infecciosas e alérgicas. Além disso, a diversidade do MHC pode aumentar ou diminuir a suscetibilidade às doenças infecciosas. Existe evidência de que o polimorfismo do MHC pode afetar significativamente a resistência às doenças e é mais bem ilustrado nas espécies em que há perda de diversidade do MHC atribuída a um limitado conjunto de animais reprodutores. No caso do guepardo e da pantera-da-flórida, o atual estoque de reprodutores de ambas as espécies é derivado de um limitado conjunto genético, resultando, assim, em uma reduzida diversidade do MHC. Em ambas as espécies existe suscetibilidade aumentada em relação aos agentes infecciosos, que não é vista em outras espécies de grandes felinos.

Embora existam inúmeras hipóteses que responsabilizam o papel das moléculas MHC na suscetibilidade à doença, o real mecanismo ainda permanece obscuro. O mecanismo mais frequentemente citado atribui ao papel dos alelos MHC na determinação da responsividade ou não responsividade a um patógeno em particular. Por um lado, por meio da apresentação do antígeno e ativação dos linfócitos citotóxicos ou T_H, é determinado se é gerada uma resposta imune protetora a um patógeno particular. Por outro lado, certos alelos MHC podem codificar moléculas que são usadas por agentes infecciosos, como no caso de receptores para vírus ou toxinas bacterianas, facilitando a sua infectividade ou patogenicidade.

Distúrbios do sistema imunológico

Como foi discutido, a imunidade é um sistema de defesa complexo de mecanismos de reconhecimento e efetores para proteger o hospedeiro dos patógenos infecciosos e do câncer. Durante a resposta imune normal, existem mecanismos para eliminar o antígeno estranho incitante e, relacionado a isso, há certo grau de lesão tecidual que desencadeia uma resposta inflamatória de duração e intensidade apropriadas para o antígeno. Entretanto, existem numerosas ocasiões nas quais a resposta imune desencadeia uma resposta inflamatória que não é apropriada para o antígeno incitante e essas reações podem ser englobadas em três categorias gerais. A maior categoria é a das reações de hipersensibilidade, as quais estão associadas a inúmeras doenças que são descritas neste texto. A segunda categoria é a das doenças autoimunes, nas quais a resposta imune é inapropriadamente direcionada para um antígeno próprio, resultando na lesão do tecido ou de órgãos normais. A terceira categoria é a das doenças por imunodeficiência, nas quais um defeito genético ou adquirido resulta na incapacidade de montar uma resposta imune e, assim, controlar as infecções, tendo como consequência intensa inflamação sistêmica. Agora, o capítulo irá focalizar os aspectos gerais da lesão imunológica dos tecidos com a discussão de doenças específicas que são atribuíveis aos distúrbios do sistema imune. Enfim, iremos concluir com uma discussão da amiloidose, uma condição que é o resultado de inúmeros mecanismos, alguns dos quais têm base imunológica.

Mecanismos da lesão tecidual imunológica: reações de hipersensibilidade

Uma reação de hipersensibilidade é definida como uma reatividade alterada a um antígeno específico que resulta em reações patológicas após a exposição de um hospedeiro sensibilizado a esse antígeno específico. A designação dessas respostas imunes como “hiper” é um tanto equivocada, pois as reações provocadas são caracterizadas mais corretamente como inapropriadas ou respostas maldirecionadas. Uma resposta imune pode ser benéfica ou prejudicial. Ao caracterizar as respostas de hipersensibilidade como inapropriadas ou maldirecionadas, não estamos implicando que essas respostas sejam um pouco diferentes daquelas que ocorrem no mecanismo de defesa “benéfico” normal. Para dizer mais claramente: se a resposta imunológica for benéfica, ela é imunidade; se for prejudicial, é hipersensibilidade. Todas as reações de hipersensibilidade são caracterizadas pela fase de sensibilização e pela fase efetora. A fase de sensibilização requer que o hospedeiro tenha tido prévia

exposição ou prolongada exposição ao antígeno de tal forma que possa desenvolver uma resposta imune para o antígeno incitante. A patologia associada às reações de hipersensibilidade ocorre na fase efetora e é mais comumente manifestada como reação inflamatória ou lise celular.

As reações de hipersensibilidade têm sido classificadas, historicamente, com base no mecanismo imunológico que medeia a doença como tipos I, II, III ou IV. Os tipos I, II e III são mediados por anticorpos e o tipo IV é mediado pelos macrófagos e linfócitos T. O tipo I é também conhecido como *hipersensibilidade de tipo imediato* e mais frequentemente é o resultado de uma resposta IgE que é direcionada contra um antígeno exógeno ou ambiental (também conhecido como *alérgeno)*. O resultado é a liberação de mediadores vasoativos dos mastócitos sensibilizados por IgE, e esses mediadores produzem uma resposta inflamatória aguda. O tipo II é também conhecido como hipersensibilidade citotóxica e mais frequentemente ocorre quando IgG ou IgM é direcionado contra uma proteína própria alterada ou um antígeno ligado ao tecido ou à célula. O resultado pode conduzir à destruição do tecido ou célula por ADCC, lise mediada por complemento ou função celular alterada, sem evidência de lesão tecidual ou celular. O tipo III é também conhecido como *hipersensibilidade por imunocomplexos* e ocorre devido à formação de complexos antígeno-anticorpo insolúveis (também conhecidos como *imunocomplexos)*. O resultado é a ativação do sistema complemento e o desenvolvimento de uma reação inflamatória no sítio da deposição do imunocomplexo. O tipo IV é também conhecido como *hipersensibilidade do tipo tardio* (DTH - *delayed-type hypersensitivity*) e é o resultado da ativação de linfócitos T sensibilizados para um antígeno específico. A resposta imune resultante é mediada por citotoxicidade direta ou pela liberação de citocinas que atuam primariamente através dos macrófagos. Essa classificação original, como proposta por Gell e Coombs, foi baseada amplamente no evento primário incitante envolvido nas reações individuais e não na patogênese real que se relaciona à manifestação clínica ou patológica observada nas doenças relacionadas às reações de hipersensibilidade. Embora a classificação original de reações de hipersensibilidade ainda seja válida, as versões “mais recentes”, que são baseadas na patogênese, ilustram melhor a complexidade dessas reações e as patologias específicas (lesões) associadas a elas. Para efeitos de nossa discussão, vamos usar a versão original da classificação de Gell e Coombs apresentada na Tabela 5-4, considerando que muitas das doenças associadas a reações de hipersensibilidade são realmente complexas e podem envolver mais de um tipo. Em humanos, estudos de mapeamento genético da maioria das doenças caracterizadas por reação de hipersensibilidade sugerem que existem genes de suscetibilidade associados às doenças, dando suporte adicional à patogênese complexa dessas doenças.

Finalmente, a patogênese de muitas doenças raramente envolve uma reação de hipersensibilidade única, e, de fato, algumas doenças podem começar como uma hipersensibilidade imediata, mas progridem para se tornar predominantemente DTH. Para maior esclarecimento, as doenças relacionadas à hipersensibilidade serão discutidas no contexto de seu mecanismo predominante, exceto quando for apropriado elaborar a progressão de uma doença.

Tabela 5-4 Mecanismos das Doenças de Hipersensibilidade

Tipo	Componente Imunológico	Antígeno	Desordem de Protótipo	Mecanismos Imunes	Lesões Patológicas
Hipersensibilidade imediata (tipo I)	IgE mediada	Alérgenos	Anafilaxia; alergias (formas atópicas)	Produção de anticorpos de IgE → Liberação imediata de aminas vasoativas e outros mediadores a partir dos mastócitos; recrutamento de células inflamatórias (reação da fase tardia)	Vasodilatação, edema, contração do músculo liso, produção de muco, inflamação
Hipersensibilidade mediada por anticorpos (tipo II)	IgG e IgM mediadas	Receptor da superfície celular ou da célula de antígenos associados à matriz	Anemia hemolítica autoimune; isoeritrólise neonatal; reações transfusionais; reações a fármacos; pênfigo	Produção de IgG, IgM → Liga-se ao antígeno na célula-alvo ou tecido → Fagocitose ou lise da célula-alvo pelos receptores de Fc ou do complemento ativado; recrutamento de leucócitos	Lise da célula; inflamação
Hipersensibilidade mediadora do complexo imune (tipo III)	IgG e IgM mediadas	Antígeno solúvel (p. ex., antígenos bacterianos e virais)	Lúpus eritematoso sistêmico; algumas formas de glomerulonefrite; doença do soro; reação de Arthus	Deposição dos complexos antígeno-anticorpo → Ativação do complemento → Recrutamento de leucócitos pelo produto do complemento e receptores Fc → Liberação de enzimas e outras moléculas tóxicas	Vasculite necrosante (necrose fibrinoide); inflamação
Hipersensibilidade mediadora de células (tipo IV)	Linfócito T mediado	Antígeno solúvel (p. ex., antígenos bacterianos e virais) Antígenos de contato Antígeno associado à célula	Dermatite de contato; rejeição a transplante; tuberculose; doenças alérgicas crônicas	Linfócitos T ativados → (i) Liberação de citocinas e ativação do macrófago (ii) Citotoxicidade mediadora do linfócito T	Infiltrados celulares perivasculares; edema; destruição celular; formação de granuloma

IgE, Imunoglobulina E; *IgG*, Imunoglobulina G; *IgM*, Imunoglobulina M.

Hipersensibilidade Tipo I (Hipersensibilidade Imediata)

As reações de hipersensibilidade tipo I são mais comumente o resultado de uma resposta imune mediada por IgE direcionada contra antígenos ambientais (*i.e.*, alérgenos) e antígenos parasitários. As respostas mediadas por IgE para os antígenos ambientais inócuos, que são lesivas e resultam em reações alérgicas, são denominadas *hipersensibilidade,* enquanto as respostas protetoras similares mediadas por IgE e dirigidas ao antígenos de parasitas são consideradas imunidade. Essa distinção enfatiza o fato de que elas não são reações imunológicas singulares, mas, em vez disso, respostas imunes maldirecionadas ou respostas “normais” mas

inapropriadas. A hipersensibilidade tipo I ocorre em hospedeiro previamente sensibilizado e manifesta-se, inicialmente, como um processo inflamatório agudo que ocorre em alguns minutos ("hipersensibilidade imediata") de exposição ao antígeno específico. Em muitas ocasiões, as reações progridem de resposta inflamatória aguda precoce para resposta de fase tardia e/ou lesão inflamatória crônica que persiste (Figs. 5-15 e 5-16). A patogenia básica envolve uma fase de sensibilização e uma fase efetora. A fase de sensibilização ocorre durante a exposição inicial a um antígeno quando o hospedeiro desenvolve resposta do tipo IgE específica para o antígeno, o que resulta na sensibilização do hospedeiro pela ligação da IgE específica do antígeno aos receptores Fcε na superfície dos mastócitos (Fig. 5-17). O hospedeiro é sensibilizado e, através de uma segunda exposição ou exposição inicial prolongada ao antígeno específico de IgE, ocorre uma ligação cruzada de duas ou mais moléculas de IgE na superfície dos mastócitos. Isso resulta em sua ativação e liberação de mediadores pré-formados e recém-sintetizados, resultando na fase efetora. A fase efetora pode ser limitada a uma reação inflamatória aguda (que ocorre dentro de minutos), resultante, principalmente, da liberação de mediadores de mastócitos, ou pode evoluir para uma reação de fase tardia (por um período de horas), ou para uma reação crônica (persistindo por dias a anos). A reação aguda é caracterizada por respostas associadas à liberação de aminas vasoativas pré-formadas a partir dos mastócitos e inclui aumento da permeabilidade vascular, contração do músculo liso e influxo de células inflamatórias. As reações da fases tardia e crônica, geralmente associadas a exposições repetidas ou prolongadas aos antígenos, são, na maioria das vezes, o resultado de infiltração de células inflamatórias mais intensas (particularmente, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e linfócitos T) e lesão tecidual. Uma vez que o mastócito é central para a patogenia de uma reação de hipersensibilidade de tipo I, suas características biológicas e funções primárias serão revistas.

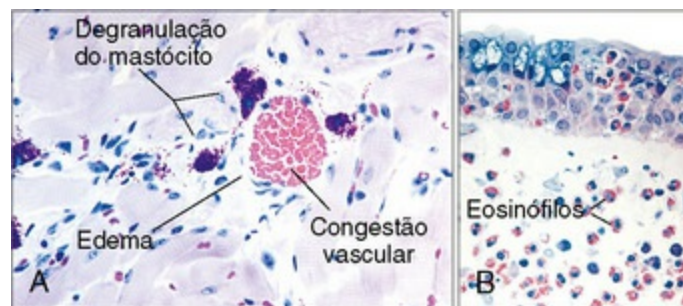



Fig. 5-15 Reação de hipersensitividade imediata.

A, A reação inicial (minutos) é caracterizada pela degranulação e liberação de substâncias vasoativas pré-formadas que causam a vasodilatação e aumentam a permeabilidade vascular, resultando em um edema do tecido intersticial. **B**, À medida que a lesão progride para a fase tardia (horas), o infiltrado inflamatório é composto de eosinófilos e poucos linfócitos e neutrófilos.

*(**A** e **B** são cortesias de Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

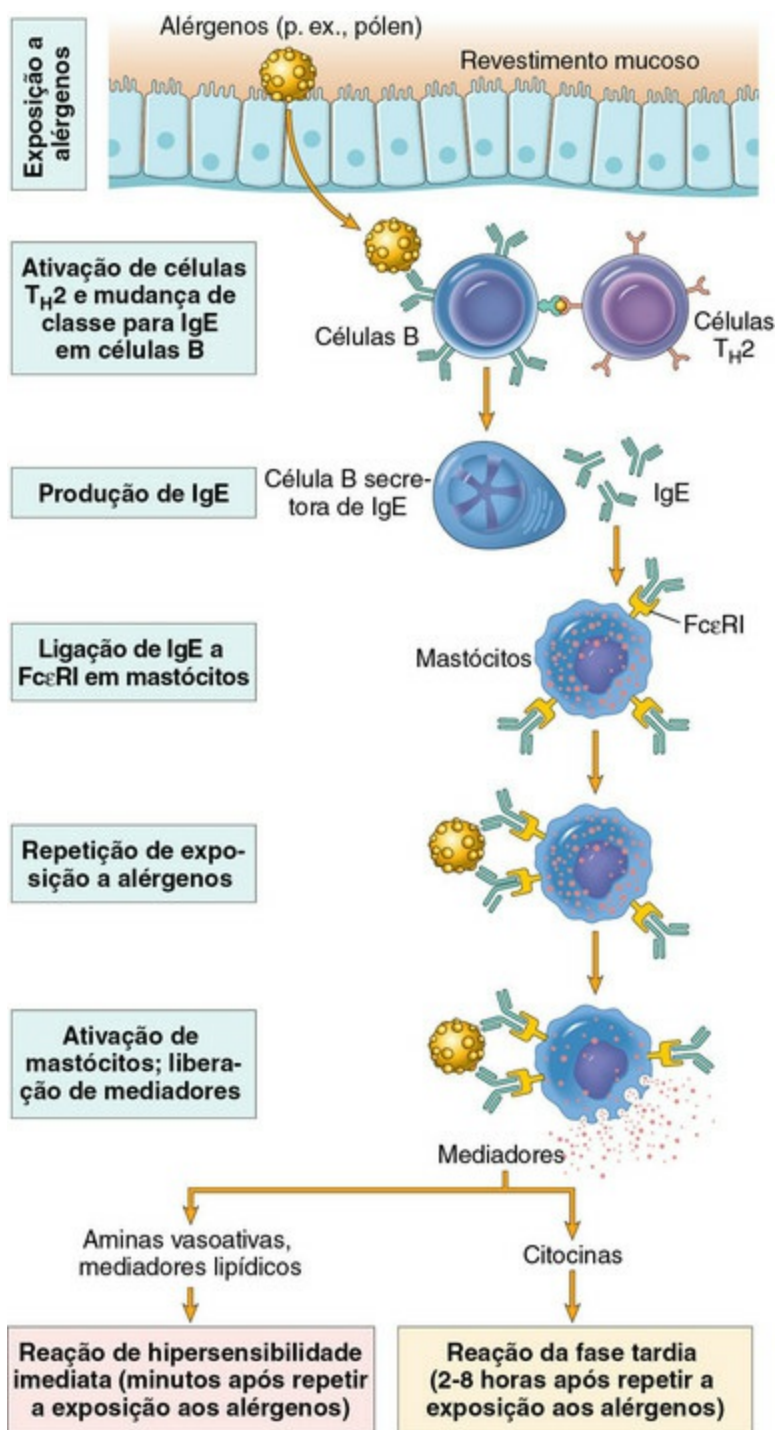



Fig. 5-16 Reação de hipersensibilidade do tipo I.

Patogênese de respostas iniciais e tardias da reação de hipersensibilidade do tipo I. *IgE,* Imunoglobulina E.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

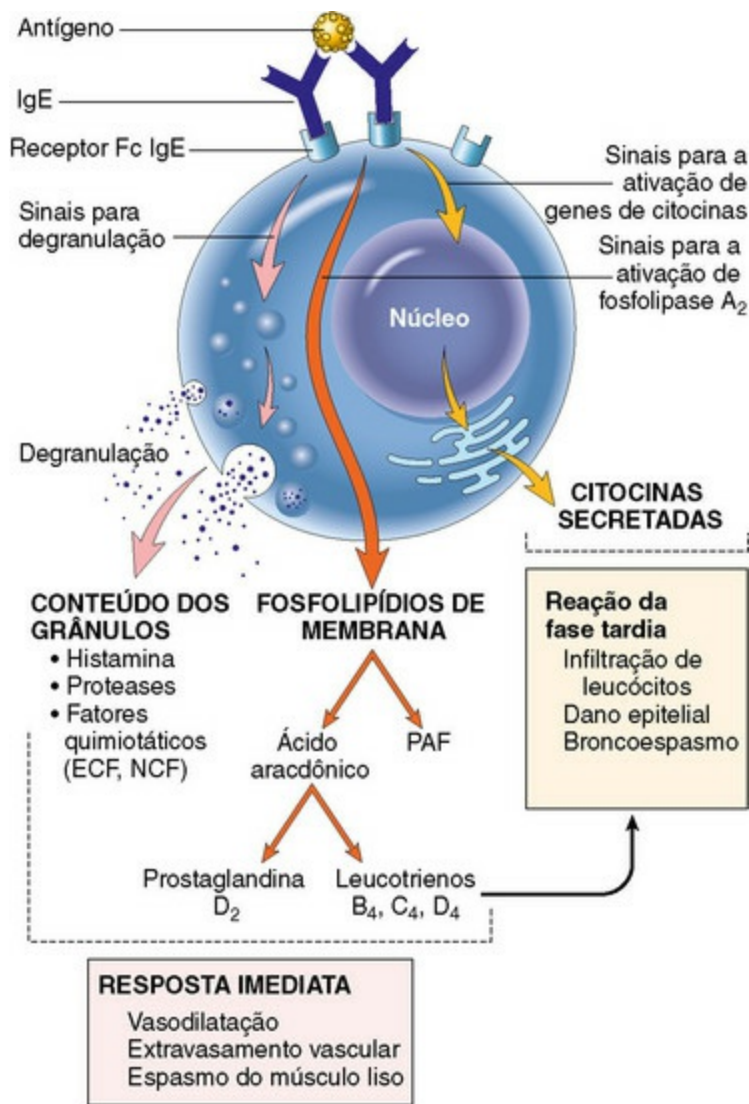



Fig. 5-17 Degranulação e ativação de mastócitos.

Ligação cruzada de um mastócito sensibilizado (imunoglobulina E [IgE] ligada com receptores Fcɛ da membrana) por antígenos resulta na ativação e degranulação de mastócitos. A degranulação resulta na liberação de mediadores pré-formados (histamina, protease e substâncias quimiotáticas). A ativação resulta na síntese de ácidos aracdônicos a partir da membrana plasmática e na produção de prostaglandinas e leucotrienos. *ECF*, Fator quimiotático do eosinófilo, *NCF*, fator quimiotático do neutrófilo; *PAF*, fator de ativação da plaqueta.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Os mastócitos constituem uma população heterogênea de células derivadas da medula óssea que residem nos tecidos vascularizados. Os mastócitos são facilmente identificados por seus abundantes grânulos metacromáticos no citoplasma. A metacromasia é definida como a coloração de um componente tecidual de maneira que a cor (espectro de absorção) do complexo tecido-corante difere da coloração do corante original e de outros tecidos corados. Em outras palavras, a substância metacromática é de uma cor diferente daquela dos corantes e outros tecidos corados. Por exemplo, o azul de toluidina é um corante metacromático e ele cora a maioria

dos tecidos de azul, mas os grânulos do mastócitos ficam vermelhos. Outros corantes metacromáticos comumente usados incluem o azul de metileno e a tionina. Os corantes Wright e Giemsa são misturas de corantes que incluem um corante metacromático. Os mastócitos podem ser divididos em subpopulações residentes na mucosa e no tecido conjuntivo, não somente com base em sua localização, mas também em suas características fenotípicas, morfológicas, histoquímicas e funcionais. Isso sugere que subpopulações individuais de mastócitos podem ter funções específicas em respostas normais ou patológicas que são o resultado de sua ativação. O receptor de tirosina quinase, *c-kit*, expresso nos mastócitos e seus precursores e seu ligante — o fator da célula-tronco (SCF) — é essencial para o desenvolvimento e a função dos mastócitos. Alterações no *c-kit* foram usadas para identificar molecularmente os tumores de mastócitos pobremente diferenciados.

A ativação dos mastócitos pode ocorrer através de inúmeros mecanismos imunológicos e não imunológicos. Além da ativação dos mastócitos por meio da ligação cruzada da IgE ligada à membrana pelo antígeno, outras substâncias e estímulos também podem ativar essas células. Os mastócitos podem ser ativados por mecanismo independentes do receptor Fcε, incluindo citocinas (IL-8), produtos do complemento (as anafilotoxinas C3a e C5a), fármacos (drogas anti- inflamatórios não esteroidais, codeína e morfina) e estímulos físicos (calor, frio e trauma). A ativação do mastócito não mediada por IgE é denominada *reação anafilactoide,* enquanto que a ativação mediada por IgE é conhecida como *hipersensibilidade tipo I.* Existem diferenças de espécies e de tecidos na forma como as reações tipo I são manifestadas e isso pode ser atribuído aos tipos e proporções de mediadores produzidos pelos mastócitos. Os mastócitos constituem uma população heterogênea de células, quanto à sua estrutura e função. Embora eles sejam geralmente divididos em populações localizadas na mucosa e no tecido conjuntivo, em ambos os casos são, especialmente, encontrados adjacentes aos vasos sanguíneos e nervos, onde seus mediadores têm maior influência. Os mediadores liberados pelos mastócitos são classificados como pré-formados (primários) ou sintetizados recentemente (secundários) e, como apresentado na Tabela Web 5-3 disponível no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; e Figura 5-17, eles influenciam os tecidos locais e outros tipos celulares. Os mediadores primários são armazenados nos grânulos citoplasmáticos e incluem as aminas vasoativas: histamina, serotonina e adenosina; fatores quimiotáticos para os eosinófilos e neutrófilos; enzimas, incluindo proteases neutras e hidrolases ácidas; proteoglicanos, como a heparina e o sulfato de condroitina. Os mediadores sintetizados de novo consistem amplamente em produtos mediadores lipídicos do metabolismo pela ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase do ácido aracdônico (Cap. 3), inúmeras citocinas e fatores ativadores de plaquetas (PAF). Os

principais produtos do metabolismo aracdônico são as prostaglandinas e os leucotrienos, sendo os mais importantes deles a prostaglandina D_2 e os leucotrienos C_4, D_4, e E_4. As principais citocinas liberadas dos mastócitos durante uma reação tipo I incluem IL-4, IL-5, IL-6 e TNF-α. IL-4 e IL-5 contribuem para a ativação do linfócito B e a síntese da IgE. IL-5 é quimiotático para os eosinófilos. IL-6 e TNF-α estão envolvidos na patogênese do choque durante uma reação sistêmica tipo I (anafilática). Os eventos bioquímicos envolvidos na ativação mediada por IgE e a liberação de mediadores pelos mastócitos são semelhantes àqueles descritos no Capítulo 3 para a ativação dos leucócitos. As ações primárias dos mediadores pré-formados e recém-sintetizados são atribuíveis à infiltração celular, respostas vasoativas e contração dos músculos lisos. O PAF, identificado inicialmente como um iniciador da agregação e degranulação de plaquetas, funciona não somente na fase aguda, aumentando a vasodilatação e a permeabilidade vascular, como também é importante inicialmente na fase tardia pelo recrutamento e ativação das células inflamatórias. Finalmente, é importante observar que estudos recentes identificaram a via TLR, que medeia interações entre as células dendríticas, linfócitos T e mastócitos, modulando dessa forma as respostas tipo I.

Uma resposta do tipo I se inicia como uma reação inflamatória aguda mediada amplamente por aminas vasoativas liberadas pela degranulação dos mastócitos. É durante essa fase inicial que os mastócitos também liberam grande quantidade de fatores quimiotáticos e citocinas. Esses mediadores recrutam e ativam as células inflamatórias, que não somente sustentam a resposta inflamatória na ausência do antígeno, mas também causam lesão tecidual. A resposta imediata é caracterizada pelo aumento do fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade vascular (edema) e espasmo do músculo liso. À medida que a reação progride, leucócitos adicionais são recrutados e liberam substâncias biologicamente ativas que causam lesão celular. Desses leucócitos, os eosinófilos apresentam particular importância.

Os eosinófilos são recrutados aos locais das reações de hipersensibilidade tipo I pelas quimiocinas, tais como as eotaxinas, e sua sobrevivência é influenciada por IL-3, IL-5 e GM-CSF, que são amplamente derivados dos linfócitos T_H2. Os eosinófilos recrutados durante a resposta precoce têm papel ativo na resposta da fase tardia, liberando componentes de seus grânulos, sintetizando mediadores lipídicos e produzindo citocinas. As proteínas básicas liberadas pelos eosinófilos são tóxicas para os parasitas e o tecido hospedeiro. Em particular, a proteína básica principal dos eosinófilos é tóxica, não somente para os parasitas, mas também para as células tumorais e células normais. Essas proteínas contribuem para a lesão da célula epitelial associada a reações tipo I crônicas. Mediadores lipídicos sintetizados pelos eosinófilos ativados incluem PAF, leucotrienos e lipoxinas. As citocinas produzidas e

liberadas pelos eosinófilos incluem fatores de crescimento, quimiocinas, citocinas envolvidas na inflamação e reparo e as citocinas reguladoras. Os macrófagos e linfócitos também participam da resposta da fase tardia, em graus variados.

As células epiteliais contribuem adicionalmente para a inflamação, tornando-se ativadas e produzindo os fatores que recrutam e ativam células inflamatórias adicionais. É essa série complexa de ativação das células, o recrutamento e a liberação de mediadores que amplia a resposta imune e sustenta a reação inflamatória por muito tempo depois de o antígeno ter desaparecido.

Os fatores que determinam se um hospedeiro desenvolverá reação de hipersensibilidade tipo I são complexos. A construção genética do hospedeiro e a dose e a via de exposição ao antígeno são os mais importantes. Esses fatores influenciam se o indivíduo terá uma resposta T_H1 ou T_H2. O desenvolvimento de um linfócito B secretor de IgE a partir de um linfócito imaturo (*naïve*, não sensibilizados) depende da ativação dos linfócitos $CD4^+$ do tipo T_H2. As citocinas que definem uma resposta de linfócito T_H2 têm papel importante na regulação das células envolvidas em uma reação de hipersensibilidade de tipo I. IL-3, IL-4 e IL-10 influenciam a produção de mastócitos; IL-4 está envolvido na mudança do isótipo para IgE; IL-3 e IL-5 influenciam a maturação e a ativação dos eosinófilos. IL-13 promove a produção de IgE. A principal citocina que define uma resposta T_H1, IFN-γ, inibe a resposta T_H2. Assim, um animal que desenvolve predominantemente uma resposta T_H2 a um antígeno em particular seria mais propenso a desenvolver uma reação de hipersensibilidade do tipo I quando comparado com um que desenvolve, predominantemente, uma resposta T_H1. O linfócito T $CD4^+$ exerce papel central na patogênese da hipersensibilidade tipo I. Em humanos, influências genéticas adicionais podem ser ligadas ao gene da resposta imune ligada ao antígeno do leucócito humano (HLA). Esses genes parecem controlar as respostas IgE específicas aos alérgenos. Como mencionado anteriormente, foi proposta a associação de moléculas MHC classe I específicas com suscetibilidade maior à atopia em cães. Assim como com os mastócitos e os eosinófilos, também foi descrito o papel do linfócito T $CD4^+$ na resposta da fase tardia. Estudos sugerem que a contínua produção de citocinas T_H2 contribui para a inflamação crônica associada a algumas reações de hipersensibilidade tipo I crônicas.

Em resumo, a hipersensibilidade tipo I é uma doença complexa que pode resultar em três tipos de respostas: (1) uma resposta inflamatória aguda; (2) uma resposta de fase tardia; (3) uma resposta inflamatória crônica. Nos hospedeiros sensibilizados, a ligação cruzada da IgE na superfície dos mastócitos resulta na liberação imediata de mediadores que atuam no tecido local e recrutam células inflamatórias adicionais. A

resposta aguda é dependente dos mastócitos residentes, enquanto as respostas da fase tardia e crônica são dependentes das células recrutadas, especialmente o eosinófilo. Exercendo papel preponderante na patogênese da reação de hipersensibilidade tipo I estão os linfócitos T_H2 e as citocinas que eles produzem, os quais influenciam a produção de IgE e o recrutamento e ativação de leucócitos.

Reações de hipersensibilidade tipo I sistêmicas e localizadas ocorrem em animais. A patogenia de muitas doenças infecciosas e não infecciosas envolve a produção de IgE e o desenvolvimento de reação de hipersensibilidade tipo I. A reação de hipersensibilidade tipo I é uma reação alérgica que ocorre alguns minutos após a exposição a um antígeno ao qual o hospedeiro tenha sido previamente sensibilizado. Alergia tornou-se sinônimo de hipersensibilidade tipo I. Por definição, as reações de hipersensibilidade tipo I são mediadas por IgE. As reações de hipersensibilidade tipo I sistêmicas são denominadas *anafilaxia*. Atopia é a predisposição genética para o desenvolvimento de reações de hipersensibilidade tipo I localizadas em resposta a antígenos inócuos. A atopia é geralmente limitada a um órgão ou tecido, como a dermatite e a rinite alérgicas, as alergias alimentares e a asma. As reações alérgicas não mediadas por IgE são designadas como reações anafilactoides.

Hipersensibilidade Sistêmica Tipo I (Anafilaxia)

A anafilaxia ou choque anafilático refere-se a uma reação de hipersensibilidade sistêmica aguda a um antígeno, que é mediada por IgE e envolve a ativação de mastócitos, resultando em um estado semelhante ao choque, envolvendo múltiplos sistemas orgânicos. Os sinais clínicos e a patologia que podem ser atribuídos a uma reação anafilática sistêmica variam de acordo com a espécie e geralmente se correlacionam ao órgão de choque primário, na sua mais grave manifestação: a morte. Essa variação reflete as diferenças na distribuição dos mastócitos, no conteúdo dos mediadores de seus grânulos, que são exclusivos de cada espécie, e o tecido-alvo primário. Os tecidos-alvo primários são os vasos sanguíneos e os músculos lisos. Os vasos sanguíneos e os músculos lisos variam em seu conteúdo de receptores de histamina e, como tal, alguns são mais suscetíveis do que outros à influência da histamina. Pelo que se mencionou anteriormente, os sinais precoces da anafilaxia podem ser variados. Os sinais cutâneos incluem prurido, hiperemia e angioedema. Os sinais cardiovasculares incluem hipotensão e taquicardia concomitante (característica de resposta vasovagal). Os sinais respiratórios incluem broncoespasmo, edema de laringe e dispneia. À medida que a reação anafilática progride, a hipotensão ou hipóxia pode levar à inconsciência. Anafilaxia fatal pode ocorrer como resultado da asfixia secundária ao edema das vias aéreas anteriores, insuficiência circulatória como resultado da dilatação do leito vascular esplênico ou hipoxemia, como resultado

de broncoespasmo grave. Em humanos, uma série de evidências também demonstra o papel dos mastócitos cardíacos humanos (HHMCs, *human heart mast cells*) na anafilaxia miocárdica como mecanismo primário. Além dos sinais de edema das vias aéreas anteriores ou hiperinflação pulmonar (enfisema), não existem lesões patognomônicas de anafilaxia. A espécie mais sensível ao desenvolvimento de anafilaxia é o porquinho-da-índia. As alterações patológicas mais comuns na maioria das espécies são edema e enfisema pulmonar, exceto no caso de cães, para os quais o principal órgão de choque é o fígado e congestão hepática grave e hemorragia visceral são os achados mais comuns.

Os tipos de antígeno que podem iniciar uma reação anafilática sistêmica são diversos, mas mais comumente incluem fármacos (especialmente antibióticos tendo como base a penicilina), vacinas, venenos de insetos picantes e soro heterólogo. Embora o maior risco para o desenvolvimento de reação anafilática ocorra durante a administração parenteral, deve-se observar que, em alguns casos, ainda que em pequena quantidade, o antígeno pode provocar uma resposta sistêmica em hospedeiro altamente sensibilizado.

Hipersensibilidade Tipo I Localizada

Numa reação de hipersensibilidade tipo I localizada, os sinais clínicos e os achados patológicos são restritos a um determinado tecido ou órgão. As reações localizadas mais comumente ocorrem nas superfícies epiteliais, como a superfície da pele e a mucosa do trato respiratório e gastrointestinal. Como discutido anteriormente, as diferenças entre as espécies na localização dos mastócitos, os mediadores neles contidos e a distribuição de receptores de histamina no tecido-alvo podem explicar os diferentes espectros de doenças vistos entre cada espécie.

A dermatite alérgica é uma manifestação cutânea da reação de hipersensibilidade tipo I que resulta na inflamação da pele. A via de exposição ao antígeno pode ser por inalação, injeção ou absorção percutânea. Se na base da dermatite alérgica se encontrar predisposição genética, a doença é referida como dermatite atópica. As reações de hipersensibilidade tipo I alimentares em cães e gatos se apresentam, mais comumente, como doença cutânea do que como doença gastrointestinal. Outras manifestações cutâneas comuns da hipersensibilidade tipo I são as picadas de pulgas e outros artrópodes e a urticária e o angioedema (erupções cutâneas). Todas essas doenças são caracterizadas por reação inflamatória aguda, geralmente perivascular, causada por mediadores liberados dos mastócitos sensibilizados. Em algumas ocasiões, como na dermatite atópica, a lesão pode progredir para uma resposta da fase tardia ou inflamação crônica, caracterizada por infiltrados inflamatórios mais intensos (dermatite atópica) ou reação de hipersensibilidade tipo IV (picadas de

artrópodes). Outras alterações secundárias, tais como acantose, hiperpigmentação, metaplasia da glândula sebácea e pioderma, ocorrem em casos de longa duração ou em animais que apresentam lesões significativas relacionados ao prurido.

A rinite alérgica é uma manifestação da reação de hipersensibilidade tipo I que mais comumente se desenvolve em ruminantes. Os antígenos mais comuns são polens de grama e ervas daninhas e esporos de fungos *(Micropolyspora faeni)*. Frequentemente, essa doença também evolui de doença inflamatória aguda para resposta de fase tardia e inflamação crônica. Nos bovinos, a rinite alérgica de longa duração pode evoluir para reação de hipersensibilidade tipo IV com a formação de granulomas nasais. Os esporos de fungos *(Micropolyspora faeni)* estão mais frequentemente associados à reação de hipersensibilidade tipo III, resultando em pneumonite alérgica (alveolite alérgica extrínseca).

Embora uma predisposição hereditária tenha sido observada em algumas espécies, o exato modo de herança ainda está para ser elucidado. Em humanos, foi estabelecida uma ligação aos genes que codificam IL-4 e certos antígenos MHC, componentes importantes das doenças alérgicas.

Hipersensibilidade Tipo II (Hipersensibilidade Citotóxica)

Na classificação original de Gell e Coombs, a reação de hipersensibilidade tipo II foi denominada hipersensibilidade citotóxica mediada por anticorpos. Esse tipo de hipersensibilidade ocorre, mais frequentemente, como resultado do desenvolvimento de anticorpos direcionados contra antígenos na superfície de uma célula ou em um tecido, tendo como resultado a destruição da célula ou do tecido. Os antígenos podem ser endógenos (proteína tecidual ou celular normal) ou exógenos (p. ex., fármaco ou proteína microbiana adsorvida para a célula). Em alguns casos, o antígeno pode ser um receptor da superfície celular e o anticorpo pode ativar ou bloquear a ativação da célula em vez de causar citotoxicidade. A patogênese de muitas doenças imunomediadas ou autoimunes está centrada no desenvolvimento de anticorpos antirreceptores ou antiantígenos de superfície e uma reação de hipersensibilidade tipo II. O maior grupo de reações de hipersensibilidade “citotóxica” envolve as doenças hematológicas, com os anticorpos sendo dirigidos contra os antígenos presentes na superfície de hemácias e plaquetas. As reações de hipersensibilidade do tipo II são mediadas por anticorpos dirigidos contra os antígenos na superfície de tecidos ou células, de modo que a célula ou tecido seja destruído ou a função da célula seja alterada. As reações de hipersensibilidade do tipo II mais frequentemente envolvem IgM e IgG, e ocorrem poucas horas após a exposição em um hospedeiro sensibilizado.

Existem três mecanismos básicos mediados por anticorpos que resultam na

hipersensibilidade do tipo II (Fig. 5-18). As reações dependentes de complemento decorrem da capacidade de ativação do complemento de IgG e IgM. A ativação do complemento pode mediar a citotoxicidade pela formação do complexo de ataque da membrana, resultando na lise celular, ou pela fixação de fragmentos C3b (opsonização) à superfície celular, facilitando a fagocitose (Cap. 3). As reações dependentes de anticorpos podem, de forma semelhante, opsonizar as células, facilitando a fagocitose, ou resultar em lise celular por citotoxicidade celular dependente de anticorpos. A opsonização das células por anticorpos torna-as suscetíveis à destruição por macrófagos, neutrófilos, células NK e eosinófilos, todos os quais possuem o receptor FcR. Comumente, isso é designado como *citotoxicidade celular dependente de anticorpos* (ADCC). Finalmente, os anticorpos dirigidos contra os receptores de superfícies podem resultar em alteração da função celular ou tecidual. Os anticorpos antirreceptores podem funcionar como agonistas, estimulando a função celular, ou como antagonistas, bloqueando a função do receptor.

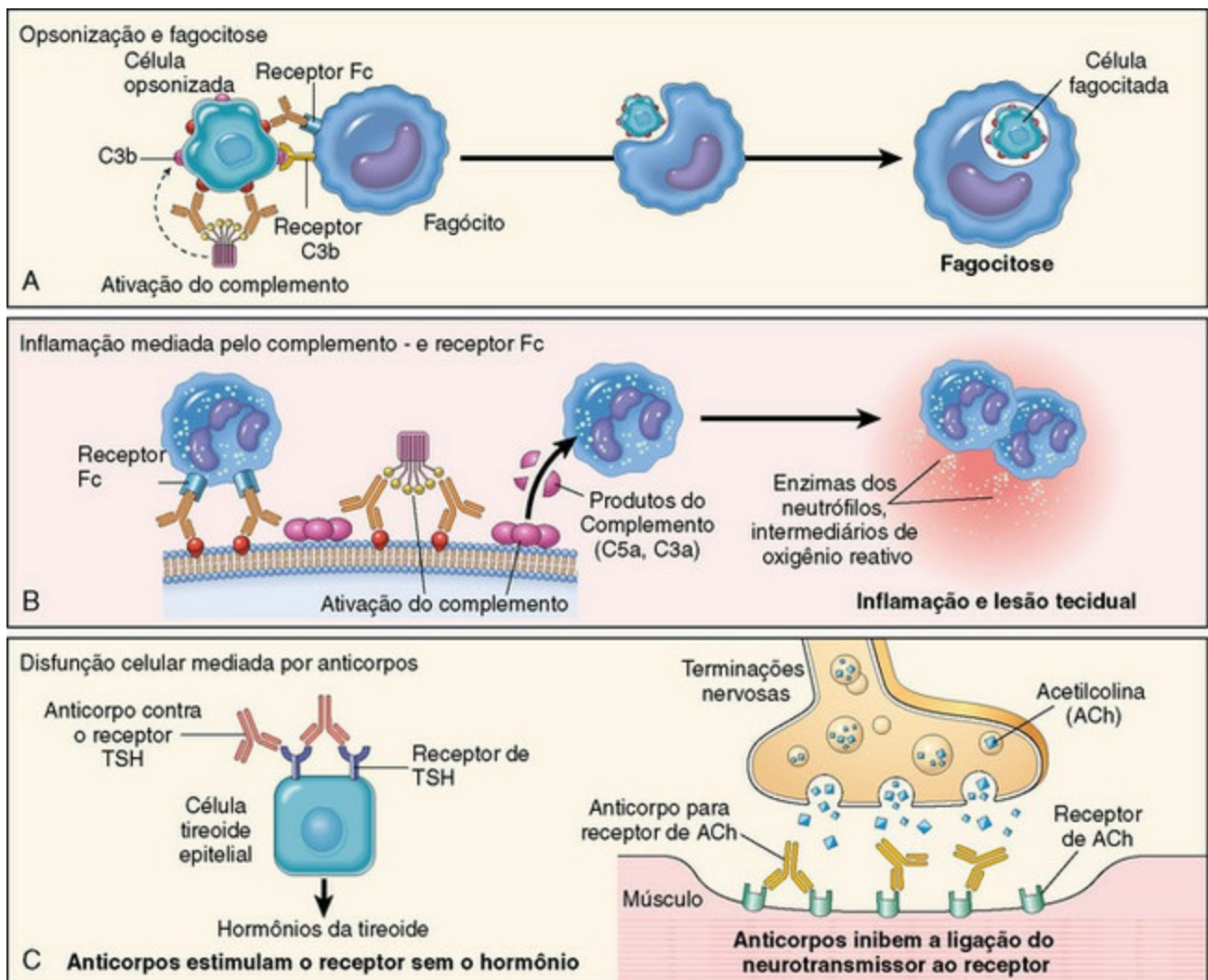



Fig. 5-18 Representação esquemática dos três principais mecanismos de uma lesão mediada por anticorpos.

A, A opsonização por anticorpos (ou complemento) aumenta a fagocitose de antígenos por monócitos

e macrófagos. **B,** O anticorpo pode ativar o sistema complemento pela via clássica, resultando na elaboração de mediadores inflamatórios, como C5a e C3a. **C,** Os anticorpos contra os receptores celulares podem ativar (representado) ou inibir (não representado) as funções celulares. *TSH,* Hormônio estimulador da tireoide.

*(**A, B,** e **C** de Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)*

As doenças com patogenia de hipersensibilidade do tipo II são apresentadas na Tabela 5-5. As propriedades físicas e bioquímicas das hemácias, plaquetas e leucócitos os tornam suscetíveis às reações de citotoxicidade. Duas propriedades das hemácias as tornam singularmente passíveis de ser envolvidas nas reações do tipo II. Primeiro, sua superfície contém um arranjo complexo de antígenos de grupo sanguíneo que podem se tornar alvos de respostas de anticorpos, como ocorre comumente nos casos de reações de transfusão ou doença hemolítica imunomediada do recém-nascido. Segundo, as propriedades bioquímicas das hemácias podem torná-las propensas a absorver substâncias como fármacos ou componentes antigênicos de agentes infecciosos ou tumores. Nesses casos, a hemácia pode se tornar o alvo direto por causa da alteração da proteína da superfície pela substância, em tal grau que agora ela é reconhecida como estranha ou indiretamente atingida se existir resposta humoral à substância própria. Finalmente, nas formas autoimunes da anemia hemolítica, agranulocitose e trombocitopenia, há uma queda da tolerância e o subsequente desenvolvimento de anticorpos a células normais e, como resultado, elas são destruídas.

Tabela 5-5 Doenças com Hipersensibilidade Citotóxica (Hipersensibilidade Tipo II) como Patogênese Primária

Doença	Antígeno-alvo	Mecanismos da Doença	Manifestações Clínico-patológicas
Anemia hemolítica autoimune	Proteínas da membrana eritrocitária (antígenos do grupo sanguíneo)	Opsonização e fagocitose de eritrócitos	Hemólise, anemia
Isoeritrólise neonatal	Proteínas da membrana eritrocitária (antígenos do grupo sanguíneo)	Opsonização e fagocitose de eritrócitos	Hemólise, anemia
Púrpura trombocitopênica autoimune	Proteínas da membrana plaquetária (gpIIb: IIIa integrina)	Opsonização e fagocitose de plaquetas	Hemorragia
Pênfigo	Proteínas em articulações intercelulares de células epidérmicas (p. ex., a caderina epidérmica desmogleína 1)	Ativação mediadora de anticorpos de proteases, ruptura de aderências intercelulares	Vesículas e bolhas (doenças da pele)
Vasculite causada pela ANCA	Proteínas granulares de neutrófilos, liberados presumivelmente de neutrófilos ativados	Degranulação de neutrófilos e inflamação	Vasculite
Miastenia gravis	Receptor de acetilcolina	O anticorpo inibe a ligação de acetilcolina, receptores regulados para baixo	Fraqueza muscular, paralisia
Anemia perniciosa	Fator intrínseco de células parietais gástricas	Neutralização de fatores intrínsecos, diminuição da absorção de vitamina B_{12}	Eritropoiese anormal, anemia
Penfigoide bolhoso	Colágeno do tipo XVII em hemidesmossomos	Anticorpos contra células basais	Vesículas subepidérmicas caracterizadas por fendas na membrana basal

ANCA, Anticorpo citoplasmático antineutrofílico.

A maioria das doenças tipo II citotóxicas resulta na diminuição ou perda da população de células (p. ex., anemia, trombocitopenia). Doenças não citotóxicas do tipo II são inicialmente caracterizadas pela ativação ou inibição da função da célula ou do tecido, seguida de inflamação, que pode causar lesão inflamatória ao órgão-alvo. Em uma reação do tipo II, a patogênese comumente inicia-se com antígeno da superfície celular provocando uma resposta dos anticorpos de forma que estes se ligam à célula e a célula ou é lisada, ou os componentes do complemento atraem células fagocíticas que danificam o tecido por meio da liberação de enzimas proteolíticas.

Hipersensibilidade do Tipo III (Hipersensibilidade por Imunocomplexos)

A hipersensibilidade do tipo III é denominada hipersensibilidade por imunocomplexos. Essa reação ocorre por meio da formação de complexos antígeno-anticorpo que ativam o complemento, resultando em lesão tecidual (Fig. 5-19). A lesão celular ou tecidual é semelhante à reação de hipersensibilidade tipo II, embora a patogênese subjacente seja diferente. Com uma reação do tipo III, os anticorpos não são dirigidos especificamente contra as células ou tecidos; a destruição celular ou tecidual ocorre porque os complexos imunes ou aderem à superfície da célula ou são depositados nesse tecido. Pense nela como uma reação “espectadora inocente” (*inocent bystander*): o tecido atingido não é um alvo direto da resposta imunológica. A patogênese se inicia com a formação de complexos imunes que se tornam alojados ou são formados ou depositados em tecidos e são capazes de ativar o sistema complemento. Os produtos da ativação do complemento, tais como anafilatoxinas, fatores quimiotáticos e assim por diante, resultam na infiltração e ativação de

neutrófilos. Ativados, os neutrófilos liberam suas enzimas, o que resulta em dano tecidual. Semelhantemente às reações de hipersensibilidade do tipo II, as reações de hipersensibilidade do tipo III envolvem mais frequentemente IgM e IgG e ocorrem após a exposição do hospedeiro sensibilizado.

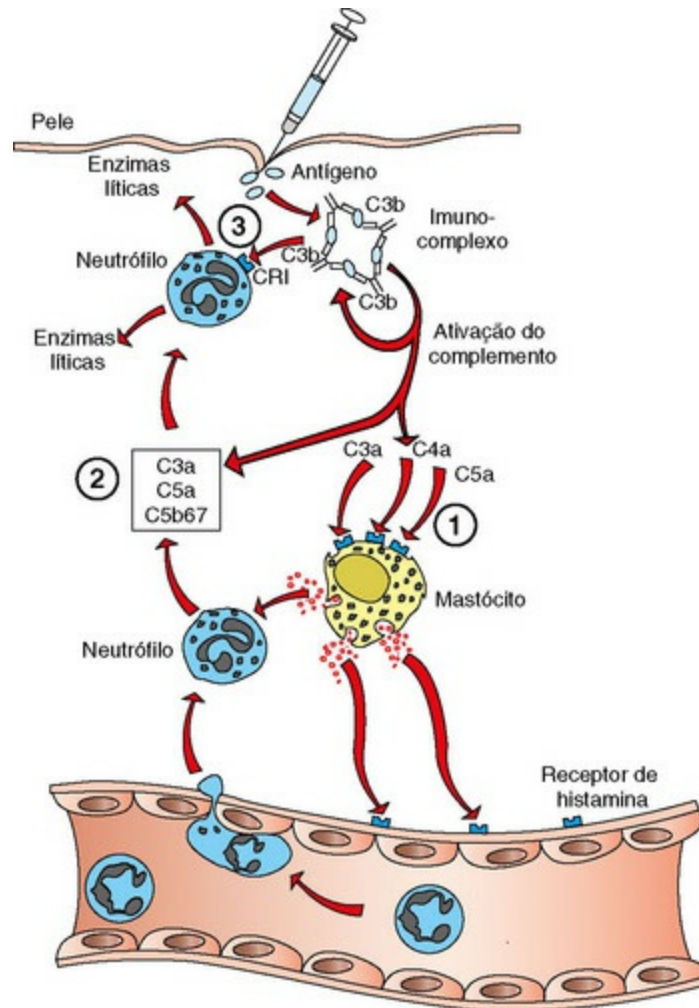



Fig. 5-19 Reação localizada de hipersensibilidade do tipo III (reação de Arthus) na derme. Complexos antígeno-anticorpo, formados no local de injeção, ativam o sistema complemento para formação dos componentes que ativam os mastócitos residentes (1) e atraem neutrófilos circulantes (2). Inflamação é o resultado de dano tecidual causado por mediadores e enzimas liberados a partir dos dois tipos de células (3). *CRI,* Receptor do complemento 1.

(Adaptado de Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: Kuby immunology, ed 4, New York, 2000, WH Freeman.)

Os complexos antígeno-anticorpo se formam como parte de uma resposta imune normal e geralmente facilitam a depuração do antígeno pelo sistema mononuclear fagocítico, sem resultar em reação de hipersensibilidade tipo III. Embora inúmeros fatores estejam envolvidos no desencadeamento na reação de hipersensibilidade tipo III, o fator mais importante é a relação entre resposta de anticorpos e a quantidade de antígenos. Quando há excesso de anticorpo em relação ao antígeno, os complexos antígeno-anticorpo formados são grandes e insolúveis e facilmente removidos pelo

sistema fagocitário. Quando o antígeno está presente em excessiva quantidade, os complexos antígeno-anticorpo formados são pequenos demais para possibilitar a localização nos tecidos ou a ativação do sistema complemento. Entretanto, quando o antígeno encontra-se em ligeiro excesso, esses pequenos complexos solúveis podem se localizar no tecido e ativar o sistema complemento. Quando esse tipo de complexo antígeno-anticorpo, pequeno e solúvel, é formado na circulação, seu acúmulo no tecido é essencialmente o resultado de processos anatômicos e fisiológicos e não apresenta nenhuma base imunológica. Finalmente, sugeriu-se que, em alguns casos, a hipersensibilidade por complexos imunes pode ser o resultado da derrota do sistema fagocitário normal. A deposição de complexos imunes pode ser localizada em um tecido ou pode ser generalizada se os complexos forem formados na circulação. Vasos sanguíneos, membrana sinovial, glomérulos e o plexo coroide são particularmente vulneráveis à deposição de complexos imunes. A concentração e o tamanho dos complexos determinam os locais de deposição.

As reações de tipo III podem se desenvolver a partir de respostas de anticorpos a antígenos endógenos ou exógenos e os imunocomplexos podem ser depositados em inúmeros tecidos (Tabela 5-6). Embora muitas doenças de espécies domésticas envolvam uma patogênese de hipersensibilidade tipo III, a maioria das doenças é o resultado de infecções persistentes, doenças autoimunes ou inalação de antígenos estranhos. Os organismos que resultam em infecção persistente são caracterizados por fraca resposta de anticorpos e a formação de complexos imunes. Inúmeras doenças autoimunes ou imunomediadas resultam no desenvolvimento de respostas humoral contra antígenos próprios ou antígenos que formam complexos com as proteínas próprias, e estes são capazes de dar origem a imunocomplexos ativadores de complemento. Os complexos imunes formados contra os antígenos ambientais comumente inalados podem levar ao desenvolvimento de alveolite alérgica. As reações de hipersensibilidade tipo III são mediadas pela formação de complexos antígeno-anticorpo, que resultam na ativação de complemento conduzindo a um influxo de neutrófilos e subsequente destruição celular ou tecidual. Os complexos antígeno-anticorpo podem ser formados na circulação e se alojar em tecidos ou ser formados diretamente nos tecidos. A lesão celular ou tecidual é amplamente determinada por propriedades anatômicas ou fisiológicas, e não por uma base imunológica. A patogênese de inúmeras doenças de animais domésticos tem como base uma hipersensibilidade do tipo III.

Tabela 5-6 Doenças com Hipersensibilidade Tipo III (Hipersensibilidade por Imunocomplexos) como Patogênese Primária

Doença	Antígeno Envolvido	Manifestações Clínico-patológicas
Lúpus eritematoso sistêmico	DNA, nucleoproteínas, outros	Glomerulonefrite, artrite, vasculite
Olho azul	Antígenos de adenovírus canino 1	Uveíte anterior
Anemia infecciosa em equinos	Antígenos virais	Anemia, trombocitopenia
Hipersensibilidade pós-estafilocócica	Antígenos de paredes celulares estafilocócicas	Dermatite
Vasculite cutânea	Antígenos bacterianos, antígenos virais, fármacos	Vasculite
Hipersensibilidade pós-estreptocócica (*Streptococcus equi* subsp. *equi*)	Proteína M	Púrpura hemorrágica, glomerulonefrite
Glomerulonefrite aguda	Antígenos bacterianos; Antígenos parasitas; antígenos virais; antígenos tumorais	Nefrite
Artrite reativa	Antígenos bacterianos	Artrite aguda
Reação de Arthus	Várias proteínas estranhas	Vasculite cutânea
Doença do soro	Várias proteínas (p. ex., soro estranho)	Artrite, vasculite, nefrite
Pneumonite por hipersensibilidade	Esporos de fungos, poeira	Alveolite, vasculite
COPD	Esporos de fungos, poeira	Bronquiolite
Doença aleutiana do vison	Antígenos virais	Glomerulonefrite, vasculite
Artrite reumatoide	IgG	Poliartrite erosiva

COPD, Doença pulmonar obstrutiva crônica; *IgG*, imunoglobulina G.

Hipersensibilidade Tipo III Localizada

As reações de hipersensibilidade tipo III localizada são bem exemplificadas pela reação de Arthus (Fig. 5-19). A administração parenteral de antígeno a um animal que tem anticorpo circulante específico para aquele antígeno resulta em resposta inflamatória aguda localizada. Os complexos ou são formados no tecido, no sítio de deposição do antígeno, ou estão localizados nos vasos sanguíneos, à medida que o antígeno e os anticorpos se difundem para a parede vascular. Precocemente, em

antígeno e os anticorpos se difundem para a parede vascular. Precocemente, em algumas horas, a reação é caracterizada pela marginação e emigração de neutrófilos para os vasos sanguíneos e em sentido contrário e, progressivamente, resulta em lesão tecidual e dano vascular. A quantidade dos complexos antígeno-anticorpo formados na parede do vaso determina a extensão da lesão tecidual. Pequenas quantidades de complexos podem resultar apenas em ligeira hiperemia e edema. Grandes quantidades de complexos podem resultar em necrose tecidual e vascular, como resultado da liberação dos grânulos dos neutrófilos. Em alguns casos, a lesão da parede pode ser grave o suficiente para causar trombose e lesão isquêmica localizada. A reação de Arthus é usada ainda hoje como modelo experimental da reação tipo III localizada. Estudos recentes, usando a reação de Arthus cutânea em camundongos deficientes em complemento, documentaram a necessidade de ativação do receptor Fc (FcR) para provocar uma resposta inflamatória e uma revisão da hipótese do mecanismo de inflamação mediada por complexos imunes. Os componentes do complemento, como C5a, são gerados como resultado da ativação de FcR. Por outro lado, o uso de camundongos deficientes em FcR e a reação de Arthus estabelecem a necessidade desse receptor porque apenas complexos imunes e C3 não são suficientes para desencadear uma resposta inflamatória e lesão tecidual.

Muitas doenças apresentam um curso clínico progressivo e, geralmente, as reações a imunocomplexos têm papel preponderante, ainda que elas não estejam envolvidas na resposta imune inicial. Existem exemplos clínicos limitados de doenças caracterizadas, principalmente, por reação de imunocomplexo localizada. Um exemplo drástico é o olho azul no cão, que é uma uveíte anterior que se desenvolve em pequena porcentagem de cães naturalmente infectados com o adenovírus canino tipo I ou vacinados contra ele. Outros órgãos comumente afetados pela doença do imunocomplexo localizada compreendem o pulmão e a pele. No pulmão, a exposição crônica das vias aéreas inferiores aos antígenos inalados pode resultar no desenvolvimento de anticorpos específicos para os antígenos, que formam complexos nas paredes alveolares. Essa forma de doença pulmonar alérgica é comumente referida como *pneumonite alérgica* (alveolite alérgica extrínseca). Os antígenos comuns incluem os organismos formadores de esporos (p. ex., alguns actinomicetos e fungos). As doenças alérgicas das vias aéreas inferiores resultam em hiperplasia do pneumócito tipo II, enfisema e fibrose, que são secundários à inflamação e lesão tecidual mediada por hipersensibilidade tipo III. A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) em cavalos pode ser causada, em parte, pela reação de tipo III localizada a organismos formadores de esporos ou poeira que resulta em bronquiolite (Cap. 9). Em cães, as infecções estafilocócicas da pele podem resultar no desenvolvimento de reação tipo I, III ou IV. Em casos de reação tipo III, a vasculite

Hipersensibilidade Tipo III Generalizada

Quando o antígeno está presente na circulação em concentrações apropriadas em relação às concentrações de anticorpos (como foi discutido previamente), o resultado é a formação de imunocomplexos capazes de gerar uma reação de hipersensibilidade do tipo III. A doença do soro é o protótipo da doença, cuja patogenia é a reação de hipersensibilidade tipo III. Os exemplos iniciais da doença foram resultado da administração de soro heterólogo, o qual leva à formação de imunocomplexos circulantes que se alojam primariamente nos vasos sanguíneos, glomérulos e articulações. O vaso sanguíneo, o glomérulo ou as articulações não são o alvo da resposta imunológica, em vez disso constituem "espectadores inocentes" porque a inflamação ocorreu como resultado da capacidade de ativação do complemento por parte dos complexos imunes que se depositaram no local.

A patogenia de uma doença sistêmica por imunocomplexo é compreensivelmente ilustrada em três fases como representado na Figura 5-20. A primeira fase, como discutido anteriormente, ocorre quando o hospedeiro desenvolve uma resposta de anticorpos a um antígeno de tal maneira que a relação antígeno-anticorpo é apropriada para a formação de complexos circulantes, pequenos e solúveis, que não são devidamente eliminados pelo sistema de macrófagos monócitos. Como a formação de complexo antígeno-anticorpo pode ser um componente normal da resposta imune, a presença de complexos imunes na circulação por si só não é suficiente para estabelecer o diagnóstico de doença por imunocomplexo. Na segunda fase, os complexos aderem às células ou aos tecidos que são especialmente sensíveis aos imunocomplexos circulantes. As propriedades bioquímicas dos complexos antígeno-anticorpo (p. ex., quantidade e tamanho totais, carga elétrica etc.) e as características fisiológicas e anatômicas de algumas células e tecidos são responsáveis por sua suscetibilidade única para deposição de complexos imunes. Outros fatores também podem contribuir para a formação ou deposição de complexos imunes em certos tecidos. Como exemplo, na artrite reumatoide, comprovou-se que os linfócitos nas articulações podem produzir uma molécula alterada de IgG que estimula a produção de fator reumatoide (anti-IgG). Os complexos são depositados na parede dos vasos e no tecido extravascular, como resultado do aumento da permeabilidade vascular causada pelas anafilatoxinas e aminas vasoativas liberadas de neutrófilos, ativados pela ligação do complexo antígeno-anticorpo ao complemento e receptores Fc em sua superfície. O resultado é a fase três: a ativação do sistema complemento e o desenvolvimento de uma reação inflamatória centrada na vasculatura. Os neutrófilos e macrófagos são ativados de forma similar pelos FcR e produzem inúmeras citocinas inflamatórias que atraem e ativam células inflamatórias

inúmeras citocinas inflamatórias que atraem e ativam células inflamatórias adicionais. As células inflamatórias e mediadores foram amplamente discutidas no Capítulo 3. Os imunocomplexos que se localizam nos vasos, glomérulos ou articulações resultam em vasculite, glomerulonefrite e artrite, respectivamente. O dano aos vasos também resulta em uma lesão à íntima e exposição de colágeno, que inicia a formação de microtrombos pela ativação da cascata de coagulação e das plaquetas.

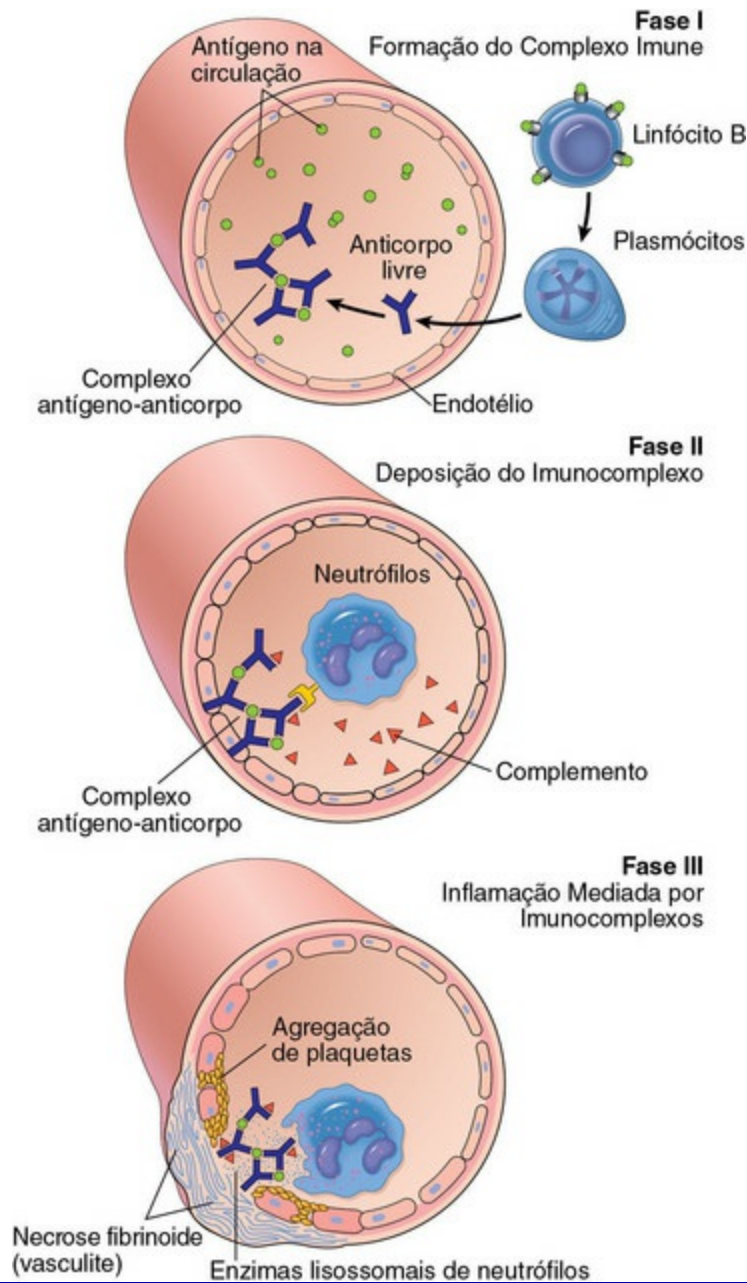



Fig. 5-20 Representação esquemática das três fases da reação de hipersensibilidade tipo III sistêmica.

A primeira fase resulta na formação de complexo imune. Na segunda fase, os complexos antígeno-anticorpo alojam-se na parede dos vasos e ativam as células inflamatórias. O resultado final, a terceira fase, é o desenvolvimento de danos teciduais e uma resposta inflamatória.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009,

Os dois principais tipos de células envolvidos numa reação de hipersensibilidade de tipo III são os neutrófilos e macrófagos que contêm FcR (Fig. 5-21). A ativação do complemento resulta na elaboração de fatores (principalmente C5a) que são quimiotáticos e atraem neutrófilos e macrófagos ao local. Essas células são ativadas e produzem inúmeras citocinas pró-inflamatórias. Na fase inicial da resposta, essas células liberam aminas vasoativas que causam aumento da permeabilidade vascular, permitindo a deposição dos complexos imunes na parede do vaso. Muitas dessas células fagocíticas são também estimuladas a liberar suas enzimas proteolíticas e radicais livres tóxicos e, assim, esses processos resultam em lesão vascular e tecidual. As plaquetas também contribuem para o desenvolvimento da reação inflamatória, por meio da liberação de aminas vasoativas e outros constituintes pró-inflamatórios.

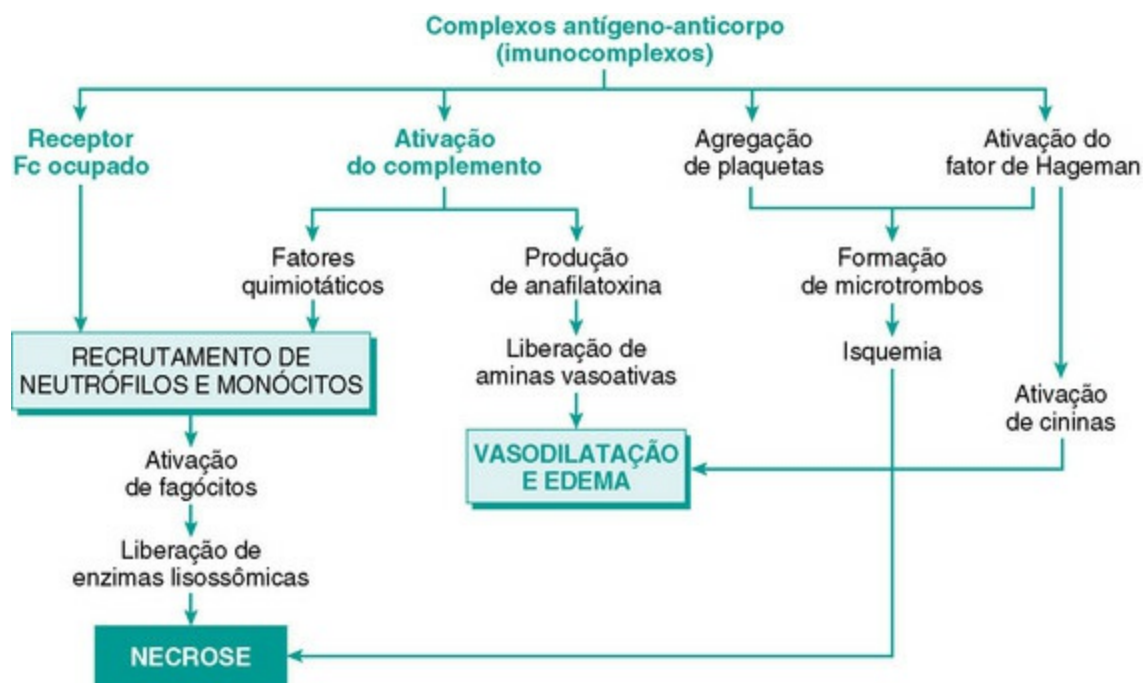



Fig. 5-21 Patogênese das reações de hipersensibilidade de tipo III e consequências morfológicas. Local ou sistemicamente, os complexos imunes (ou imunocomplexos) depositados resultam no dano tecidual e na inflamação pela ativação do sistema complemento através da ativação de neutrófilos e macrófagos por meio de seus receptores Fc. A ativação de um componente do sistema de coagulação também contribui para o dano tecidual.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

As doenças associadas a reações de hipersensibilidade do tipo III estão mais comumente associadas à exposição única a uma grande quantidade de antígeno (p. ex., administração de soro heterólogo ou de uma resposta imunológica a infecções sistêmicas) ou de exposição contínua a pequenas quantidades de antígenos, como nos casos de doenças autoimunes (p. ex., artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico). Em qualquer uma dessas circunstâncias, o desenvolvimento da

sistêmico). Em qualquer uma dessas circunstâncias, o desenvolvimento da hipersensibilidade do tipo III é dependente de o antígeno estar em excesso em relação ao anticorpo.

Hipersensibilidade Tipo IV (Hipersensibilidade do Tipo Retardado)

A hipersensibilidade tipo IV é também conhecida como *hipersensibilidade mediada pelas células* porque ela é o resultado da interação dos linfócitos T e o antígeno específico ao qual eles foram sensibilizados. A resposta imune resultante é mediada pela citotoxicidade direta pelos linfócitos T $CD8^+$ ou pela liberação de citocinas solúveis dos linfócitos $CD4^+$, os quais atuam por meio de células mediadoras (particularmente macrófagos) para produzir reações inflamatórias crônicas (Fig. 5-22). Como essas respostas são dependentes de linfócitos T sensibilizados e requerem de 24 a 48 horas para se desenvolver, elas são também designadas como *hipersensibilidade do tipo retardado* (DTH). Diferentemente das reações tipos I, II e III, a hipersensibilidade do tipo IV não é dependente de anticorpo. Discutiremos inicialmente a resposta mediada primariamente por linfócitos $CD4^+$ ativados. O protótipo de reação é a resposta tuberculínica localizada. Seguindo-se a exposição intradérmica de tuberculina, um derivado proteico purificado (PPD) do bacilo da tuberculose, um hospedeiro previamente sensibilizado desenvolverá reação do tipo IV no local da inoculação entre 24 e 72 horas. Os antígenos intradérmicos são fagocitados e processados pelas células dendríticas de Langerhans, que apresentam os peptídeos antigênicos aos linfócitos $CD4^+$ específicos do antígeno, que são ativados para produzir e secretar citocinas que atraem e ativam outras células inflamatórias. Macroscopicamente, o local aparece como um nódulo edemaciado, firme. Microscopicamente, o nódulo é composto de edema intersticial e um infiltrado mononuclear que está centralizado, especialmente, nos vasos sanguíneos. Precocemente (<12 horas), o infiltrado é principalmente neutrofílico, o qual é substituído massivamente por macrófagos e linfócitos (>12 horas). A resposta DTH é geralmente mínima e de curta duração porque a concentração de PPD injetado é pequena e degradada rapidamente. Reação DTH semelhante pode ser usada para investigar exposição prévia a numerosos organismos intracelulares.

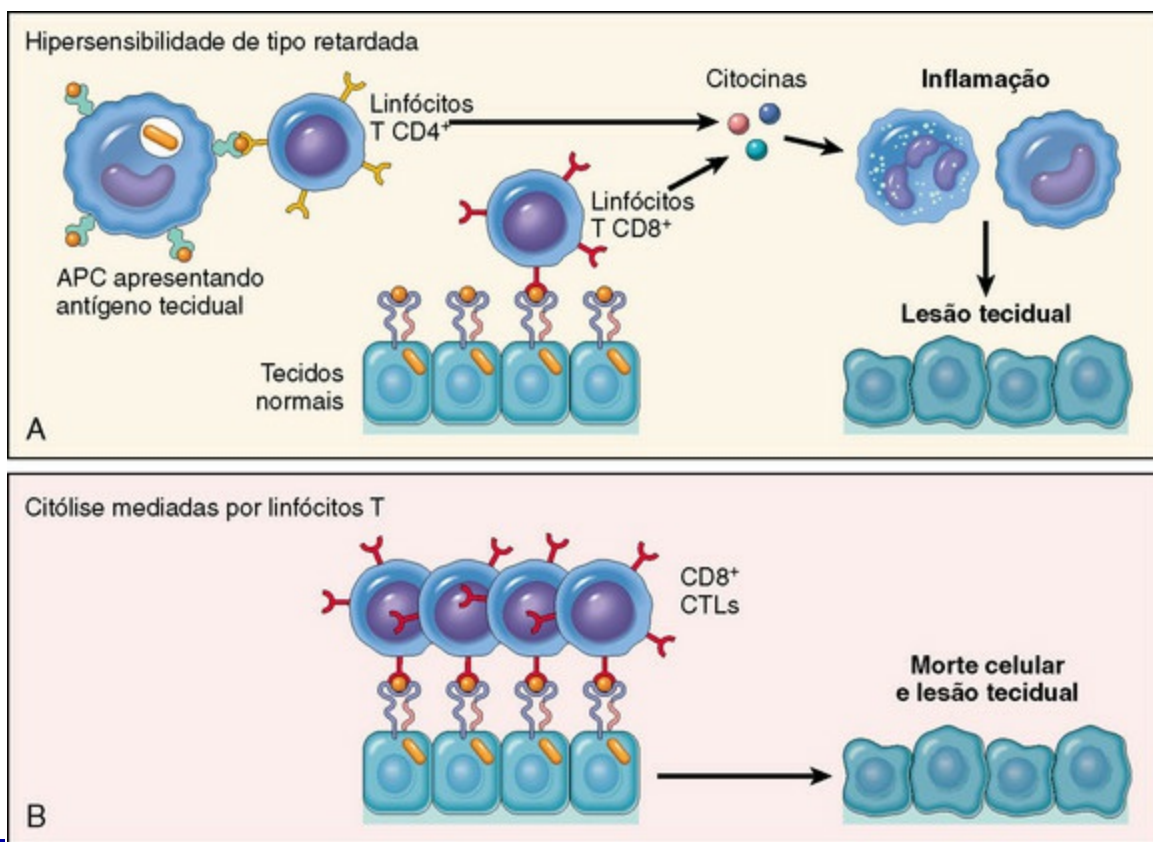



Fig. 5-22 Os dois mecanismos principais de linfócitos T que causam a reação de hipersensibilidade tipo IV.

A, Os linfócitos T CD4+ (e, ocasionalmente, os linfócitos CD8+) são ativados por antígenos, produzem citocinas que atraem outros tipos de células e promovem uma resposta inflamatória. **B,** Os linfócitos T CD8+ (linfócitos T citotóxicos *[CTLs])* também são ativados por antígenos e podem causar inflamação pela destruição de células-alvo e dos tecidos. *APC,* Célula apresentadora de antígeno.

*(**A** e **B** de Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)*

Adicionalmente à resposta tuberculínica, a hipersensibilidade tipo IV é a patogenia subjacente para a hipersensibilidade de contato alérgica e respostas inflamatórias granulomatosas. Como foi mencionado em relação às outras reações de hipersensibilidade, os componentes de reação de hipersensibilidade tipo IV podem ser considerados benéficos (imunidade protetora), quando ocorrem como resposta apropriada a organismos intracelulares ou podem ser considerados prejudiciais (hipersensibilidade), por exemplo, quando ocorrem como resposta inapropriada a substâncias ou químicos exógenos que formam complexos com proteínas, como nos casos de hipersensibilidade de contato alérgica.

Na reação à tuberculina, a quantidade de antígeno limita a extensão da resposta inflamatória e a resolução da inflamação geralmente ocorre entre cinco e sete dias. Isso contrasta com as infecções crônicas persistentes com organismos intracelulares ou antígenos intracelulares pouco degradados (Tabela 5-7) que resultam em um tipo

específico de resposta inflamatória crônica chamada *inflamação granulomatosa.* As reações DTH frequentemente ocorrem em resposta a organismos intracelulares e causam lesão tecidual extensa. As doenças são caracterizadas por inflamação granulomatosa. Nesse tipo de resposta, o hospedeiro é incapaz de destruir ou eliminar o micro-organismo, resultando na permanência do antígeno. Comparada com a reação à tuberculina, o tipo de infiltrado inflamatório é diferente. Como discutido no Capítulo 3, a inflamação granulomatosa significa que o infiltrado inflamatório possui atributos específicos, notadamente a presença de macrófagos morfologicamente transformados em células semelhantes às células epiteliais comumente denominadas *macrófagos epitelioides* (Figs. 5-23 e 5-24). Concomitantemente, há a presença de várias células gigantes multinucleadas que representam os macrófagos fusionados. Inúmeras proteínas de superfície relacionadas à fusão monócito-macrófago foram identificadas e incluem receptores para manose e integrina β_1 substrato de proteína tirosina fosfatase do tipo 1 com domínio de homologia Src do tipo 2 (SHPS-1), e o ligante de quimiocinas quimiotáticas do tipo 2. Os linfócitos podem também representar um componente significativo do infiltrado inflamatório. Geralmente, os linfócitos $CD4^+$ são esparsos entre os macrófagos, e os linfócitos $CD8^+$ são localizados na periferia. À medida que as lesões evoluem, elas se tornam organizadas em nódulos comumente denominados *granulomas* (Fig. 5-23, *A)*. Dependendo do antígeno incitante, pode também haver proporções variáveis de necrose (geralmente como centro necrótico), calcificação de tecido necrosado e formação de cápsula fibrosa periférica. Esses aspectos são o resultado das enzimas líticas liberadas dos macrófagos ativados. Granulomas sem características imunológicas podem ocorrer em casos de granuloma do tipo corpo estranho, que normalmente contêm menos linfócitos. Em qualquer um dos casos, o organismo está tentando limitar a disseminação ou aprisionar o antígeno incitante.

Tabela 5-7 Doenças com Hipersensibilidade Tipo IV (Hipersensibilidade Retardada) como Patogênese Primária

Doença	**Especificidade de Linfócitos T Patogênicos**	**Manifestações Clínico-patológicas**
Tuberculose	Antígenos de micobactérias *spp*.	Formação de granuloma
Dermatite alérgica de contato	Haptenos	Dermatite perivascular
Artrite reumatoide	Antígeno desconhecido na articulação sinuvial (colágeno do tipo II ?); papel de anticorpos e hipersensibilidade do	Artrite crônica com inflamação, destruição de cartilagem e ossos

	tipo III?	articulares
Doença de Johne	Antígenos da paratuberculose por micobactérias	Enterite granulomatosa
Rejeição do transplante alogênico	Moléculas de MHC	Inflamação de tecido de enxerto
Uveíte recorrente em equinos	Desconhecidos	Uveíte

MHC, Complexo de histocompatibilidade principal.

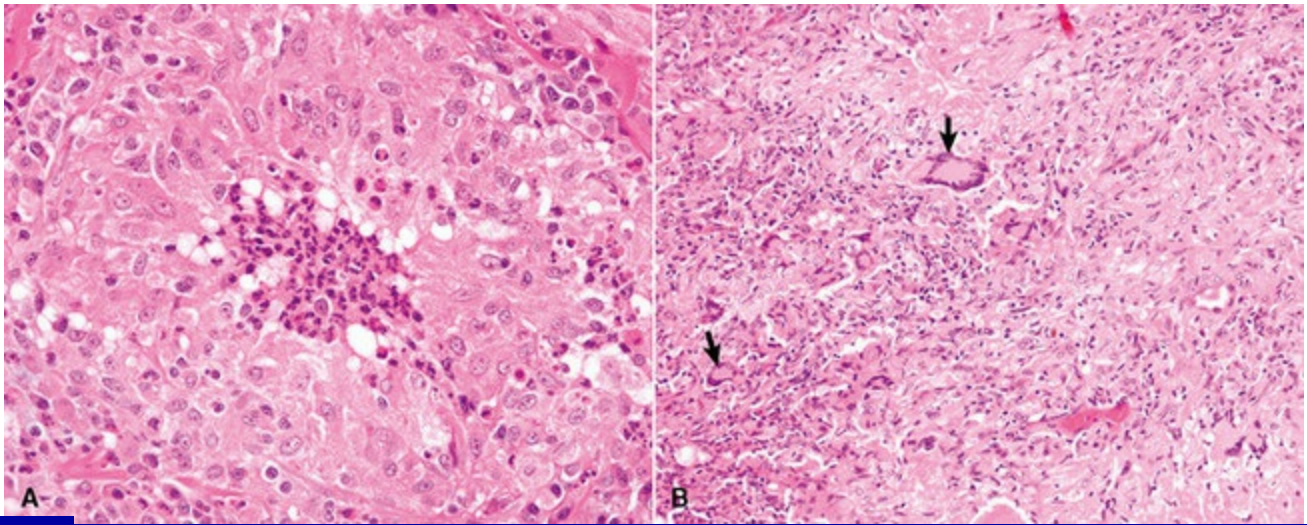



Fig. 5-23 Inflamação granulomatosa associada a infecções crônicas.

A, Blastomicose, pele, cão. Observe que o granuloma é composto por camadas de macrófagos epiteloides e a área central de neutrófilos. Coloração H&E **B,** Micobacteriose, pulmão, gazela. Numerosos macrófagos epitelioides e células gigantes de Langhans multinucleadas *(setas)* constituem o tecido granulomatoso que substituiu o parênquima normal do pulmão. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. P.W. Snyder, Escola de Medicina Veterinária, Purdue University.)*

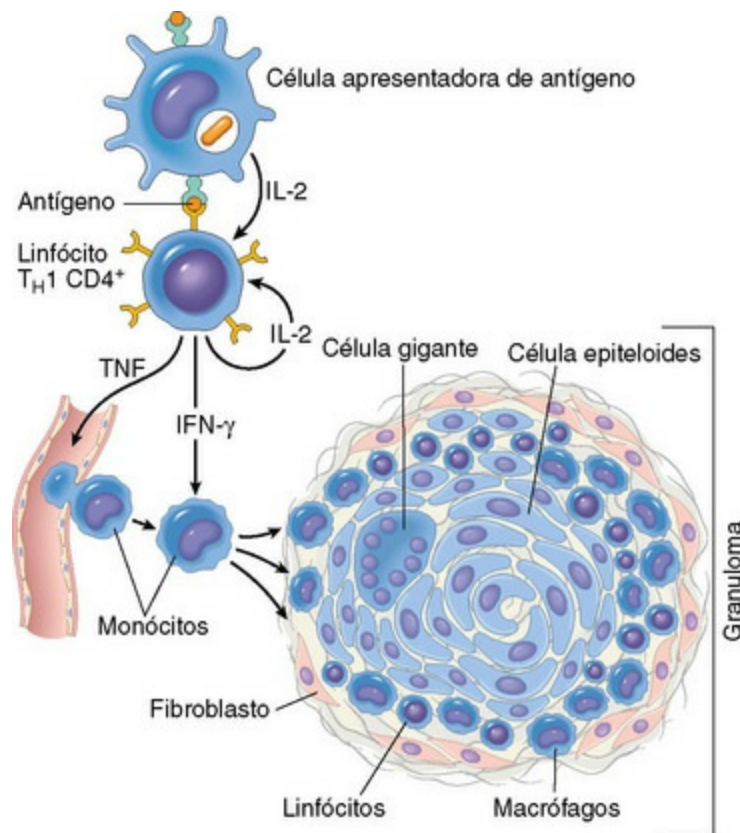



Fig. 5-24 Representação esquemática da formação de granuloma em uma reação de hipersensibilidade de tipo IV.

Um linfócito T_H1 sintetiza citocinas em resposta à produção de interleucina-12 e à apresentação de antígeno por uma célula apresentadora de antígeno. As citocinas ativam linfócitos T_H1 adicionais (IL-2) e as células monócitos- macrófagos *(IFN-γ)* e promovem uma resposta inflamatória sistêmica e localizada (fator de necrose tumoral,TNF-α). À medida que a resposta se desenvolve, os macrófagos se fundem para formar células gigantes multinucleadas, e os fibroblastos são estimulados para sintetizar o colágeno, resultando na formação de um granuloma. *IL,* interleucina; *IFN-γ,* interferon; *TNF-α,* fator de necrose tumoral-α.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

A reação de hipersensibilidade tipo IV é específica do ponto de vista imunológico e, como todas as reações de hipersensibilidade, envolve uma fase de sensibilização e uma fase efetora. A fase de sensibilização ocorre com a exposição inicial ao antígeno e resulta no desenvolvimento de linfócitos T de memória específicos para o antígeno. Estes linfócitos $CD4^+$ reconhecem os peptídeos apresentados no contexto das moléculas de classe II na superfície das células apresentadoras de antígeno. Nesse contexto, os linfócitos T $CD4^+$ ainda não sensibilizados se desenvolvem em linfócitos T_H1 funcionais. Esses linfócitos T_H1 são, algumas vezes, denominados linfócitos T_{DTH}. Uma vez que o hospedeiro foi sensibilizado, uma exposição prolongada ou uma exposição repetida ao antígeno resulta no desenvolvimento da fase efetora. A fase efetora pode ocorrer como resposta citotóxica mediada por linfócitos $CD8^+$ ou, mais comumente, como uma resposta T_H1 pela elaboração de citocinas pelos linfócitos

$CD4^+$ (Fig. 5-24). As citocinas T_H1 (mais significativamente, IL-2, IL-3, IFN-γ e TNF-β) e quimiocinas (IL-8, fator quimiotático e ativador dos macrófagos, e fator de inibição do macrófago) aumentam a função produtora de citocinas dos linfócitos T (de modo autócrino e parácrino) e atraem e ativam os macrófagos. IL-2 induz a proliferação e sobrevivência de longo termo dos linfócitos T. IL-3 sustenta o crescimento e a diferenciação dos linfócitos T_H1 e das células NK. IFN-γ, o mediador central da hipersensibilidade tipo IV, ativa os macrófagos não somente pelo aumento de sua atividade fagocitária e mecanismos de morte, mas também por aumentar sua habilidade em apresentar antígenos ao induzir maior expressão das moléculas de MHC classe II. Os macrófagos ativados e as células dendríticas produzem IL-12, que também facilita o desenvolvimento de linfócitos T_H1. Os macrófagos ativados também produzem IL-1 e TNF-α e ambos atuam localmente para aumentar a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, o que facilita o extravasamento de células inflamatórias adicionais. A produção de citocinas e quimiocinas pelos linfócitos $CD4^+$ T_H1 influencia a função dos macrófagos e medeia a produção de citocinas que influenciam os linfócitos $CD4^+$, resultando em resposta que potencialmente vai de uma resposta protetora benéfica (imunidade) a uma resposta prejudicial que resulta no dano tecidual (hipersensibilidade).

A resposta protetora benéfica da hipersensibilidade mediada pelo linfócito T não está limitada a organismos intracelulares. Ela pode ser também um componente primário da rejeição de transplante e imunidade ao câncer. Existem outras respostas prejudiciais mediadas por linfócitos T que resultam em doença. Um exemplo é a hipersensibilidade de contato alérgica. Na hipersensibilidade de contato alérgica, o antígeno é geralmente pequeno demais para provocar uma resposta imunológica. Esses antígenos necessitam formar complexos com outras proteínas maiores, para se tornarem antigênicos, e são especificamente designados como *haptenos* ou geralmente chamados de *antígenos de contato* (Quadro 5-1). A hipersensibilidade de contato alérgica também é dependente do processamento e apresentação do antígeno pelas células de Langerhans para os linfócitos $CD4^+$ nos linfonodos regionais. No caso da dermatite de contato alérgica, o queratinócito pode também participar por meio da produção de inúmeras citocinas que ativam as células de Langerhans, mastócitos e outras células inflamatórias. Na fase de sensibilização, o complexo hapteno-proteína é fagocitado pelas células de Langerhans, que migram para os linfonodos regionais. Na região paracortical do linfonodo (área dos linfócitos T), elas apresentam os componentes antigênicos para os linfócitos $CD4^+$. O hospedeiro desenvolve uma população de células de memória e é então sensibilizado para o antígeno. Em um hospedeiro sensibilizado, a exposição contínua ao antígeno resulta na resposta da

fase efetora, vista como formação de vesícula epidérmica com infiltrado dérmico e epidérmico de células inflamatórias mononucleares. O resultado é a lesão tecidual que é desproporcional a qualquer efeito benéfico da resposta imunológica.

Quadro 5-1 Patógenos e Antígenos de Contato Comumente Associados a Reações de Hipersensibilidade do Tipo IV em Animais Domésticos

Fontes de antígenos

Agentes Infecciosos

Bactérias

- Tuberculose por micobactérias
- Mycobacterium bovis
- Paratuberculose por Mycobacterium avium ssp.
- Mycobacterium avium ssp.
- Listeria monocytogenes
- Yersinia spp.

Vírus

- Vírus da coriomeningite linfocítica

Fungos

- Blastomyces dermatitidis
- Histoplasma capsulatum
- Cryptococcus neoformans

Protozoários

- Toxoplasma gondii
- Leishmania spp.

Antígenos de Contato (Haptenos)

Componentes de inseticidas em:

- Coleiras antipulgas
- "Sprays"
- Imersões

Componentes químicos de plásticos, couro, metais e corantes
Componentes de xampus

Medicamentos aplicados topicamente
Pólen
Plantas de interiores

Tecidos e Células para Transplante Alogênico

Moléculas de MHC

Células Neoplásicas

Antígenos associados a tumor

Antígenos específicos de tumores
MHC, Complexo de histocompatibilidade principal.

Finalmente, como mencionado anteriormente, outra forma de DTH pode ocorrer, mediada por citotoxicidade direta pelos linfócitos T $CD8^+$. Essa resposta é mais comumente associada a infecções virais. Os linfócitos T $CD8^+$, que têm TCRs específicos de antígenos virais, matam as células-alvo que expressam o antígeno. Essas células são comumente designadas como CTL (T_c). A expressão de proteínas virais na superfície de uma célula infectada em associação a moléculas MHC de classe I serve como sinal de reconhecimento para o complexo de membrana TCR-CD3. Após o reconhecimento do antígeno pelo CTL (T_c), existe um aumento da expressão das moléculas de adesão nos CTL (T_c) e nas células-alvo, resultando em uma conjugação do CTL (T_c) com a célula-alvo. Isso estimula a ativação de uma via de sinalização que resulta na morte da célula-alvo por apoptose. Os dois principais mecanismos da apoptose mediada pelo CTL (T_c) são (1) o direcionamento das proteínas citotóxicas e (2) a interação do Fas-ligante da membrana no CTL (T_c), com o receptor Fas na célula-alvo. Ambos dependem da ativação de caspases. Perforinas e granzimas são proteínas citotóxicas pré-formadas contidas nos grânulos citoplasmáticos do CTL (T_c). A perforina, liberada entre o conjugado CTL (T_c) e a célula-alvo, é polimerizada na presença de Ca^{2+} e forma poros na membrana plasmática da célula-alvo, não somente causando lise, mas também permitindo a distribuição de granzimas. As granzimas ativam a caspase, normalmente presente na forma de proenzima inativa, o que em última instância resulta na morte da célula por apoptose. A ligação cruzada de Fas pelo seu ligante – Fas-ligante aderido à membrana – resulta na ativação da via extrínseca (iniciada pelo receptor de morte) de apoptose, a qual é abordada mais detalhadamente no Capítulo 1.

Doenças relacionadas a citocinas

Inúmeras doenças são caracterizadas por severas rupturas ou excessiva produção ou subprodução de citocinas ou receptores de citocinas. Um dos exemplos mais ilustrativos é a excessiva produção de citocinas durante septicemia bacteriana e choque. A patogenia básica envolve infecção por bactérias Gram-negativas, produtoras de endotoxina, que estimulam os macrófagos a produzir IL-1 e TNF-α. Altas concentrações dessas duas citocinas na circulação causam choque séptico (Caps. 2 e 3). Inúmeros patógenos microbianos também produzem toxinas ou outras moléculas de antígenos que são referidos como *superantígenos*. Os superantígenos se ligam às moléculas MHC classe II e a domínios V_β do TCR. Essa ligação se dá fora do sítio de ligação do antígeno normal e ativa todos os linfócitos T que expressem os mesmos domínios V_β, independentemente de suas especificidades antigênicas (Fig. 5-25). O resultado é a ativação de numerosos linfócitos T (entre 5% e 20% *versus* uma resposta normal de $<$0,01%) e a elaboração de citocinas. Os superantígenos são classificados como exógenos ou endógenos. Os superantígenos exógenos são produzidos por bactérias e incluem algumas enterotoxinas, toxinas de esfoliação e toxinas da síndrome de choque tóxico (TSST-1). Superantígenos endógenos são moléculas específicas da membrana celular, produzidas durante infecção viral das células. Os mais bem caracterizados são os estimulantes menores (MLs, *minor lymphocyte stimulating*) de linfócitos associados a infecções virais pelo vírus do tumor mamário do camundongos. De forma semelhante ao choque séptico bacteriano, as concentrações séricas aumentadas de IL-1 e TNF-α causam resposta sistêmica, como febre, coagulação intravascular disseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) e choque.

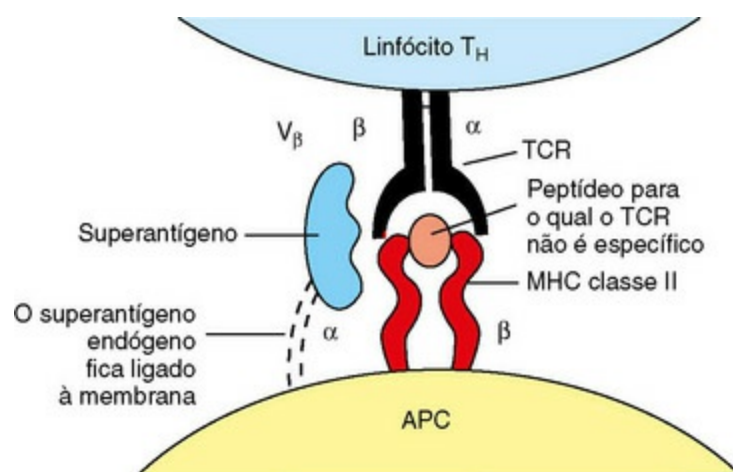



Fig. 5-25 Superantígenos.

Representação esquemática de superantígenos que se ligam ao domínio V β do receptor de linfócito T *(TCR)* e à cadeia α da molécula do complexo de histocompatibilidade principal *(MHC)* de classe II e ativam grandes números de linfócitos T independentemente da sua especificidade antigênica. *APC,* Célula de apresentação de antígeno.

(Adaptado de Goldsby RA, Kindt TJ, Osborne BA: Kuby immunology, ed 4, New York, 2000, WH Freeman.)

Rejeição do transplante

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 5-2, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Doença autoimune

A autoimunidade é, por definição, uma resposta imune específica para os antígenos próprios. A autoimunidade reflete uma perda da tolerância imunológica para os tecidos próprios ou antígenos celulares e é caracterizada pela atividade anormal ou excessiva das células efetoras imunes autorreativas. A autoimunidade pode ser específica de um órgão, localizada ou sistêmica. A autoimunidade pode ser mediada por autoanticorpos ou pelos linfócitos T autorreativos. A etiologia de muitas doenças autoimunes permanece obscura, uma vez que, geralmente, são multifatoriais e têm um componente genético e outro ambiental. Os critérios para diagnóstico de uma doença autoimune podem incluir: (1) prova direta, como o fato de que a doença pode ser transferida por meio de células ou autoanticorpos; (2) prova indireta, identificando-se o antígeno, isolando o antígeno homólogo em um modelo animal e reproduzindo a doença através da administração do antígeno; (3) isolando os anticorpos ou linfócitos T autorreativos; e (4) evidência circunstancial, como ocorrência familiar, infiltrado linfocítico, associações de MHC e melhora clínica com terapia imunossupressora. A complexidade das doenças autoimunes é também confirmada pelo fato de que linfócitos T e anticorpos autorreativos não patológicos podem ser encontrados em indivíduos normais. A maioria das doenças autoimunes tem tendência a ser caracterizada por períodos cíclicos, alternando entre doença clínica e convalescença, maior suscetibilidade do sexo feminino e predisposição a múltiplos fenômenos autoimunes, como nos casos de distúrbios mistos do tecido conjuntivo.

Como ocorre a perda da autotolerância? Para compreender os mecanismos relacionados à perda da autotolerância, é necessário entender inicialmente os conceitos básicos da manutenção da tolerância imunológica aos antígenos próprios.

Tolerância Imunológica

Quando exposto a um antígeno, o sistema imune pode ser responsivo e desenvolver uma resposta imune ou pode ser não responsivo e desenvolver um estado de

tolerância. Em qualquer uma das situações, responsiva ou não responsiva, a reação é imunologicamente específica e necessita ser cuidadosamente regulada, uma vez que uma resposta a um antígeno próprio ou uma ausência de resposta a um patógeno pode ser igualmente prejudicial. A tolerância imunológica é um processo fisiológico ativo e não é simplesmente a ausência de uma resposta imune. A tolerância imunológica é definida como uma falha do sistema imune em responder a um antígeno específico, após prévia exposição àquele antígeno. Ela é uma ausência de resposta funcional mais do que a falta de qualquer resposta. O desenvolvimento de autoimunidade pode ser simplesmente descrito como uma quebra do mecanismo pelo qual a autotolerância é mantida.

A tolerância é mantida por inúmeros mecanismos, incluindo deleção, anergia e supressão. A deleção, ou autotolerância, é o processo de eliminação dos clones de linfócitos autorreativos. Para os linfócitos T, a autotolerância ocorre como um processo de desenvolvimento de linfócitos imaturos no timo, denominado *tolerância central,* e como um componente das células efetoras maduras após exposição aos antígenos nos tecidos periféricos, conhecido como *tolerância periférica* (Fig. 5-26). Embora os linfócitos B imaturos sofram um processo de seleção na medula óssea, independentemente do antígeno, isso não é referido como tolerância central. Nem todos os linfócitos B e T autorreativos são eliminados durante o seu desenvolvimento. Entretanto, existem mecanismos de anergia e supressão que previnem a ativação de linfócitos T ou B fora do timo e da medula óssea.

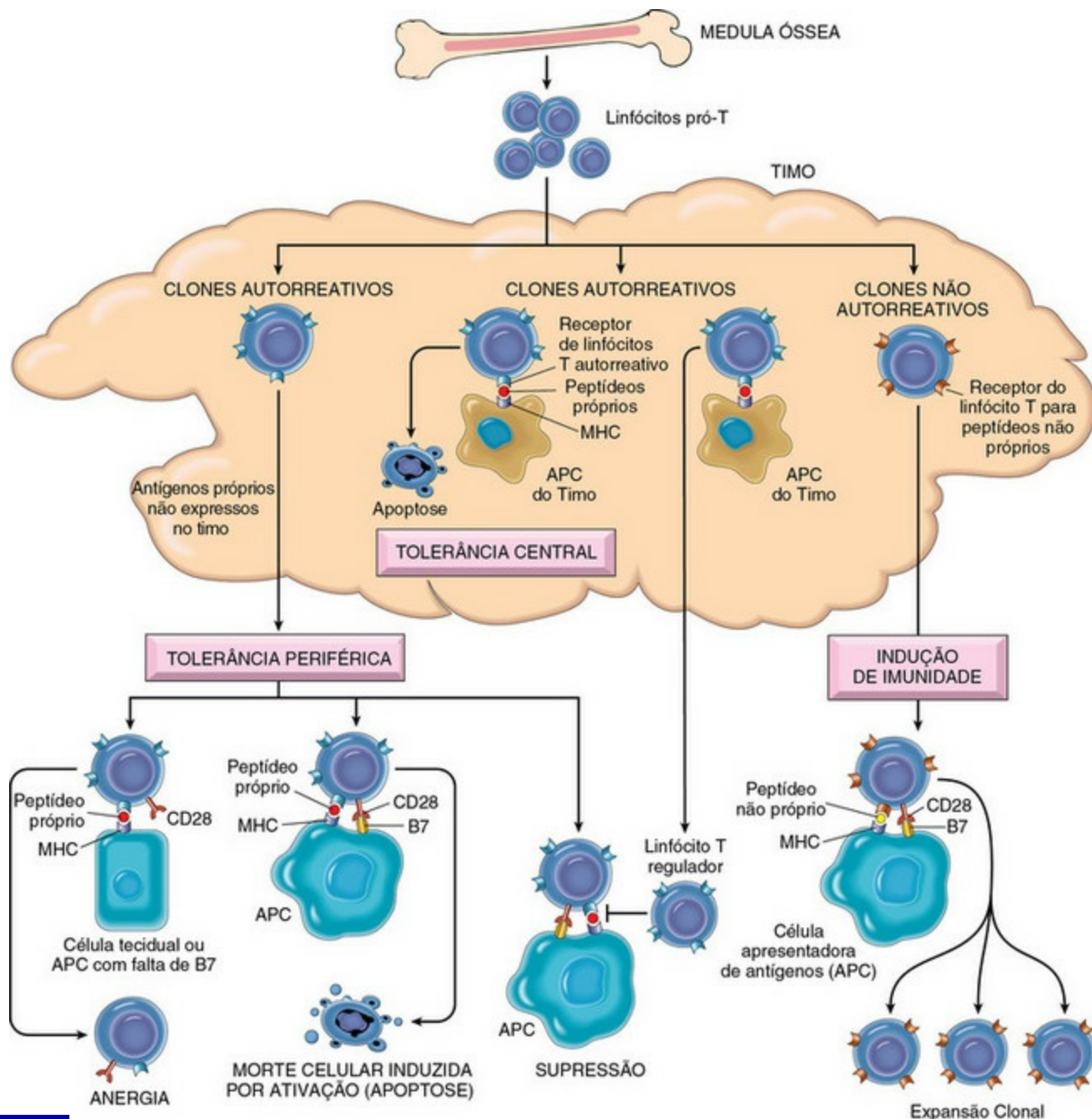



Fig. 5-26 Tolerância central e periférica.

Ilustração esquemática dos mecanismos de tolerância central e periférica de linfócitos T. *APC,* Célula apresentadora de antígenos; *FasL,* ligante-Fas; *MHC,* complexo de histocompatibilidade principal.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Tolerância Central

A tolerância central ocorre durante o desenvolvimento dos linfócitos T no timo, onde os clones de linfócitos T autorreativos são eliminados. A tolerância central tem sido extensivamente estudada no timo (Fig. 5-26), onde os linfócitos T em desenvolvimento sofrem dois processos de seleção, que são essenciais para o seu desenvolvimento em células efetoras maduras e se baseiam na habilidade de

desenvolver linfócitos para reconhecerem os peptídeos próprios em associação com as moléculas MHC. A seleção positiva é a expansão clonal dessas células capazes de reconhecer os MHC próprios. A seleção negativa é a eliminação dessas células que expressam TCR capazes de reconhecer os antígenos próprios associados às moléculas MHC. Os linfócitos T e B em desenvolvimento que expressam alta avidez por receptores para os antígenos próprios são eliminados para impedir seu desenvolvimento adicional, resultando dessa forma em uma população de células efetoras sem a presença de células autorreativas. Os linfócitos autorreativos são eliminados por um mecanismo de apoptose. Para os linfócitos T, é a interação de um linfócito e uma célula apresentadora de antígeno que desencadeia o processo de deleção clonal dos linfócitos T autorreativos. Esse processo de eliminação clonal envolve uma via de apoptose mediada pelo Fas-Fas-ligante. A sinalização molecular exata que inicia esse mecanismo de apoptose permanece obscura. A expressão de antígenos periféricos no timo é considerada como sendo parcialmente mediada por uma proteína denominada AIRE *(autoimmune regulator)*, que é considerada essencial para a deleção dos linfócitos T autorreativos imaturos. A seleção negativa para os linfócitos B em desenvolvimento também ocorre por meio de um processo de eliminação clonal, envolvendo uma via de apoptose para aquelas células que possuem estimulação "excessiva" de suas moléculas receptoras de antígenos durante o desenvolvimento. Embora os mecanismos reguladores da tolerância durante o desenvolvimento dos linfócitos sejam bastante eficazes na identificação e eliminação dos linfócitos T e B autorreativos, não são perfeitos, já que linfócitos autorreativos podem ser identificados em indivíduos normais. Finalmente, o desenvolvimento da tolerância central requer exposição ao antígeno durante o desenvolvimento dos linfócitos, e muitos dos autoantígenos não estão presentes no timo ou na medula óssea. Esses autoantígenos são comumente referidos como antígenos sequestrados porque não são vistos pelos linfócitos em desenvolvimento. Alguns dos antígenos teciduais que se encontram nessa classe de antígenos incluem a proteína mielínica, as proteínas da lente e o esperma, para mencionar apenas alguns. Esses antígenos podem ser liberados como resultado de infecção ou de trauma, resultando em resposta imune pelos linfócitos autorreativos contra mielina, lente e esperma, respectivamente.

Como o desenvolvimento de linfócitos autorreativos pode escapar dos mecanismos de tolerância central, o sistema imune desenvolveu mecanismos de tolerância periférica para evitar que essas células se tornem ativadas e se desenvolvam em células efetoras, capazes de causar autoimunidade.

Tolerância Periférica

Na tolerância periférica, os linfócitos T autorreativos que não são eliminados, como resultado do processo de seleção negativa no timo, têm potencial de causar lesão tecidual quando deixam o timo e entram nos tecidos periféricos (Fig. 5-26). No tecido periférico, existem mecanismos para prevenir a ativação desses linfócitos autorreativos e isso ocorre como consequência da resposta imune normal ao antígeno e envolve a mesma sinalização necessária para a ativação dos linfócitos durante uma resposta imune. A regulação da ativação celular ocorre, principalmente, por três mecanismos que, a seguir, serão brevemente discutidos.

Anergia

A anergia é a inativação funcional dos linfócitos que encontram o antígeno. Como discutido previamente, dois sinais são necessários para a ativação dos linfócitos T que ainda não foram sensibilizados pelas células apresentadoras de antígenos. O primeiro é gerado pela interação do antígeno peptídico, em associação às moléculas MHC na superfície das células apresentadoras de antígenos no complexo TCR-CD3, e o segundo é gerado pela presença de moléculas coestimulatórias. As moléculas coestimulatórias são essenciais para a ativação dos linfócitos T não sensibilizados e envolvem a interação entre as moléculas (CD28) dos linfócitos T e seus ligantes (B7-1 e B7-2) nas células apresentadoras de antígenos. A interação de CD28 com B7 resulta na ativação do linfócito T e em sua sobrevivência. Entretanto, se uma célula apresentadora de antígeno não fornecer o sinal coestimulatório, o linfócito T recebe um sinal negativo e a célula torna-se anérgica (Fig. 5-26). Outro mecanismo para a indução de anergia envolve a produção de um sinal inibitório específico por parte das moléculas CTLA-4 nos linfócitos T que também se ligam às moléculas B7. A interação de CTLA-4 com B7 resulta na inibição da ativação por meio do bloqueio da produção de IL-2. O processo de anergia é irreversível. A limitada expressão de moléculas coestimulatórias pelo tecido normal facilita a manutenção da tolerância periférica para os linfócitos autorreativos. Em geral, CD28 é expresso nos linfócitos T ativados em repouso, enquanto CTLA-4 é somente expresso em linfócitos T ativados. Não se sabe o que leva um linfócito T, expressando moléculas CD28, a reconhecer as moléculas B7, que resulta na ativação ou na expressão de moléculas CTLA-4 que reconhecem as mesmas moléculas B7, o que resulta, por sua vez, em anergia. A anergia de linfócitos B ocorre, em grande parte, por meio da falta de ativação de linfócitos T_H específicos, embora se saiba que ocorre uma seleção negativa de linfócitos B autorreativos. A falta de habilidade dos linfócitos B em receber os sinais apropriados dos linfócitos T_H, subsequentemente à exposição ao antígeno, resulta em sua eliminação dos tecidos linfoides.

Supressão pelos Linfócitos T Reguladores

Esse mecanismo de tolerância periférica ocorre por meio da ativação das células reguladoras que previnem as reações imunes contra os antígenos próprios. A supressão pode ocorrer como resultado da regulação cruzada de linfócitos $CD4^+$ T_H1 por uma população específica de linfócitos $CD4^+$ T reg, os quais foram discutidos anteriormente. Especificamente, os linfócitos $CD25^+$ e $CD4^+$ T reg que produzem IL-4, IL-10 e TGF-β reduzem as respostas T_H1, inibindo efetivamente a ativação dos linfócitos e sua função efetora.

Deleção Clonal pela Morte Celular Induzida por Ativação

Como foi discutido previamente, um dos possíveis eventos após a ativação dos linfócitos como resultado do reconhecimento de antígeno durante uma resposta imune é a proliferação de linfócitos. O segundo desfecho possível, após a exposição do antígeno, é a morte celular. Para os linfócitos T $CD4^+$, ambos os eventos — proliferação e morte — são amplamente regulados pela expressão de moléculas acessórias coestimulatórias. A morte celular induzida pela ativação (AICD, *activation-induced cell death*) dos linfócitos T ocorre pela sinalização do Fas-Fas ligante, após persistente estimulação pelas células apresentadoras de antígenos que expressam o antígeno. Durante a resposta imunológica normal, a AICD funciona para regular negativamente a resposta imune, o que resulta no retorno à homeostase imune. Os linfócitos podem ser induzidos a expressar Fas (CD95), um membro da família dos receptores de TNF. O ligante para Fas, Fas-ligante (FasL) é expresso principalmente nos linfócitos T ativados. A ligação de Fas com FasL resulta na apoptose dos linfócitos T ativados. Os antígenos que são expressos em alta intensidade no tecido normal resultariam na estimulação persistente dos linfócitos T autorreativos, resultando, assim, na eliminação por apoptose mediada por Fas-FasL. No caso de linfócito B autorreativo exposto a um antígeno solúvel na periferia, a célula se torna anérgica. Se o linfócito B autorreativo for reconhecido por um linfócito T específico para o autoantígeno, a interação de FasL no linfócito T que se liga à molécula Fas do linfócito B resulta na morte celular do linfócito B, induzida por ativação. Duas linhagens de camundongos foram identificadas com uma mutação na molécula Fas (camundongo *lpr*) ou FasL (camundongo *gld*). As linhagens *lpr* e *gld* têm doença autoimune severa desenvolvida com fenótipo similar àquele dos humanos com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

Sequestro de Antígeno

Os antígenos que não foram expressos no timo ou que são “crípticos” por natureza

apresentam potencial de induzir resposta imunológica autorreativa. Certas características fisiológicas de alguns tecidos (p. ex., testículo, olho e cérebro) propiciam-lhes características de “sítios imunologicamente privilegiados”, por causa da dificuldade de se provocar uma resposta imunológica contra os antígenos nesses tecidos. Os antígenos nesses sítios não podem ser vistos pelo sistema imune porque eles estão sequestrados. O sequestro de antígenos pode ocorrer por meio da barreira hematoencefálica, ausência de drenagem linfática ou a limitada habilidade de expressar moléculas MHC. Um mecanismo em relação ao olho é designado como desvio imunológico associado à câmara anterior (ACAID, *anterior chamber-associated immune deviation*), considerado em parte como o resultado de citocinas inibitórias como TGF-β, produzidas pelas células da íris e do corpo ciliar. Entretanto, se os antígenos desses tecidos forem liberados como resultado de trauma ou infecção, têm o potencial de causar intensa e severa resposta imune como consequência da ativação de linfócitos autorreativos. Pensa-se que a uveíte e a orquite pós-traumáticas são resultantes da liberação de antígenos sequestrados.

Mecanismos de autoimunidade

Embora a tolerância central seja importante no desenvolvimento do linfócito, é o mecanismo da tolerância periférica que tem influência maior no desenvolvimento da autoimunidade. Descrevemos a complexidade da tolerância central e periférica e, assim, é compreensível que os mecanismos responsáveis pela permissão aos linfócitos de se tornarem ativados e se desenvolverem em linfócitos T autorreativos ou em plasmócitos produtores de autoanticorpos sejam igualmente diversos e complexos (Fig. 5-27). Embora os autoantígenos tenham sido descritos em inúmeras doenças autoimunes, é a identificação do antígeno iniciante que permanece ainda inconclusiva. A causa da maioria das doenças autoimunes permanece desconhecida, uma vez que, geralmente, elas são multifatoriais e têm componentes genéticos e ambientais (Fig. 5-28).

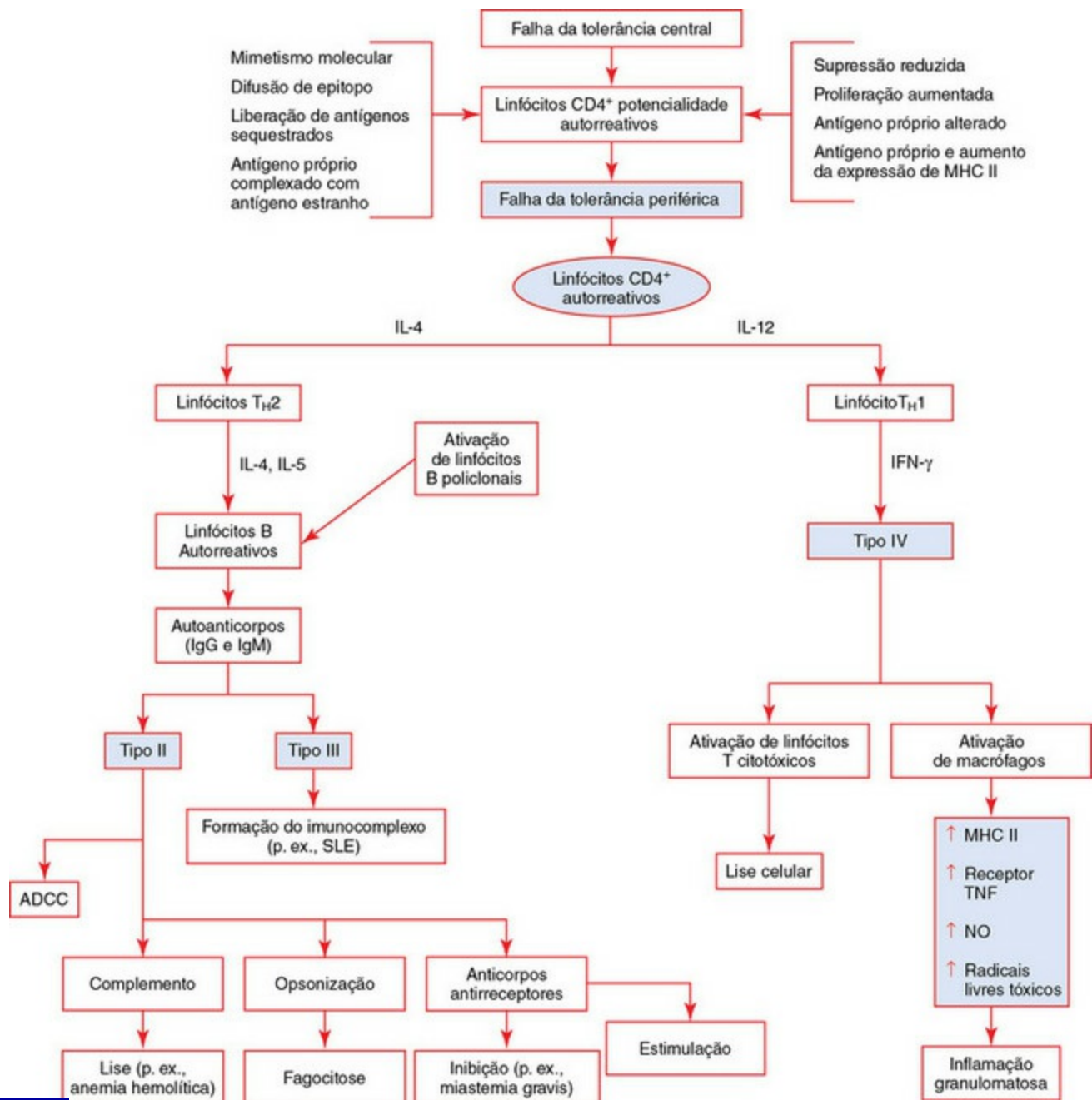



Fig. 5-27 Autoimunidade.

Mecanismos patogênicos de autoimunidade mediada pela ativação de linfócitos T ($CD4^+$). *ADCC,* Citotoxicidade celular dependente de anticorpos; *IFN-γ,* interferon-γ; *Ig,* imunoglobulina; *IL,* interleucina; *MHC,* complexo de histocompatibilidade principal; *NO,* óxido nítrico; *SLE,* lúpus eritematoso sistêmico; *TNF,* fator da necrose tumoral.

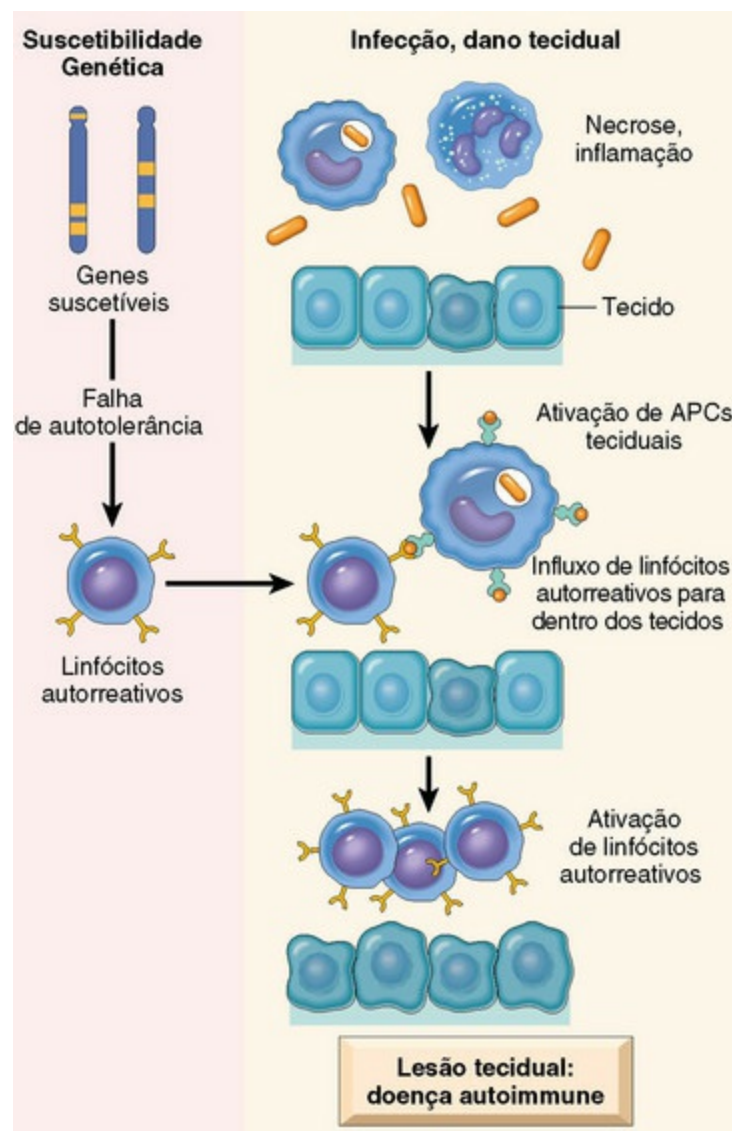



Fig. 5-28 Patogênese da autoimunidade.
APCs, Células apresentadoras de antígenos.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Falha da Tolerância Periférica

Como discutimos anteriormente, os mecanismos da autotolerância que servem como base para revelar como a falha em manter tais mecanismos pode contribuir para a patogenia da autoimunidade.

Fatores Genéticos na Autoimunidade

A maioria das doenças autoimunes em humanos apresenta forte predisposição genética. O componente genético mais estudado relaciona-se às moléculas MHC. Como discutido anteriormente, as moléculas MHC são importantes no desenvolvimento dos linfócitos e na regulação dos linfócitos efetores periféricos. Linfócitos autorreativos foram identificados em animais normais sem doença

autoimune e, da mesma maneira, a presença de certas moléculas MHC por si só não é suficiente para resultar em doença autoimune. Essas observações sugeririam que a expressão de um fenótipo autoimune não parece ser o resultado do defeito de um único gene. Outros genes que regulam as proteínas envolvidas na resposta inflamatória ou de cicatrização também podem estar envolvidos. Além disso, as variações experimentais na expressão e na atividade dos fatores de transcrição podem influenciar a expressão de certas doenças autoimunes.

Várias linhagens de camundongos com mutações genéticas específicas de fatores envolvidos na manutenção da tolerância central e periférica que resulta em doenças autoimunes foram identificados. Camundongos com deficiências de Fas ou FasL têm alteração do sinal de morte celular induzida por ativação em linfócitos, resultando em doença autoimune. Camundongos deficientes em fator transcricional AIRE, que é responsável pela expressão de autoantígenos no timo, e camundongos deficientes na expressão de CTLA-4, o receptor envolvido na anergia de linfócitos T, também desenvolvem autoimunidade. Uma importante citocina reguladora — IL-2, o principal fator de crescimento para os linfócitos — é também necessária para o desenvolvimento e função dos linfócitos T reguladores. Os camundongos deficientes em IL-2 ou receptor de IL-2 desenvolvem doença autoimune caracterizada por doença intestinal inflamatória, anticorpos anti-DNA e anemia hemolítica autoimune. Acredita-se que o mecanismo da autoimunidade proposto nesses camundongos envolva linfócitos T e seja o resultado da falha da supressão pelos linfócitos T reguladores e da falha na ativação da morte celular induzida, dois mecanismos de tolerância periférica. Esses modelos de doença autoimune em camundongos facilitaram a identificação dos mecanismos patogênicos da autoimunidade. Embora todos esses mecanismos tenham sido identificados em doenças autoimunes humanas, o seu reconhecimento em doenças autoimunes de outras espécies é uma questão de tempo.

Entre os animais domésticos, existem diversas doenças autoimunes documentadas em cães como tendo tendência familiar e o mecanismo é, em parte, atribuído a certos alelos MHC. Essas associações reconhecidas de doenças autoimunes específicas e moléculas MHC foram limitadas a um pequeno número de raças. Deve-se observar que outras doenças da imunidade, por exemplo, imunodeficiência e atopia, também têm alta incidência em algumas raças.

Agentes Microbianos na Autoimunidade

O reconhecimento de que certas infecções podem resultar no desenvolvimento de doença autoimune é o resultado de duas observações. Primeiro, experimentalmente, a autoimunidade pode ser induzida em linhagens específicas de camundongos por meio

da infecção por certas linhagens de vírus. Segundo, muitas doenças autoimunes espontâneas ocorrem após infecções virais, embora as tentativas para isolar e identificar os agentes virais em pacientes com doenças autoimunes tenham sido infrutíferas. Outra vez, essas observações poderiam sugerir que essas doenças têm patogenia complexa, com componente genético e ambiental.

O papel de infecções como fator ambiental na patogênese das doenças autoimunes pode ser explicado pelo conhecimento de como os agentes infecciosos podem causar uma quebra da anergia a moléculas próprias (perda da autotolerância). Como discutido previamente, nem todos os linfócitos T e B autorreagentes são eliminados durante o processo de diferenciação e desenvolvimento. Esses linfócitos potencialmente autorreagentes são regulados na periferia por anergia clonal. Assim, a perda dessa regulação poderia explicar como se desenvolve a doença autoimune. Dois são os mecanismos plausíveis pelos quais os agentes infecciosos podem causar aberrações da anergia clonal periférica (Fig. 5-29). Um dos mecanismos pode ser o resultado da alteração inespecífica das células reguladoras, que resulta na indução de moléculas coestimuladoras nas células apresentadoras de antígeno que expressam moléculas próprias. Esse mecanismo não é específico do antígeno do agente infeccioso e é provavelmente o resultado da resposta inflamatória geral ao patógeno. Além disso, durante uma resposta inflamatória, algumas células são induzidas pela citocina inflamatória IFN-γ a aumentar a expressão de suas moléculas MHC. Isso pode resultar na expressão de MHC por células que normalmente não as expressam. Embora a expressão de moléculas MHC na ausência de moléculas coestimuladoras não ative linfócitos T, ela aumenta o potencial de que tal fato possa ocorrer, se as moléculas coestimuladoras forem expressas de forma inapropriada. O segundo mecanismo é específico aos antígenos do agente infeccioso e é o resultado da reatividade cruzada dos linfócitos T com um antígeno do agente infeccioso e um antígeno próprio. Muitos agentes infecciosos expressam antígenos que apresentam sequências peptídicas semelhantes àquela dos peptídeos normais, como parte de seu mecanismo de evasão imunológica. Portanto, existe um potencial para qualquer resposta imune a um agente infeccioso apresentar reação cruzada com um peptídeo normal, resultando em uma resposta imune contra células ou tecidos próprios. Esse mecanismo é denominado *mimetismo molecular*. O resultado é a ativação de linfócitos T que reconhecem o complexo MHC-peptídeo do agente infeccioso.

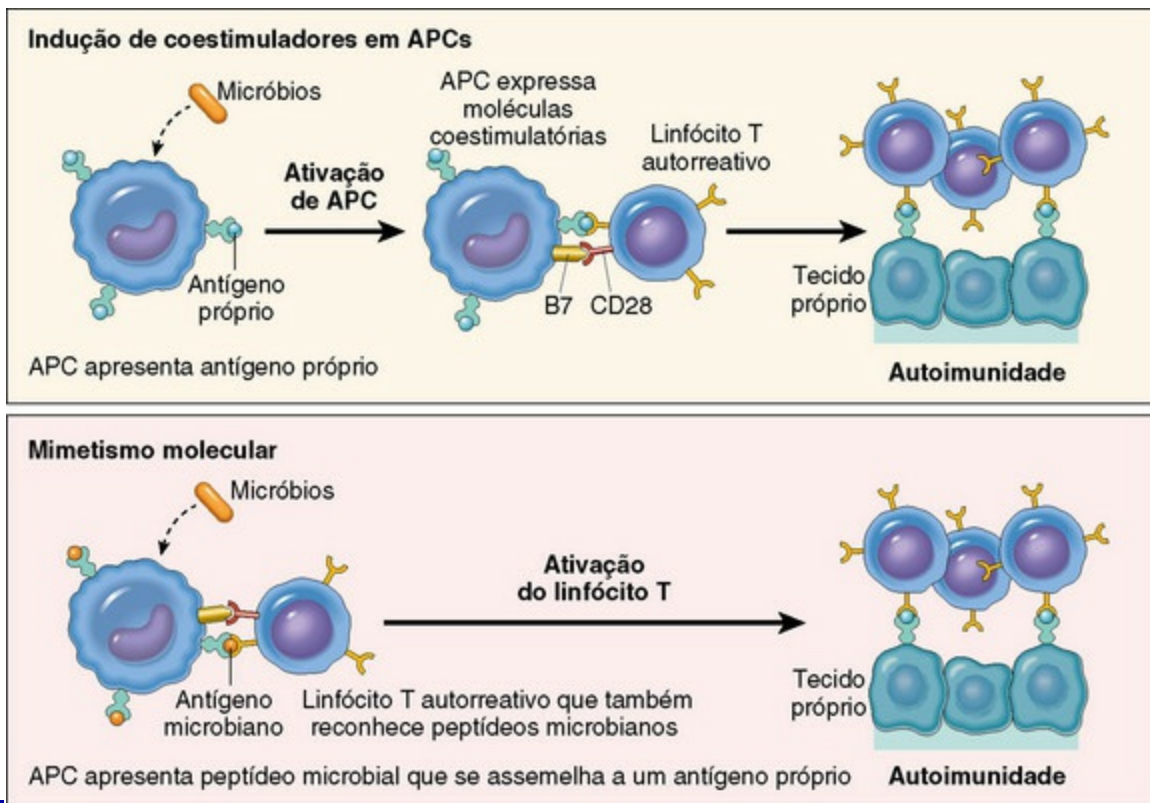



Fig. 5-29 Autoimunidade e o papel de infecções em sua patogênese.

APC, Célula apresentadora de antígeno.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2004, Saunders.)

Esses linfócitos podem atacar potencialmente os complexos MHC-peptídeo próprio, que apresentam reação cruzada. Uma vez iniciada a doença autoimune, o curso clínico é geralmente progressivo e caracterizado por períodos cíclicos de exacerbação e remissão. Como ocorre com qualquer doença autoimune, a persistência do antígeno é requerida para manter a resposta imune funcional. Nas doenças autoimunes, acredita-se que a persistência do antígeno ocorra em parte por meio da expansão do epitopo. A expansão do epitopo é o processo pelo qual a resposta imune se expande de um epitopo de uma molécula antigênica a outro epitopo, que não apresenta reação cruzada, da mesma molécula antigênica ou de um epitopo vindo de diferentes peptídeos, componentes de um grande complexo. Os epitopos envolvidos são frequentemente aqueles contra os quais a resposta imune não desenvolveu tolerância porque não são normalmente apresentados pelas moléculas MHC em concentrações suficientes. Esses epitopos denominados epitopos crípticos, normalmente não são expressos em concentrações suficientes ou estão "ocultos" durante a diferenciação e o desenvolvimento dos linfócitos. Entretanto, durante uma infecção ou resposta inflamatória, pode ocorrer lesão celular ou tecidual que resulta na liberação ou expressão de epitopos crípticos ou ocultos de antígenos próprios e estes se tornam alvos para a resposta imune. Como os epitopos estão ocultos, o

sistema imunológico não desenvolveu tolerância a eles. A expansão dos epitopos manteria a resposta imune iniciada por meio do recrutamento contínuo de linfócitos autorreativos específicos para os peptídeos próprios “crípticos” normais.

Com esse conhecimento básico da autotolerância e os possíveis mecanismos moleculares envolvidos na patogênese da autoimunidade, podemos apresentar algumas das doenças autoimunes mais comuns das espécies domésticas. As doenças autoimunes podem ser específicas de órgãos ou sistêmicas. Em muitas doenças específicas de órgãos, suspeita-se da patogenia imunomediada, por causa da observação de reação inflamatória linfocítica no tecido afetado. Raramente são encontrados autoanticorpos na circulação. As doenças autoimunes específicas de órgãos são discutidas nos capítulos apropriados que se referem aos sistemas orgânicos individualizados. Este capítulo enfocará algumas das doenças autoimunes sistêmicas de espécies domésticas, começando com a doença multissistêmica LES (Lúpus Eritematoso Sistêmico).

Lúpus eritematoso sistêmico

O LES é um dos distúrbios autoimunes sistêmicos mais estudados em humanos e se caracteriza pela produção de autoanticorpos dirigidos contra uma vasta gama de tecido normal e de componentes celulares. O autoanticorpo predominante, comumente conhecido como *anticorpo antinuclear* (ANA), é dirigido contra antígenos nucleares. A doença foi descrita em humanos, primatas não humanos, camundongos, cavalos, cães, gatos, cobras e iguanas. Como ocorre em muitas doenças autoimunes, o LES apresenta curso clínico altamente variável e, em geral, progressivo, caracterizado por uma multiplicidade de anormalidades clínicas e imunológicas. Diferentemente dos humanos, nos quais a doença acomete predominantemente as mulheres, não existe clara predisposição nas espécies domésticas. Existem certas raças de cães que apresentam maior incidência. A idade média do diagnóstico é de aproximadamente cinco anos. Os dados epidemiológicos em outras espécies são limitados.

Etiologia e Patogenia

A causa do LES permanece indeterminada, embora a presença de autoanticorpos dirigidos contra vários tecidos e componentes celulares seja sugestiva de que a anormalidade imunológica básica seja a falha na manutenção da autotolerância. Anticorpos contra componentes nucleares e citoplasmáticos, que não são nem específicos de órgãos nem de espécies, e aqueles dirigidos contra os antígenos da superfície celular, particularmente antígenos eritrocitários, são centrais na patogenia

da doença. A detecção de autoanticorpos também facilita o diagnóstico e o monitoramento dos pacientes humanos com LES. Os autoanticorpos e os antígenos próprios formam complexos, os quais podem ser depositados nos glomérulos (glomerulonefrite), vasos sanguíneos (vasculite), pele (dermatite) e articulações (artrite), resultando nos principais sinais clínicos associados à doença.

Os ANAs (anticorpos antinucleares) são encontrados em alta porcentagem de pacientes com LES. Em humanos, os anticorpos antinucleares são agrupados em quatro categorias: (1) anticorpos contra DNA, (2) anticorpos contra histonas, (3) anticorpos contra proteínas não histonas ligadas ao RNA e (4) anticorpos contra antígenos nucleares. O método mais comum de mensuração dos anticorpos antinucleares é a imunofluorescência indireta. O padrão de imunofluorescência é usado para auxiliar na identificação do tipo de autoanticorpos presentes. Outros métodos podem ser usados para identificar mais especificamente o alvo do ANA. Em humanos, a maioria dos ANAs é dirigida contra os ácidos nucleicos no DNA nativo de dupla fita, em contraste com o cão, no qual a maioria dos ANAs é dirigida contra as proteínas nucleares, como histonas e antígenos nucleares extraíveis (ENAs, *extractable nuclear antigens*). Os ANAs são também encontrados em pacientes normais e em pacientes com outras doenças; entretanto, sua frequência é muito menor. No cão, a incidência de ANA é de 16% e 20%, respectivamente, em cães normais e em cães com outras doenças, comparada com 97% a 100% em cães com LES. O teste de imunofluorescência indireto para ANA é sensível, mas não é específico por causa da incidência relativamente alta em cães normais e naqueles com outras doenças. Dois anticorpos anti-ENA parecem ser específicos para LES. São os anticorpos anti-Sm e anti-T1.

Os pacientes com LES frequentemente apresentam autoanticorpos em uma diversidade de tecidos e células. Muitos pacientes têm fatores reumatoides e, assim, apresentam teste de Coombs positivo para anticorpos anti-IgG. Anticorpos dirigidos contra antígenos celulares nos glóbulos vermelhos, plaquetas e linfócitos são frequentemente observados. Nesses casos, eles podem resultar em sinais clínicos de anemia hemolítica (anticorpos antieritrócito), trombocitopenia (anticorpos antiplaquetas) e anormalidades do sistema imune (anticorpos antilinfócitos). Outros autoanticorpos dirigidos aos componentes do músculo (miosite) e pele (dermatite) são também frequentemente detectados. Embora exista um extenso número de autoanticorpos identificados em pacientes com LES, os principais sintomas são atribuíveis à deposição de imunocomplexos nas articulações, na pele e nos rins e ao desenvolvimento de uma reação de hipersensibilidade do tipo III. Os tecidos mais frequentemente envolvidos são articulações, pele e rins.

O lúpus canino acomete, particularmente, cães de meia-idade e, em alguns

estudos, foi relatada a ocorrência mais frequente em machos do que em fêmeas. As raças de cães mais acometidas são Shetland sheepdog, Pastor-alemão, Old english sheepdog, Afghan hound, Beagle, Setter irlandês e Poodle. Os cães acometidos geralmente se apresentam com espectro de sinais clínicos e a doença tem um curso clínico progressivo. Os sintomas clínicos comuns incluem febre, poliartrite não erosiva, glomerulonefrite, lesões mucocutâneas, esplenomegalia, linfadenomegalia e alterações hematológicas (p. ex., anemia, trombocitopenia e leucopenia). ANAs são os achados imunológicos mais comuns. Em alguns relatos, até 100% dos cães acometidos foram positivos para ANAs. Os cães também podem ter anticorpos antieritrócitos (Coombs positivo), anticorpos anti-IgG (fator reumatoide positivo), imunocomplexos circulantes e depositados na pele. Somente o teste de Coombs direto é válido no cão. No cão, como em outras espécies, as anormalidades imunológicas envolvem a imunidade humoral e a mediada por células. As anormalidades na imunidade humoral são amplamente atribuídas à presença de autoanticorpos, conforme foi discutido anteriormente, e são centradas na ativação de linfócitos B autorreativos. As anormalidades na imunidade celular incluem a linfopenia, que é caracterizada por diminuição no percentual e no número absoluto de linfócitos $CD8^+$ e aumento concomitante no percentual e diminuição do número absoluto de linfócitos $CD4^+$. Isso resulta em razão elevada $CD4^+$:$CD8^+$ (tão alta quanto 6 em cães com LES *versus* <2 em cães normais).

Lesões do Lúpus Eritematoso Sistêmico

Amplo espectro de lesões morfológicas está associado ao LES canino. A afecção mais comumente observada, a poliartrite, é caracterizada como lesão não erosiva que afeta comumente as articulações intervertebral, carpal, tarsal e temporomandibular. A artrite aguda caracteriza-se pela exsudação de neutrófilos e fibrina na membrana sinovial e pela simultânea infiltração perivascular por células mononucleares. O diagnóstico diferencial primário para a artrite é a artrite reumatoide, que é uma lesão erosiva. A lesão renal, resultado da deposição de imunocomplexos, envolve glomérulo, vasos sanguíneos e as membranas basais dos túbulos renais (consulte a Figura Web 5-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A glomerulonefrite resultante é variável quanto à aparência, de discretas lesões mesangiais a lesões proliferativas difusas. As lesões renais têm mecanismo patogênico comum, o resultado da deposição de imunocomplexos e da ativação de complemento (hipersensibilidade tipo III). As lesões glomerulares são, geralmente, indicadas por proteinúria persistente ($>$ 0,5 g/dL).

As lesões cutâneas são altamente variáveis e não específicas no LES canino. Face,

orelhas e extremidades digitais são frequentemente envolvidas, e as lesões são caracterizadas por eritema, ulceração e dermatite esfoliativa. A distribuição dessas lesões sugere a possível participação de um mecanismo de fotossensibilização. Histologicamente, a epiderme é caracterizada por vacuolização das células basais e necrose e a derme se apresenta edemaciada com infiltração superficial de células inflamatórias mononucleares na junção dermoepidérmica (dermatite de interface). Adicionalmente, pode haver paniculite, composta primariamente de linfócitos e plasmócitos, e vasculite, com necrose fibrinoide da parede dos vasos. Depósitos de imunoglobulina e componentes do complemento na junção derme-epiderme podem ser visualizados por imunofluorescência indireta. Outras variantes dermatológicas do lúpus são apresentadas no Capítulo 17. O diagnóstico definitivo de LES baseia-se em critérios aceitos e não em achados patognomônicos. Usando 11 critérios estabelecidos para o cão, modificados a partir dos critérios da American Rheumatism Association para os humanos, o diagnóstico definitivo requer a presença de quatro ou mais critérios. Um diagnóstico “provável” tem como base a presença de três critérios ou a presença de poliartrite com identificação de ANAs. Outros esquemas diagnósticos, usando os sinais “maiores” e “menores”, juntamente com ANA positivo ou a pesquisa de células LE, “SLE Prep Test”, são também usados para formular o diagnóstico definitivo ou o provável.

No gato, o LES é menos reconhecido e se manifesta com febre, glomerulonefrite, dermatite e anemia hemolítica. O teste ANA em gatos é menos confiável porque muitos gatos normais apresentam resultados positivos no teste. De forma similar, os cavalos com LES apresentam-se com doença cutânea generalizada e podem também ter glomerulonefrite, artrite e anemia hemolítica.

Fatores Genéticos

O LES em humanos é caracterizado como doença com componente genético complexo, com o envolvimento de genes MHC e múltiplos genes não MHC. Há uma lacuna de estudos genéticos mais extensos nos animais domésticos, embora seja razoável sugerir que a doença nas outras espécies animais também seja caracterizada pelo envolvimento de múltiplos genes. A associação de LES com certos alelos MHC em humanos indica que genes MHC que regulam a produção de anticorpos específicos estão envolvidos — especificamente alelos MHC que são relacionados à produção de anticorpos anti-DNA de fita dupla, anti-Sm e antifosfolipídeos. Além da observação de predisposição racial para o cão e o gato, e o relato de associação com o alelo DLA-A7 do MHC canino, não existem estudos genéticos definitivos semelhantes àqueles relatados em humanos. De maneira interessante, uma pequena porcentagem de humanos com LES também tem deficiências hereditárias dos componentes do

complemento, tais como C2, C4 ou C1q. Uma vez que os componentes do complemento são importantes na remoção dos imunocomplexos circulantes pelo sistema monócito-macrófago, tal deficiência pode contribuir para a deposição de complexos circulantes nos tecidos, mais do que para a sua remoção. Existe aumento na autoimunidade tipo lúpus em camundongos deficientes em certos componentes do complemento. Finalmente, um modelo animal bem-descrito de LES é a linhagem de camundongo NZB ∞ NZW, na qual inúmeros *loci* genéticos foram identificados como estando associados ao desenvolvimento da doença.

Fatores Ambientais

Além dos fatores genéticos, o LES em humanos também tem sido associado a inúmeros fatores ambientais. Especificamente, fármacos como hidralazina, procainamida e D-penicilamina podem induzir uma doença tipo LES. Em animais domésticos, suspeita-se de exposição a fármacos e infecções virais. Sabe-se que a exposição à luz ultravioleta exacerba a doença no cão. Esses pacientes apresentam manifestações dermatológicas localizadas em áreas expostas à luz solar (p. ex., face e região dorsal) ou áreas com cobertura pilosa inadequada (p. ex., região axilar). Associação semelhante foi observada em humanos com LES. A influência de radiação UV pode ser atribuída à lesão e inflamação tecidual, que resulta na ativação de queratinócitos e produção de IL-1, ou à modificação de DNA pela indução de apoptose, que torna o DNA imunogênico. A influência dos hormônios sexuais sobre a ocorrência e manifestações de LES em humanos, não foi documentada nas espécies domésticas.

Fatores Imunológicos

Como discutido anteriormente, o LES é caracterizado por inúmeras anormalidades imunológicas e observa-se, do ponto de vista clínico, a presença de manifestações atribuíveis a componentes imunes específicos. É razoável, portanto, sugerir que a patogenia do LES envolva aberrações da imunidade humoral e da mediada por células. Como resultado da documentação de autoanticorpos em pacientes com LES, foi formulada, anteriormente, a hipótese de que a patogenia estava centrada em um defeito intrínseco do linfócito B. Adicionalmente, a ativação policlonal de linfócito B é anormalidade imunológica comum observada em pacientes com LES e em animais que são modelos para a doença. Estudos recentes, entretanto, indicam que os autoanticorpos associados ao desenvolvimento do LES clínico não são o resultado da ativação resposta dos linfócito B dependentes do linfócitos T_H específicos para o antigeno. Essa observação é consistente com nossa compreensão global da autoimunidade e a hipótese corrente é a de que essas doenças são mais

provavelmente o resultado de uma desregulação imunológica centrada nos linfócitos T_H. O modelo atualmente proposto para a patogênese do LES é apresentado na Figura 5-30. Esse modelo é a excessiva simplificação de uma doença complexa com fatores genéticos e não genéticos que contribuem para o desenvolvimento de uma doença multissistêmica complexa com numerosas apresentações clínicas, curso progressivo e ausência de causa específica.

Indivíduo geneticamente suscetível
Genes envolvidos:
MHC classe II
Complemento
Genes adicionais não identificados

Estímulo ambiental (desconhecido)

Proteínas nucleossomais, outros antígenos próprios

Ativação dos linfócitos T e B auxiliares (específico para antígenos próprios)

Produção de autoanticorpos IgG

Lesão tecidual mediada pelo autoanticorpo e imunocomplexo; manifestações clínicas

Fig. 5-30 Lúpus eritematoso sistêmico.

Modelo proposto para a patogênese do lúpus eritematoso sistêmico. *IgG,* Imunoglobulina G; *MHC,* complexo de histocompatibilidade principal.

(Alterado a partir de Kotzin BL: Cell 65:303-306, 1996.)

Embora a causa subjacente da produção de autoanticorpos no LES permaneça desconhecida, a elaboração de complexos anticorpo-peptídeo encontra-se no centro do mecanismo de lesão tecidual. A maioria das lesões no LES é o resultado da doença de imunocomplexos (hipersensibilidade tipo III). Anticorpos dirigidos contra a superfície dos antígenos também resultam na destruição dos leucócitos, hemácias e plaquetas por meio da lise celular direta e remoção exacerbada por opsonização e fagocitose. Os ANAs se ligam aos núcleos livres das células, para produzir corpúsculos característicos que se coram pela hematoxilina ou corpúsculos do (LE) lúpus eritematoso. Esses corpúsculos são frequentemente encontrados na pele, rim, pulmão, baço e coração dos pacientes com LES. Esses ANAs também podem levar à formação de células LE, que estão tipicamente presentes na medula óssea e são uma célula fagocítica (macrófago ou neutrófilo) que fagocitou um núcleo opsonizado. Esse

fenômeno é também usado como teste diagnóstico *in vitro* para demonstrar a presença de ANA (teste LE ou LE prep).

Resumindo, o LES representa uma prototípica doença autoimune envolvendo múltiplos órgãos, com apresentação clínica altamente variável, causa complexa e patogenia envolvendo múltiplos fatores genéticos e ambientais, e uma gama imensa de anormalidades imunológicas. A patogenia atual sugere que esses fatores contribuem para a ativação de linfócitos T e B, resultando na produção de autoanticorpos dirigidos contra inúmeros constituintes próprios, isto é, moléculas no núcleo, no citoplasma ou na superfície celular.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é uma doença autoimune caracterizada pela presença de fatores reumatoides (anticorpos anti-IgG) e é reconhecida na maioria das espécies. A doença é discutida no Capítulo 16.

Síndrome de sjögren

A síndrome Sjögren (ou síndrome Goujerot-Sjögren) é uma doença autoimune sistêmica que se caracteriza pela ceratoconjuntivite (ou queratoconjuntivite) seca, xerostomia e adenite linfoplasmocitária. Em humanos, a síndrome de Sjögren pode se manifestar isoladamente ou em associação a outras doenças autoimunes ou imunomediadas, como artrite reumatoide, pênfigo, LES, polimiosite e tireoidite imunomediada. A síndrome de Sjögren foi descrita em cães e em gatos.

Etiologia e Patogenia

A ceratoconjutivite seca (olhos secos) e a xerostomia (boca seca) resultam da infiltração e fibrose linfocitária das glândulas lacrimal e salivar (sialoadenite linfoplasmocitária). Em humanos, o infiltrado é, principalmente, composto de linfócitos $CD4^+$e, em menor quantidade, de linfócitos B e plasmócitos. Os cães acometidos são frequentemente hipergamaglobulinêmicos e, menos frequentemente, apresentam fator reumatoide e ANAs. Muitos pacientes humanos apresentam ANAs, fator reumatoide e autoanticorpos sem especificidade de órgãos. Dois autoanticorpos específicos da síndrome de Sjögren em humanos são direcionados contra ribonucleoproteínas, SS-A (Ro) e SS-B (La), e são considerados marcadores sorológicos da doença. Embora os autoanticorpos possam ser identificados, não existe nenhuma evidência direta de que eles sejam a principal causa da lesão tecidual em qualquer espécie estudada até o momento. Com a identificação de autoanticorpos e a presença

de linfócitos T nos tecidos afetados, é mais provável que a doença seja o resultado da desregulação imunológica com foco nos linfócitos T auxiliares. A síndrome de Sjögren em humanos também está fracamente correlacionada a certos alelos MHC, sugerindo-se, assim, que, tal como no LES, a presença de certos alelos MHC pode predispor ao desenvolvimento da doença.

Assim como ocorre em muitas doenças autoimunes, suspeita-se que vírus possam ser os agentes causais em potencial. Na maioria das espécies em que o vírus foi implicado, a evidência é amplamente circunstancial e o postulado de Koch raramente foi satisfeito. Os mecanismos pelos quais agentes infecciosos podem induzir a autoimunidade foram discutidos anteriormente.

Lesões e Sinais Clínicos

Cães com a síndrome de Sjögren apresentam início de conjuntivite e ceratite quando adultos. Outras alterações incluem gengivite e estomatite. Um caso relatado em gato foi caracterizado por olhos secos e aumento da glândula salivar. A ceratoconjuntivite frequentemente resulta em blefaroespasmo e hiperemia conjuntival. A xerostomia resulta em disfagia. O envolvimento de outros tecidos que não as glândulas salivares e lacrimais, como é relatado em cerca de um terço dos casos humanos, não foi documentado em cães e gatos. Pacientes humanos têm envolvimento linfonodal, que se caracteriza como um infiltrado pleomórfico com mitoses aumentadas e apresentam um risco quarenta vezes maior de desenvolver neoplasias linfoides malignas. Microscopicamente, as glândulas salivares e lacrimais são infiltradas predominantemente por linfócitos (Fig. 5-31). No gato, as análises imuno-histoquímicas das lesões nessas glândulas indicaram que o tipo celular predominante era positivo para CD79 (marcador de linfócito B) com menos e esparsos linfócitos CD3 + (marcador de linfócito T) e plasmócitos. Fibrose intersticial discreta também foi observada.

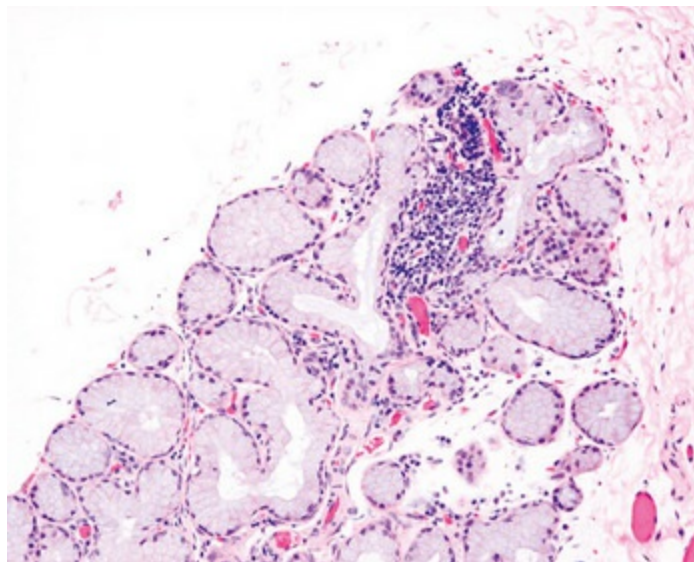



Fig. 5-31 Sialoadenite linfoplasmocitária, síndrome de Sjögren, glândulas salivares, gato. Observe o acúmulo de linfócitos e macrófagos em torno de um grupo de ácinos salivares. Coloração H&E

(Cortesia de Dr. P.W. Snyder, School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Miopatias inflamatórias

As miopatias inflamatórias nas espécies domésticas compreendem um grupo heterogêneo e incomum de distúrbios que são caracterizados por inflamação e lesão do músculo esquelético. Suspeita-se de patogenia imunomediada. Quatro distúrbios distintos — miosite do músculo mastigatório, miosite inflamatória generalizada, dermatomiosite e miosite extraocular — estão incluídos nessa categoria. Eles podem ocorrer isoladamente ou em associação a outras doenças imunomediadas ou autoimunes. Dentre essas doenças, apenas a dermatomiosite é discutida aqui; as doenças restantes serão discutidas no Capítulo 15.

Dermatomiosite

A dermatomiosite é uma doença inflamatória da pele, músculos e vasculatura, acometendo, especialmente, cães jovens. A causa e a patogenia são desconhecidas. A doença tem maior incidência nas raças Collie e Shetland Sheepdog e, nelas, é geralmente designada como *dermatomiosite familiar canina,* uma doença inflamatória hereditária da pele e dos músculos. A doença foi também diagnosticada em várias outras raças. Não foi relatada predisposição sexual. Achados clínicos e patológicos sugerem o envolvimento de mecanismo imunomediado ou autoimune na patogênese do processo.

Lesões

As manifestações dermatológicas da doença são variáveis, mas geralmente se iniciam precocemente (entre dois e seis meses de idade) e são caracterizadas por alopecia e dermatite eritematosa que envolve face, orelhas e proeminências ósseas das extremidades distais. As erosões e úlceras são comuns nas fases iniciais da doença, enquanto cicatrizes e alterações pigmentares são observadas nos casos crônicos. Degeneração e necrose das células basais da epiderme e do epitélio folicular são características. Frequentemente, a vacuolização do epitélio basal resulta na formação de fendas subepidérmicas observadas nos cortes histológicos. A infiltração da derme superficial é geralmente composta de linfócitos, plasmócitos e macrófagos, com poucos mastócitos e neutrófilos. Atrofia folicular e ulceração secundária e fibrose também podem ser observados. A manifestação da musculatura esquelética da doença é a miosite composta de um infiltrado variável de, especialmente, células inflamatórias mononucleares e neutrófilos ocasionais. Existe variável grau de degeneração de miofibras, caracterizada por fragmentação das fibras musculares, vacuolação e hialinização. Nos casos crônicos, pode haver fibrose e evidência de regeneração das fibras musculares. Os músculos masseter e temporal são comumente envolvidos, embora nos casos mais graves possa haver comprometimento muscular generalizado. O envolvimento dos músculos esofágicos pode resultar no desenvolvimento de megaesôfago.

Vasculite

A vasculite é a inflamação da parede dos vasos sanguíneos. É mais frequentemente observada como componente de um processo nosológico sistêmico subjacente (p. ex., infeccioso ou neoplásico) ou como reação adversa a fármacos ou administração de vacinas. Nesses casos, a patogenia envolve reação de hipersensibilidade tipo III, com a formação de complexos imunes que são formados na parede dos vasos ou na circulação e se alojam na parede dos vasos. A inflamação da parede do vaso não é o resultado de resposta imunológica aos componentes do vaso sanguíneo, mas um fenômeno “observador inocente”, com a formação ou deposição de complexos na parede dos vasos e posterior ativação do sistema complemento. A patogenia da reação do tipo II foi apresentada anteriormente, neste mesmo capítulo. Suspeita-se que doença febril idiopática caracterizada por vasculite necrosante sistêmica, que ocorre, principalmente, em cães Beagles jovens (de quatro a dez meses de idade) tenha caráter imunológico, com base nos sinais clínicos, anormalidades imunológicas e alterações patológicas. A síndrome foi designada como poliarterite juvenil ou síndrome da dor do Beagle e parece apresentar predisposição familiar em algumas colônias. Síndrome similar foi relatada em outras raças. Machos e fêmeas são

igualmente afetados.

Sinais Clínicos e Anormalidades Imunológicas

A apresentação clássica é a de um cão jovem com febre (de 40 °C a 41,7 °C) com anorexia, postura encurvada, dor cervical e resistente à movimentação da cabeça e do pescoço. A doença apresenta curso cíclico tendo de dois a sete episódios de sinais clínicos que se resolvem espontaneamente. Os cães apresentam leucocitose moderada a evidente, com neutrofilia, anemia não regenerativa e hipoalbuminemia. A análise do líquido cerebroespinal indica pleocitose neutrofílica com discreto a moderado aumento na microproteína. Na eletroforese das proteínas séricas, eles têm uma elevada fração α_2-globulina. Testes ANA, preparações LE e fator reumatoide são, em geral, negativos. As anormalidades imunológicas incluem aumento na concentração sérica de IgA, aumento na porcentagem de linfócitos B periféricos e diminuição na porcentagem de linfócitos T periféricos totais, evidente supressão da resposta blastogênica à estimulação por mitógenos, incapacidade de gerar plasmócitos secretores de imunoglobulinas após ativação policlonal e evidência de ativação monócito-macrófago. Há aumento na concentração de IL-6 no soro de cães afetados com a forma aguda da doença e o retorno às concentrações basais durante os períodos de remissão ou após terapia com corticosteroide.

Lesões

Vasculite e perivasculite necrosante graves com trombose de vasos sanguíneos pequenos e médios nas leptomeninges da medula espinal cervical, mediastino cranial e coração são comumente observadas (Fig. 5-32). Nos casos mais graves, ocorre distribuição mais ampla das lesões vasculares, que envolvem comumente glândula tireoide, intestino delgado, testículos, diafragma, esôfago e bexiga. A maioria dos pacientes apresenta múltiplos episódios, mas alguns têm apenas um ou dois episódios antes de retornarem à normalidade e os sinais clínicos aparentemente se resolvem em todos eles, embora os mais severamente afetados se recuperem entre 12 e 18 meses de idade. Alguns cães que experimentam episódios agudos repetidos desenvolvem amiloidose renal e hepática esplênica. A patogênese da amiloidose é atribuída à produção do amiloide sérico A e o desenvolvimento de amiloidose reativa sistêmica, secundária à inflamação vascular.

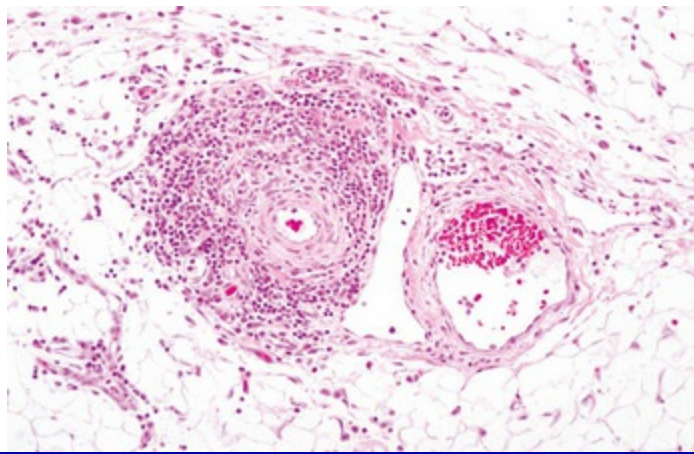



Fig. 5-32 Perivasculite e vasculite, poliarterite, cão da raça beagle.
Observe o acúmulo de linfócitos e macrófagos ao redor da arteríola. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. P.W. Snyder, School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Síndromes de imunodeficiência

Doenças relacionadas a imunodeficiências ocorrem quando há falha do sistema imune em proteger o hospedeiro dos organismos infecciosos ou do desenvolvimento do câncer. Uma síndrome de imunodeficiência, que é o resultado de um defeito congênito ou genético em um componente do sistema imune, é denominada imunodeficiência primária. Embora o defeito possa estar presente ao nascer, a doença pode se manifestar apenas tardiamente na vida. Uma síndrome de imunodeficiência que é uma perda adquirida da função imunológica como complicação de infecções, má nutrição ou envelhecimento ou, ainda, efeito colateral de imunossupressão, irradiação ou quimioterapia para câncer ou doença autoimune é denominada *imunodeficiência secundária*. É importante diferenciar entre um estado primário e secundário de imunodeficiência no que diz respeito ao tratamento e prognóstico. Em alguns casos, é útil subclassificar as imunodeficiências entre aquelas que afetam as respostas imunes adaptativas (específicas) ou inatas (inespecíficas). O estudo das imunodeficiências forneceu valiosas informações e melhorou nossa compreensão sobre as complexidades do sistema imune. A possibilidade de identificar especificamente o componente defeituoso proporciona grande potencial para o desenvolvimento de testes de triagem e formas de tratamento eficazes. Defeitos de ocorrência natural ou induzidos experimentalmente propiciaram significativas contribuições ao campo da imunologia. Existe grande número de imunodeficiências bem caracterizadas em humanos, que provavelmente têm uma contrapartida em animais domésticos que ainda não foi reconhecida. Com o advento de novos reagentes e metodologias para caracterizar as células e os componentes do sistema imune de espécies domésticas, haverá maior chance de identificar síndromes de

imunodeficiência. A maioria das imunodeficiências é herdada e o gene defeituoso já foi identificado. Existem formas adicionais de imunodeficiências que são o resultado dos defeitos de desenvolvimento que prejudicam a função de um órgão do sistema imune. Finalmente, a imunodeficiência secundária é um componente de grande número de doenças das espécies domésticas (variando de má nutrição a infecções virais que têm como alvo as células linfoides) e está além do escopo deste capítulo. Este trecho do capítulo cobrirá algumas das imunodeficiências primárias dos animais domésticos mais bem caracterizadas.

Imunodeficiências Primárias

A maioria das imunodeficiências primárias é resultante de um defeito genético (hereditário ou congênito) e envolve imunidade específica (*i.e.*, os componentes humorais e celulares da resposta imune adaptativa) ou não específica (isto é, componentes das respostas imunes inatas, tais como complemento, fagocitose, células NK etc.). Defeitos específicos na resposta imune adaptativa podem ser divididos naqueles que envolvem os linfócitos T, os linfócitos B ou ambos (Fig. 5-33). Conforme discutido anteriormente, as interações entre os linfócitos T e B são necessárias para o desenvolvimento de muitas das respostas imunes. Em alguns casos, a distinção clínica entre um defeito primário do linfócito B e um defeito do linfócito T pode não ser óbvia em relação à imunidade humoral. Por exemplo, os defeitos dos linfócitos T quase sempre resultam na falha da síntese de anticorpos e, dessa forma, não podem ser distinguidos dos defeitos do linfócito B ou dos defeitos combinados de linfócitos T e B. Em geral, a maioria das deficiências primárias se manifesta nos animais jovens e os animais acometidos apresentam clinicamente uma falha no crescimento e suscetibilidade a infecções recorrentes. Em muitos casos, o tipo de infecção sugere, até certo grau, o provável componente do sistema imune que é defeituoso (Tabela 5-8). Está além do escopo deste capítulo apresentar todas as formas de imunodeficiência humana e dos roedores e, assim, apenas alguns são referenciados para maior clareza, a fim de facilitar a compreensão das doenças que foram caracterizadas nos animais domésticos.

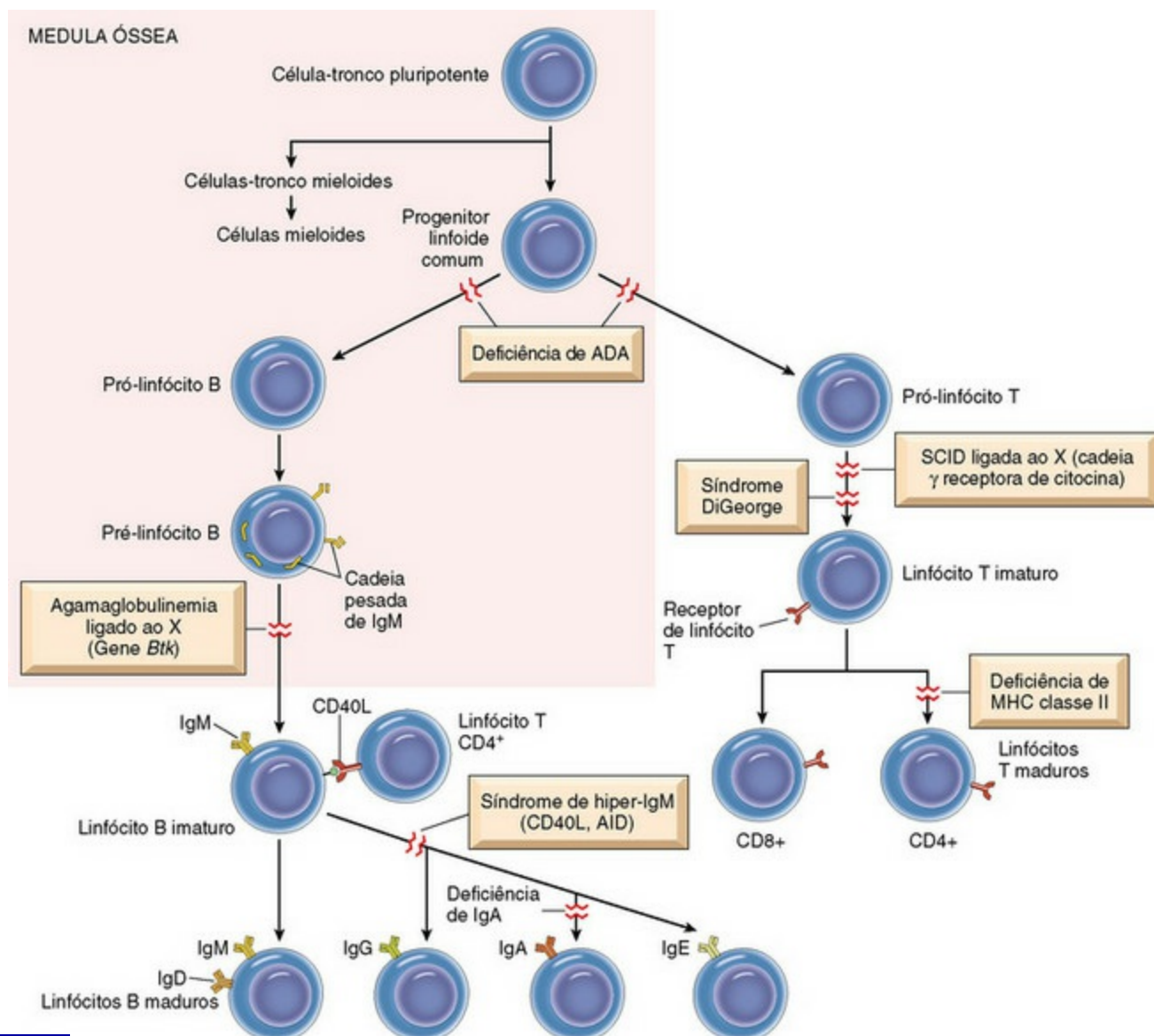



Fig. 5-33 Imunodeficiências primárias.

Ilustração esquemática de desenvolvimento e diferenciação de linfócitos com os locais conhecidos dos defeitos que causam imunodeficiências primárias. *ADA,* Adenosina deaminase; *Ig,* imunoglobulina; *MHC,* complexo de histocompatibilidade principal; *SCID,* imunodeficiência combinada severa.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Tabela 5-8 Exemplos de Infecções em Imunodeficiências

Patógeno-padrão	Defeito do Linfócito T	Defeito do Linfócito B	Defeito do Granulócito	Defeito do Complemento
Bactérias	Sepse bacteriana	*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp.	*Staphylococcus* spp., Pseudomonas	Infecções bacterianas piogênicas
Vírus	Citomegalovírus, infecções crônicas por vírus respiratórios e intestinais	Encefalite por enterovírus		
Fungos e parasitas	Cândida, *Pneumocystis carinii*	Giardíase intestinal, aspergilose	Cândida, Nocardia, Aspergilo	
Características especiais	Doença agressiva com patógenos oportunistas, incapacidade de limpar infecções, reações adversas a vacinas atenuadas	Infecções gastrointestinais crônicas, sepse, meningite	Neutrofilia	

Imunodeficiências Primárias da Imunidade Específica

Imunodeficiência Combinada Severa

A Imunodeficiência Combinada Severa (SCID, *Severe Combined Immunodeficiency Disease*) é uma família de defeitos genéticos que têm em comum deficiências em ambas as formas de imunidade, a humoral e a mediada por células. Em sua forma extrema, a SCID resulta de um defeito na célula-tronco linfoide comum, que resulta em respostas defeituosas mediadas por células e humorais. Mais comumente, os defeitos da SCID afetam ou os linfócitos T, ou os linfócitos B e T e são mais bem-caracterizados em humanos, camundongos cães e cavalos. Os defeitos dos linfócitos T geralmente resultam, clinicamente, em uma imunodeficiência combinada, porque há uma falha secundária da imunidade humoral como resultado da incapacidade dos linfócitos T de proverem os sinais necessários para a ativação de linfócitos B. Esses defeitos resultam na incapacidade de gerar uma resposta imune específica e podem ter um padrão autossômico recessivo, ligado ao X ou esporadicamente herdado. Os tipos de defeitos subjacentes são diversos e podem envolver sistemas enzimáticos ou proteínas necessárias para o desenvolvimento e a diferenciação dos linfócitos ou vias de transdução dos sinais envolvidos na ativação dos linfócitos. Geralmente, a manifestação infecciosa mais comum de SCID é uma infecção viral ou fúngica. A imunidade contra as infecções virais e fúngicas é amplamente dependente da imunidade mediada por células. A imunidade contra a maioria das bactérias (especialmente bactéria extracelular) é amplamente dependente da imunidade humoral e os recém-nascidos possuem imunidade humoral adequada provida pela transferência passiva de anticorpos maternos para protegê-los.

SCID em cavalos é um distúrbio recessivo autossômico descrito em cavalos da raça árabe e mestiços de árabes. O defeito resulta em profunda linfopenia (menos de 1.000/mm^3) atribuída à incapacidade de produzir linfócitos T e B funcionais. Ao nascer, previamente à aquisição de anticorpos maternos via colostro, os animais acometidos são deficientes em IgM e, após o catabolismo dos anticorpos transferidos passivamente, apresentam agamaglobulinemia. Infecções recorrentes são típicas e a

morte é comumente o resultado da infecção pelo adenovírus equino, *Pneumocystis carinii, Cryptosporidium parvum,* ou uma variedade de patógenos bacterianos comuns aos equinos. Macroscopicamente, o timo é pequeno e pode ser indetectável. Microscopicamente, existe profunda hipoplasia linfoide do tecido linfoide primário e secundário. O timo tem pequenos lóbulos, sem nenhuma diferenciação corticomedular, poucos linfócitos, corpúsculos de Hassal e ocasionais cistos. O baço não contém folículos linfoides, bainhas linfoides perivasculares ou plasmócitos. Adicionalmente, observou-se que não há estroma de tecido conjuntivo nos sítios foliculares linfoides no baço e essa característica pode ser utilizada para diferenciar hipoplasia de atrofia. Há ausência de folículos linfoides, plasmócitos e diferenciação corticomedular. A base molecular para o defeito foi identificada como uma mutação espontânea no gene que codifica a subunidade catalítica da proteína quinase dependente de DNA (DNA-PKcs) que é localizada no cromossomo 9. Nos potros acometidos há ausência total de DNA-PKcs. A DNA-PK é necessária para a recombinação da cadeia pesada da imunoglobulina e genes TCR durante o desenvolvimento, e, quando ineficaz, resulta na incapacidade de formar regiões V funcionais. Curiosamente, como resultado da mutação da DNA-PKcs, os cavalos acometidos apresentam defeito nos mecanismos de reparação de DNA. A importância dos mecanismos de reparação de DNA na prevenção do câncer (Caps. 1 e 6) sugere que os potros acometidos e os portadores heterozigotos têm maior risco de desenvolver câncer. Embora os potros acometidos raramente sobrevivam mais de cinco meses de idade, os portadores heterozigotos sobrevivem e observou-se que têm maior risco de desenvolver sarcoides, uma neoplasia cutânea fibroblástica localmente agressiva.

A SCID em cães foi descrita em Basset hounds como um defeito ligado ao X (XSCID), caracterizado por linfopenia, com aumento do número de linfócitos B e poucos a nenhum linfócito T. A linfopenia não é tão profunda como nos potros SCID. Com aproximadamente entre seis e oito semanas de idade, à medida que declina a concentração de anticorpos recebidos da mãe, os animais acometidos desenvolvem infecções recorrentes de pele e dos sistemas respiratório ou gastrointestinal. Fenotipicamente há um declínio no número de linfócitos $CD8^+$ circulantes, resultando numa relação $CD4^+$:$CD8^+$ de aproximadamente 15:1 (comparado com a relação normal de 2:1) e porcentagem normal de linfócitos B. Cães com XSCID são hipogamaglobulinêmicos, com concentrações normais de IgM sérica e concentrações diminuídas de IgG e IgA. Os cães afetados raramente sobrevivem mais de quatro meses de idade e a morte é frequentemente atribuída à septicemia ou infecções virais sistêmicas. Na necropsia, linfonodos, tonsilas, placas de Peyer e timo são extremamente pequenos e podem ser indetectáveis. Microscopicamente, há

hipoplasia linfoide severa com aspectos semelhantes aos descritos previamente para os potros com SCID. O timo dos cães afetados é pequeno (aproximadamente 10% do peso dos controles da mesma idade) e se caracteriza por falha na demarcação e pequenos lóbulos com poucos ou nenhum linfócito (Fig. 5-34). Há um marcante aumento nas porcentagens CD8/CD4 no timo (46% *versus* 16%, nos controles da mesma idade), compatível com o bloqueio na diferenciação de linfócitos T. A XSCID canina se deve à mutação na subunidade gamacomum (γ_c) dos receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Esses receptores, para cinco citocinas imunologicamente diferentes, pertencem à família de receptores de citocinas tipo I. A deleção nos quatro pares de bases resulta em um códon interrompido que evita a completa tradução do RNA mensageiro (mRNA) para γ_c. Os linfócitos T não são funcionais devido à incapacidade de expressar o receptor de IL-2 funcional. Os linfócitos B são ativados somente por antígenos independentes de linfócitos T e, embora sejam capazes de sintetizar IgM, são incapazes de mudar de classe para IgG. Uma forma molecular semelhante de XSCID foi descrita na raça Cardigan Welsh Corgi. Uma mutação por inserção, devido à inserção de uma citocina no éxon 4, também resulta em códon de parada, prevenindo completa tradução do RNAm para γ_c. Na SCID humana, as mutações de γ_c são o mecanismo molecular mais comum com inúmeros pontos distintos, inserção, deleção e as mutações identificadas. Uma forma recessiva autossômica da SCID foi descrita em terriers Jack Russel, que é o resultado da mutação de DNA-PKcs, semelhante àquela descrita previamente em cavalos árabes e camundongos CB-17.

A

B

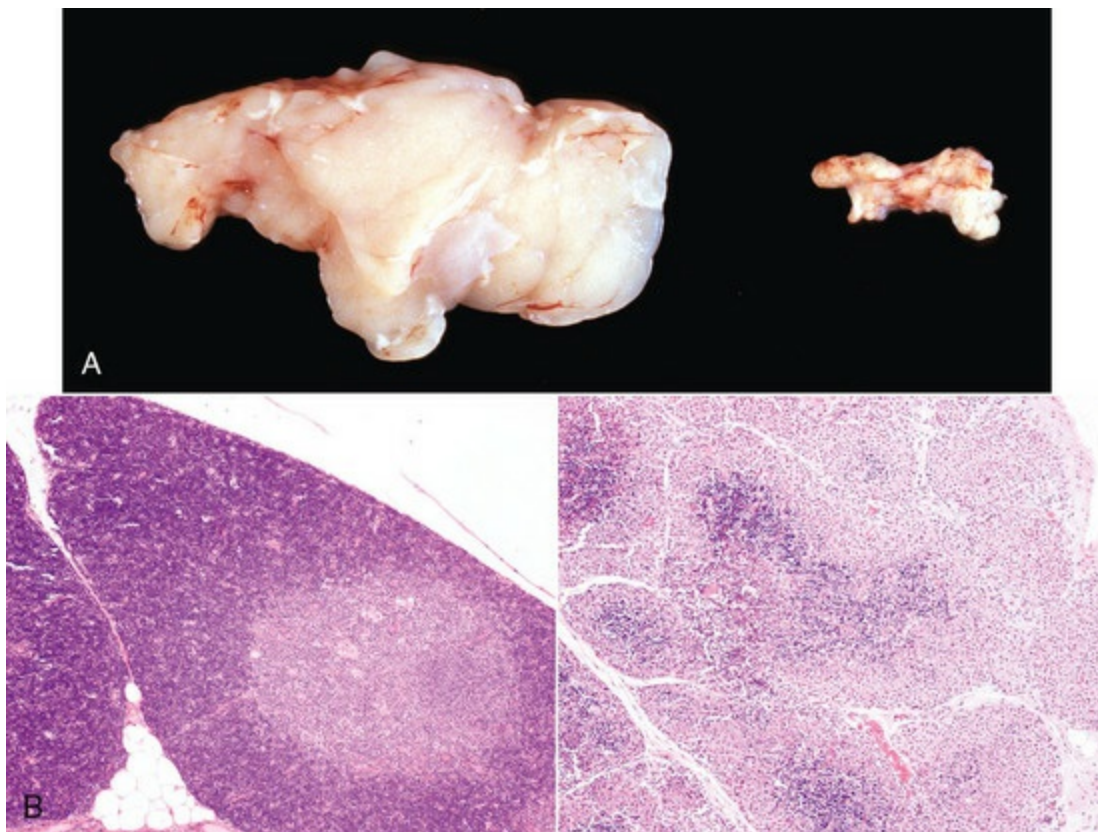



Fig. 5-34 Timos na imunodeficiência combinada severa ligada ao X, filhote normal e filhote afetado.

A, A glândula de um filhote normal *(esquerda)* pesou 7,4 g e a glândula de um filhote com XSCID *(direita)* pesou 0,2 g. **B,** Timo de um cão neonato normal *(esquerda)* e de um cão neonato com XSCID *(direita)*. O lóbulo tímico normal tem uma região medular pálida e uma região cortical escura que é densamente povoada com linfócitos pequenos. O timo com XSCID tem pequenos lóbulos sem distinção corticomedular e é pobre de linfócitos pequenos. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. P.W. Snyder, School of Veterinary Medicine, Purdue University.)*

A SCID em camundongos ocorre na linhagem CB-17 e é um traço recessivo autossômico, caracterizado pela ausência de linfócitos B e T maduros. A base molecular para o fenótipo SCID é atribuída a um defeito resultando em atividade diminuída da enzima DNA-PK. Embora os camundongos sejam altamente suscetíveis a infecções oportunistas, eles podem ser mantidos em ambientes que minimizem sua exposição a agentes patogênicos, e permanecem vivos por mais de um ano. Um achado imunológico interessante em camundongo de mais idade (mais de seis meses de idade), embora seja pouco compreendido, é a habilidade de produzir pequena quantidade de imunoglobulina e pequeno número de linfócitos T maduros. Esse fenótipo é referido como *SCID de escape*. Esse fenótipo de escape foi descrito em outras formas de SCID. Como em outras espécies com mecanismos de reparo de DNA deficientes, existe aumento da sensibilidade à lesão por radiação ionizante.

Imunodeficiência Comum Variável

A imunodeficiência comum variável é uma imunodeficiência primária caracterizada por hipogamaglobulinemia que se inicia na idade adulta, atribuída a um defeito intrínseco de linfócitos B, o que resulta em incapacidade de produzir muitos anticorpos. A doença foi descrita em uma ninhada de cães Daschund miniatura. Os cães se caracterizavam pela ausência de linfócitos B nos tecidos linfoides e pouca ou praticamente nenhuma imunoglobulina. Na necropsia, os cães acometidos tinham lesões caracterizadas como atrofia de tecido linfoide e pneumonia. Os linfonodos foram caracterizados como sendo ausentes em folículos linfoides. A pneumonia foi causada por *Pneumocystis carinii,* um patógeno oportunista comum em animais e humanos imunocomprometidos. Em humanos existem vários defeitos intrínsecos aos linfócitos B que previnem sua diferenciação terminal e afetam sua habilidade de produzir imunoglobulinas, por isso a denominação imunodeficiência variável. Doença semelhante também foi descrita em um cavalo Quarto de Milha de 12 anos de idade, caracterizada por hipogamaglobulinemia e ausência de linfócitos B na circulação, medula óssea e baço.[*]

Agamaglobulinemia

Agamaglobulinemia é uma imunodeficiência primária caracterizada pela falta de habilidade em produzir imunoglobulinas e pela ausência de linfócitos B maduros e plasmócitos. A doença foi descrita em cavalos puro-sangue inglês (Thoroughbred), Quarto de Milha e Standardbred. Todos os casos ocorreram em machos, sendo sugerido que, assim como em humanos, seja um traço ligado ao X. Microscopicamente, havia ausência de plasmócitos, folículos primários e centros germinativos nos linfonodos. Os cavalos acometidos comumente apresentam infecções bacterianas extracelulares nas articulações e no sistema respiratório. Em humanos, existe mutação de gene BTK localizado no cromossomo X que codifica uma tirosina quinase, o que resulta na interrupção do desenvolvimento de linfócito B no estagio pré-B. A doença em humanos é designada como agamaglobulinemia ligada ao X (XLA).

Deficiências Seletivas de Imunoglobulinas

Deficiências seletivas são representadas por várias doenças caracterizadas por deficiência de uma classe individual de imunoglobulina. Formas dessa doença foram identificadas e descritas em cavalos e cães. As formas mais comuns são deficiência seletiva de IgM e deficiência seletiva de IgA, caracterizada por concentrações séricas de IgM e IgA, respectivamente, dois desvios-padrão abaixo do normal. As concentrações séricas de outras classes de imunoglobulinas são normais, bem como o número de linfócitos B. Essas deficiências podem não resultar em sinais clínicos até

ocorrer a degradação de anticorpos maternos transferidos. Nos equinos, existem distintas formas de deficiência seletiva de IgM, com a maioria dos animais acometidos sucumbindo à septicemia ou pneumonia por volta de dez meses de idade. Alguns potros sobrevivem mais de dez meses e comumente morrem por causa de infecções pulmonares recorrentes antes de alcançar a maturidade. Alguns animais acometidos tornam-se adultos antes de apresentar sinais clínicos de deficiência seletiva de IgM. A deficiência seletiva de IgA foi descrita em inúmeras raças de cães, incluindo pastor-alemão, Shar-Pei, Setter irlandês e Beagle. Por causa da importância da IgA na imunidade da mucosa, muitos cães acometidos têm infecções respiratórias, gastrointestinais ou cutâneas. Alguns cães acometidos, à semelhança de humanos com deficiência de IgA, apresentam predisposição ao desenvolvimento de doenças atópicas. Na maioria das vezes, há número normal de plasmócitos produtores de IgA, sugerindo incapacidade de sintetizar ou secretar IgA. Embora a base molecular para as deficiências seletivas de imunoglobulinas seja desconhecida, acredita-se que elas estejam relacionadas à diferenciação de linfócitos B ainda não sensibilizados, em plasmócitos secretores de imunoglobulinas.

Hipoplasia do Timo

A hipoplasia do timo representa inúmeras imunodeficiências caracterizadas pela falha em desenvolver timo funcional, resultando em deficiência de linfócito T. Camundongos homozigotos para o traço genético nu (nu/nu) apresentam atriquia, e essa linhagem atímica é comumente referida como camundongo nu. Os camundongos acometidos apresentam parada do desenvolvimento do timo, que ocorre ao redor de 12 dias de gestação e resulta na ausência de timo funcional. Os camundongos nus apresentam respostas imunes defeituosas mediadas por células e são incapazes de desenvolver respostas humorais. As deficiências imunológicas são atribuídas à deficiência das respostas dos linfócitos T. Os animais heterozigotos (nu/ +) são normais. Os poucos linfócitos T circulantes nos camundongos afetados possuem TCRs do tipo γ/δ em vez do tipo α/β. Sob condições convencionais de manejo, a mortalidade é alta durante as primeiras duas semanas de vida; entretanto, quando mantidos em ambientes livres de patógenos, eles podem sobreviver por um período maior de tempo. Essa linhagem de camundongo é um importante modelo animal, já que pode tolerar alotransplantes e xenotransplantes. De modo similar, embora menos caracterizadas, as condições de atriquia e de ausência de timo foram descritas em outras espécies. Uma condição em humanos caracterizada por hipoplasia do timo é designada como *síndrome de DiGeorge*. A síndrome de DiGeorge é uma deficiência de linfócito T resultante de um defeito embriológico atingindo o desenvolvimento das terceira e quarta bolsas faringeanas. Os humanos acometidos têm defeitos do timo

(quarta bolsa faringeana) e da paratireoide (terceira bolsa faringeana). Eles têm linfócitos T circulantes diminuídos e áreas dos linfócitos T dos tecidos linfoides (área paracortical dos linfonodos e camada periarteriolar do baço) são deficientes em linfócitos. Há ausência de resposta imune mediada por células. A síndrome de DiGeorge não é familiar, mas o resultado da deleção de um gene específico, que é um membro da família "T-box" de fatores de transcrição. Especificamente, não se sabe como ou por que esse fator de transcrição influencia o desenvolvimento do timo e da paratireoide.

Imunodeficiências Primárias da Imunidade Inespecífica

Deficiências do Sistema Complemento

O sistema complemento contém mais de 30 proteínas solúveis ou ligadas a células, que influenciam as respostas imunes e inflamatórias. As vias de ativação do complemento, a regulação do sistema complemento e as consequências da ativação do complemento foram previamente descritas no Capítulo 3. Em humanos, as deficiências herdadas foram descritas para quase todos os componentes e dois dos inibidores. Embora a deficiência de C2 seja a mais comum, humanos com deficiências nos componentes da via clássica têm pouco ou nenhum risco aumentado para infecções, sugerindo que as vias de ativação alternativa e por lectina são suficientes para controlar as infecções. Deficiências dos componentes da via clássica são associadas a risco maior de incidência de doença autoimune tipo LES, o que tem sido atribuído à diminuição da depuração dos complexos imunes pelo sistema monócito-macrófago. Embora as deficiências dos componentes da via alternativa (properdina e fatores D e H) sejam raras, quando ocorrem são associadas a infecções piogênicas recorrentes. Uma deficiência de C3, que é necessário para todas as três vias do complemento, é a deficiência mais séria e resulta em sérias infecções recorrentes. Um traço autossômico recessivo, que resulta em deficiência geneticamente determinada de C3, foi descrito no cão Brittany spaniel. Cães homozigotos apresentam severa diminuição das concentrações séricas de C3 e também das atividades de opsonização e de quimiotaxia quando comparados aos cães normais. Cães afetados são predispostos a infecções recorrentes e glomerulonefrite membranoproliferativa tipo 1. Infecções bacterianas com *Clostridium* spp., *Escherichia coli,* e *Klebsiella* spp. resultam em pneumonia, septicemia e piometria, respectivamente, e são as manifestações clínicas mais comuns.

A base molecular para a deficiência foi identificada como mutação de eliminação que resulta na interrupção prematura do códon, impedindo a adequada tradução e resultando em concentrações reduzidas de mRNA. Cães heterozigotos têm

concentração sérica de C3 de aproximadamente 50% do normal, mas são clinicamente normais. A deficiência de C3 também foi descrita em cobaias e coelhos.

Um traço autossômico recessivo que resulta em deficiência do fator H, um componente da via alternativa do complemento, foi descrito em suíno da raça Norwegian Yorkshire. O fator H é um regulador da ativação de complemento que bloqueia a formação de C3 convertase e é um cofator para a clivagem de C3b pelo fator I. Deficiências do fator H resultam na produção desregulada de C3b sob a ativação da via alternativa. A manifestação clínica mais comum é a doença renal. Os suínos afetados desenvolvem glomerulonefrite membranoproliferativa, caracterizada por alterações glomerulares que consistem em espessamento da parede capilar, proliferação das células mesangiais, depósitos intramembranosos densos e depósitos glomerulares dos componentes de C3. A doença é comumente referida como *doença do depósito denso de suínos*.

A base molecular das concentrações séricas diminuídas do fator H foi relatada como sendo o resultado das alterações na sequência de nucleotídeos no gene do fator H que causa bloqueio na secreção de proteína. Os hepatócitos dos animais afetados têm concentrações aumentadas de fator H. A deficiência hereditária do fator H em humanos pode ser caracterizada por uma grande gama de manifestações clínicas que variam de infecções bacterianas recorrentes à doença glomerular à síndrome urêmica hemolítica. As deficiências dos componentes terminais (C5, C6, C7, C8 e C9), necessários para a formação de complexo de ataque da membrana e a lise de membrana celular, ocorrem e geralmente resultam no aumento das infecções bacterianas.

Deficiências do inibidor de C1 e outras proteínas reguladoras, embora descritas em humanos, ainda não foram descritas nos animais domésticos. A deficiência do inibidor de C1 é um traço autossômico dominante que causa angioedema hereditário. O inibidor de C1 é um inibidor de protease que tem como alvo as enzimas C1r e C1s da via clássica do complemento, o fator Hageman (fator XII) do sistema de coagulação e o sistema calicreína. Como indicado no Capítulo 3, essas três vias são estreitamente relacionadas e resultam na elaboração das aminas vasoativas, notadamente a bradicinina. Os pacientes humanos desenvolvem episódios de edema envolvendo pele e membranas mucosas, como as da laringe e do sistema gastrointestinal. Deficiências das proteínas reguladoras ligadas a membranas, como o fator de desintegração e aceleração e o fator de restrição homólogo, resultam em hemoglobinúria paroxística noturna. Na ausência desses fatores reguladores, as hemácias podem ser mais facilmente lisadas por concentrações de complemento que são muito mais baixas do que as requeridas normalmente. O aumento da lise das hemácias causa anemia hemolítica crônica e hemoglobinúria.

Síndrome de Chédiak-Higashi

A síndrome de Chédiak-Higashi é uma doença hereditária causada por lisossomos, melanossomos, grânulos densos das plaquetas e grânulos citolíticos defeituosos. A doença foi descrita em felinos, bovinos, baleias orcas, camundongos beges, ratos, visons aleutianos e humanos. As manifestações clínicas comuns da doença podem incluir hipopigmentação, tendência a sangramento, anormalidades oculares e infecções recorrentes. Algumas espécies são mais suscetíveis a infecções recorrentes do que outras. A característica dessa doença é a presença de grânulos anormais nos melanócitos, neutrófilos, eosinófilos e monócitos. Os grânulos grandes são melanossomos (melanócitos), lisossomos (vários tipos celulares) ou grânulos citoplasmáticos (grânulos primários e secundários fundidos dos neutrófilos). Os neutrófilos contendo grânulos gigantes têm as funções comprometidas, como quimiotaxia defeituosa e morte intracelular. As células NK também são defeituosas e também podem contribuir para o aumento da suscetibilidade a infecções, relatado em algumas espécies. Os visons com a síndrome de Chédiak-Higashi apresentam suscetibilidade aumentada ao vírus da doença do vison aleutiano. A hipopigmentação é o resultado de incapacidade dos melanócitos, que contêm melanossomos anormalmente grandes, de migrar e liberar seu conteúdo, resultando em deficiência de pigmento, mais comumentemente evidente em pele, pelo e olho. A tendência à hemorragia é uma coagulopatia que resulta da deficiência plaquetária. A contagem das plaquetas é geralmente normal. Na maioria das espécies estudadas, mais recentemente nos bovinos, existe agregação plaquetária insuficiente por causa da resposta diminuída ao colágeno. Pesquisas sugerem que a glicoproteína GPIa/Iia ($\alpha_2\beta_1$- integrina) ou a via rodoctina de ativação de plaqueta possa ser defeituosa. Anormalidades oculares identificadas em bovinos, gatos, visons, camundongos e humanos são semelhantes e caracterizadas por pigmentação ocular anormal e fotofobia associada. Os felinos com a síndrome de Chédiak-Higashi frequentemente desenvolvem catarata. A base molecular da síndrome de Chédiak-Higashi foi identificada em algumas formas humanas, nos camundongos beges e nos bovinos como sendo o resultado da mutação do gene Lyst. O gene Lyst codifica uma proteína associada à membrana, a qual se acredita que regula o tráfego intracelular de proteína. Permanece desconhecido o mecanismo exato de como a proteína regula o tráfego intracelular.

Deficiência de Adesão Leucocitária

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Amiloidose

Embora não exista nenhuma evidência indicando que a amiloidose seja sempre o resultado de anormalidade imunológica primária, sua patogênese pode envolver componentes do sistema imune e, como tal, é discutida aqui. A amiloidose representa um amplo espectro de condições patológicas e clínicas que apresentam em comum a deposição de amiloide. O amiloide é uma substância proteinácea patológica de diferentes entidades químicas com uma propriedade de conformação idêntica de formar camadas de folhas β-pregueadas de fibrilas não ramificadas, como identificado pela cristalografia e espectroscopia com infravermelho (Fig. 5-35). Por microscopia de luz e coloração com hematoxilina e eosina (H&E) o amiloide aparece como um amorfo, eosinofílico, hialina, substância extracelular que, com acumulação progressiva, resulta na atrofia por pressão de células tecidos adjacentes (Fig. 5-36). Embora o amiloide possa ser originado de diferentes entidades químicas, todos os depósitos apresentam a mesma aparência e características tintoriais. Em humanos, existem três formas bioquímicas maiores e várias menores. A amiloidose é o aspecto de diversos mecanismos patológicos e, dessa forma, não deve ser considerada uma doença única, mas um grupo de doenças tendo em comum a deposição de proteínas de aspecto semelhante. Muitas vezes, é necessário diferenciar o amiloide de outros depósitos extracelulares de aspecto semelhante, como o colágeno e a fibrina. A diferenciação dessas proteínas é facilmente alcançada usando técnicas histoquímicas. A técnica mais comum para identificar o amiloide é o corante vermelho-congo, a qual não tem especificidade química para o amiloide, mas é dependente da propriedade conformacional de ser arranjada em camadas β-pregueadas. O corante vermelho-congo tinge a substância amiloide numa coloração que varia do laranja ao vermelho e, quando visto sob luz polarizada, revela um material característico verde birrefringente (Caps. 1, 8 e 11). A perda da coloração pelo vermelho-congo pelo pré-tratamento dos cortes com permanganato de potássio pode sugerir que a proteína amilodogênica é de origem associada à amiloide (ver a seção seguinte).

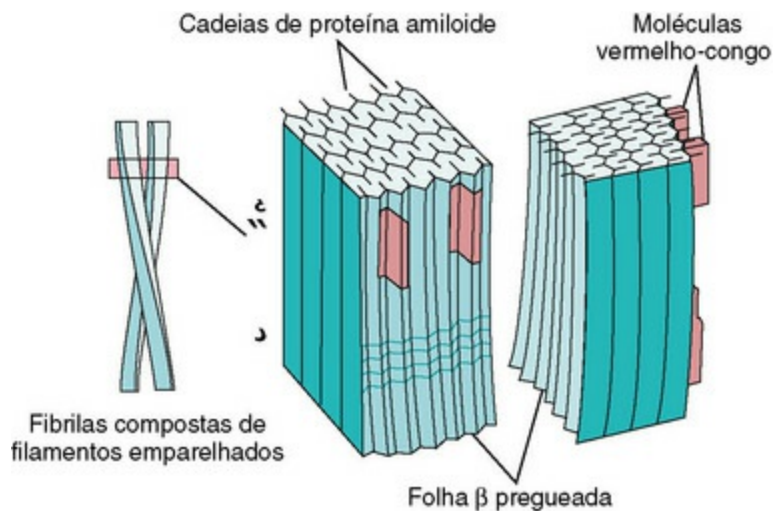



Fig. 5-35 Representação esquemática do fibrilas da amiloide, folha β pregueadas e sítios de ligação para o corante vermelho-congo.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

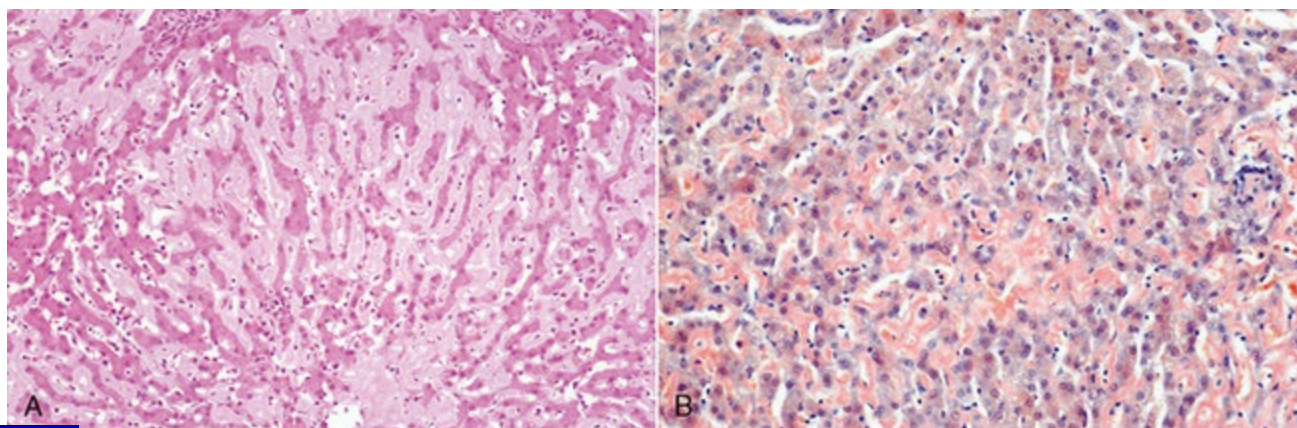



Fig. 5-36 Amiloidose, fígado, cão.

Esse cão tem episódios repetidos de vasculite. A amiloide foi atribuída à amiloidose reativa sistêmica (amiloide AA) causada pelo aumento das concentrações de amiloide sérico A (SAA). **A,** Fígado. Os espaços de Disse são expandidos por material proteínaceo eosinofílico (amiloides) que causaram atrofia das cordas hepáticas. Coloração H&E **B,** Os depósitos da amiloide ganham cor laranja pela coloração por vermelho-congo.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. P. W. Snyder, School of Veterinary Medicine, Purdue University.)*

Natureza Química do Amiloide

O amiloide contém aproximadamente 95% de proteínas fibrilares e 5% de componente P e outras glicoproteínas. Das 15 formas bioquimicamente distintas do amiloide reconhecido em humanos, três são as mais comuns: (1) cadeia leve amiloide (AL), derivada das cadeias leves das imunoglobulinas de plasmócitos; (2) amiloide associado (AA), derivada da proteína sérica de fase aguda amiloide A (SAA); (3) Aβ amiloide, derivada da proteína precursora amiloide (APP). Essas formas de amiloide

são também reconhecidas nas espécies domésticas.

A forma AL de amiloide pode conter cadeias leves completas de imunoglobulinas, a porção terminal NH_2 das cadeias leves de imunoglobulina ou ambas. Das duas cadeias leves da imunoglobulina, λ e κ, a maioria das formas AL consiste em cadeias leves λ ou seus fragmentos. As células secretoras de imunoglobulinas, os linfócitos B e os plasmócitos são associados à deposição de amiloide AL.

A forma AA de amiloide consiste em um fragmento proteolítico de proteína de fase aguda maior, denominada SAA, a qual é encontrada no plasma e sintetizada no fígado, liberada durante as reações inflamatórias sistêmicas.

A forma Aβ do amiloide contém um fragmento proteolítico de APP e é associado à angiopatia amiloide cerebral do mal de Alzheimer em humanos e com algumas formas de neurodegeneração no cérebro canino.

Do grande número de outras proteínas bioquimicamente distintas que foram associadas à formação de amiloide em inúmeras doenças clínicas humanas, somente algumas são relevantes para os animais domésticos. Uma delas é a amiloidose de ilhotas, acometendo o pâncreas felino. O amiloide de ilhotas é derivado do polipeptídeo amiloide de ilhota (IAPP), que é um hormônio sintetizado pelas células β das ilhotas pancreáticas. Todas as formas de amiloide contêm outros componentes menores, incluindo proteína amiloide P sérica, proteoglicanos e glicosaminoglicanos. O amiloide sérico P pode funcionar para estabilizar as fibrilas e diminuir sua suscetibilidade à proteólise.

Classificação de Amiloidose

Além da classificação baseada no constituinte primário, como foi discutido previamente, é útil também, de uma perspectiva do patologista, categorizar essas condições de acordo com suas doenças clínicas e patogênese (Tabela 5-9). O amiloide pode ser sistêmico (generalizado), com depósitos em muitos órgãos, ou pode ser localizado, com depósitos limitados a um único órgão. A forma sistêmica ou generalizada pode ser classificada adicionalmente em amiloidose primária (AL), quando associada à discrasia de imunócito, ou amiloidose secundária (SAA), quando associada a processo inflamatório crônico ou destrutivo. Amiloidose hereditária ou familiar engloba uma categoria heterogênea separada, com diversos padrões distintos de envolvimento de órgão que são reconhecidos primariamente em humanos.

Tabela 5-9 Classificação de Amiloidose

Categoria Clínico-patológica	Doenças Associadas	Principal Proteína Fibrilar	Proteína Precursora Quimicamente Relacionada
AMILOIDOSE SISTÊMICA (GENERALIZADA)			
Discrasias da célula imunocompetente (imunócito) com amiloidose (amiloidose primária)	Mieloma múltiplo e outras proliferações monoclonais de linfócito B	AL	Cadeias leves de imunoglobulina, principalmente cadeia λ
Amiloidose reativa sistêmica (amiloidose secundária)	Condições inflamatórias crônicas	AA	SAA
Amiloidose familiar	Alguns animais têm deposição sistêmica de amiloides, além de depósitos renais	AA	
AMILOIDOSE LOCALIZADA			
Amiloide do envelhecimento	Doença neurodegenerativa, plaquetas senis, angiopatia amiloide cerebral	Aβ	APP
Tumores endócrinos	—	A Cal	Calcitonina, polipeptídeos hormônios ou pró-hormônios
Tumores não endócrinos	Tumor odontogênico produtor de amiloide, ameloblastomas		
Ilhotas de Langerhans	Diabetes melito	IAPP	Polipeptídeo amiloide de ilhota
Sistema pulmonar	—	Apolipoproteína A-1	Vasculatura da apolipoproteína A-1
Doenças de príon	Várias doenças de príon de CNS, encefalopatia espongiforme	Proteína príon deformada (PrP^{Sc})	Proteína príon normal PrP
Amiloidose familiar do cachorro	Doença renal	AA	Possível SAA
Amiloidose familiar do gato	Doença renal	AA	Possível SAA
Amiloidose gastrointestinal	Achados relacionadas com a idade		Desconhecida (não AA)

A Cal, Amiloide de origem hormônica; *AA*, amiloide associado; *AL*, cadeia leve amiloide; *APP*, proteína precursora amiloide; *SNC*, sistema nervoso central; *IAPP*, polipeptídeo amiloide de ilhota; *SAA*, amiloide sérico A.

Amiloidose Primária

A amiloidose primária é a forma sistêmica mais comum da amiloidose e é do tipo AL. Muitos casos de amiloidose AL são atribuídos à presença de algum tipo de discrasia do imunócito. As discrasias mais comuns do imunócito associadas à amiloidose AL nas espécies domésticas é a neoplasia dos plasmócitos. Os neoplasmas derivados dos plasmócitos incluem o plasmocitoma intramedular e o mieloma ou, o mais comum, o mieloma múltiplo, que mais frequentemente é limitado à medula óssea. Embora os plasmócitos neoplásicos geralmente sintetizem quantidades anormais de imunoglobulina completa ou dos componentes da imunoglobulina (cadeia leve ou pesada), somente uma pequena porcentagem de pacientes com esses neoplasmas desenvolve amiloidose. Na eletroforese das proteínas séricas, pode ser observada gamopatia monoclonal que é compatível com a presença de um único tipo de imunoglobulina. Além disso, em alguns casos o soro pode conter somente a cadeia leve (designada como *proteína de Bence-Jones)*. Porque um plasmócito pode sintetizar somente a cadeia leve do tipo λ ou κ e porque as neoplasias derivadas dos plasmócitos são de origem clonal, somente um tipo de cadeia leve estará presente. A cadeia leve λ é mais frequentemente identificada na amiloidose do tipo AL. Porque as cadeias leves são pequenas proteínas (aproximadamente 50 kD), elas são frequentemente detectadas na urina dos pacientes acometidos. A mera presença de proteína de Bence-Jones isoladamente não é suficiente para produzir amiloidose AL,

pois muitos dos casos de neoplasias de plasmócitos com proteína de Bence-Jones identificáveis ocorrem na maioria das espécies domésticas sem o desenvolvimento de amiloidose. Contrastando com a amiloidose em humanos, nos quais a maioria dos pacientes com amiloide AL não tem nenhuma neoplasia de plasmócito ou de linfócito B aparente mas apresenta anticorpos monoclonais ou cadeia leve no soro ou na urina, os animais domésticos raramente apresentam amiloide do tipo AL sem evidência de discrasia de imunócito. Uma discussão mais completa dessas neoplasias pode ser encontrada no Capítulo 13.

Amiloidose Sistêmica Reativa

A amiloidose sistêmica reativa é a forma mais comum em animais. Essa forma de amiloidose apresenta distribuição sistêmica e é conhecida também como *amiloidose secundária* porque é geralmente secundária à inflamação crônica de um processo tecidual destrutivo. A amiloidose sistêmica reativa nos animais domésticos é a forma de amiloide AA, que é mais frequentemente secundária a condições inflamatórias crônicas ou neoplásicas (discrasias não relacionadas aos imunócitos) ou idiopáticas, em que nenhuma doença subjacente é encontrada. É necessário haver um prolongado aumento da concentração sérica de proteína SAA, mas isso não é suficiente para o desenvolvimento de amiloide AA. Essa forma de amiloidose é reconhecida na maioria das espécies. Uma forma da doença é também reconhecida em chitas em cativeiro e nos tigres siberianos. Nos guepardos, em que os depósitos renais ocorrem primariamente no interstício medular, condições inflamatórias, mais frequentemente gastrite, foram encontrados nos felinos acometidos.

Amiloidose Familiar

Essa é uma forma sistêmica de amiloidose AA que é hereditária em algumas raças de cães e gatos. A amiloide AA familiar foi descrita, em gatos, nas raças abissínio e siamês e, em cães, na raça Shar-pei. Os sistemas orgânicos acometidos são variados, mas os depósitos ocorrem mais comumente nos rins (principalmente uma deposição glomerular no gato abissínio e deposição medular intersticial no cão Shar-pei) e hepático (gato siamês). As fibrilas amiloides consistem em proteínas AA, sugerindo que essa forma pode ser relacionada a condições inflamatórias crônicas. A análise preliminar das diferentes isoformas de SAA no gato sugere que certos genes SAA podem contribuir para o desenvolvimento dessa forma de amiloide. A maioria das espécies domésticas apresenta pelo menos três isoformas de SAA.

Amiloidose Localizada

Ocasionalmente, depósitos amiloides são limitados a um único órgão ou tecido. Em muitos casos, os depósitos localizados são macroscopicamente visíveis como massas.

A amiloidose localizada está presente nos tumores epiteliais odontogênicos calcificados (tumores odontogênicos produtores de amiloide) do gato e do cão. Um dos aspectos proeminentes dessa rara neoplasia é a presença de amiloide, que frequentemente se calcifica. Algumas formas de encefalopatia espongiforme transmissível, de ocorrência natural, como a doença caquetizante crônica (DCC), são caracterizadas por placas amiloides no cérebro em adição à vacuolização intraneuronal. As lesões de DCC e outras doenças relacionadas ao príon são discutidas no Capítulo 14.

Amiloidose Endócrina

A deposição de amiloide no pâncreas dos gatos, primatas não humanos (macacos e babuínos) e humanos pode levar ao desenvolvimento de diabetes melito do tipo 2. O amiloide é depositado nas ilhotas pancreáticas e é derivado do amiloide polipeptídico de ilhotas (IAPP), uma proteína normalmente secretada pelas células β do pâncreas. Não se sabe como uma proteína normal se torna amiloidogênica em algumas circunstâncias. Não se sabe se a deposição de amiloide e o desenvolvimento clínico do diabetes melito são resultado da perda progressiva de células β a partir do amiloide ou se a deposição de amiloide ocorre como resultado da estimulação prolongada das células β como consequência da resistência à insulina. A doença em gatos é discutida no Capítulo 12. A deposição amiloide pode ocorrer no córtex da glândula adrenal; no entanto, não está associada a nenhuma deficiência funcional.

Amiloide do Envelhecimento

A deposição de amiloide pode ocorrer como alteração relacionada à idade em inúmeros sistemas orgânicos. De modo semelhante à amiloidose sistêmica senil em humanos, cães idosos podem desenvolver alterações neurodegenerativas que podem incluir amiloidose cerebrovascular ou a formação de placas senis. Esses depósitos podem consistir em inúmeras proteínas extracelulares, mas mais comumente contêm amiloide tipo Aβ. Outros sistemas orgânicos que em raras ocasiões contêm depósitos de amiloide nos cães idosos são coração, trato gastrointestinal e pulmões. A deposição de amiloide na vasculatura pulmonar dos cães idosos foi relatada como sendo derivada da apolipoproteína AI (Apo AI). Essas formas de amiloidose são discutidas nos capítulos apropriados que se referem aos respectivos sistemas orgânicos.

Patogenia da Amiloidose

A deposição de amiloide é o resultado do dobramento anormal das proteínas patogênicas, depositadas extracelularmente como fibrilas organizadas em camadas β pregueadas. Embora haja muitas proteínas diversas associadas à formação de

amiloide, todas são caracterizadas por proteínas dobradas erroneamente conduzindo à formação de fibrilas que são instáveis e autoassociadas. Igualmente diversas são as inúmeras condições que podem estar associadas à formação de amiloide e cada uma dessas condições é caracterizada por excessiva produção de proteínas amiloidogênicas propensas a se dobrar erroneamente. Duas categorias gerais de proteínas amiloidogênicas são (1) aquelas que são proteínas normais que apresentam tendência inerente a se dobrar erroneamente e formam fibrilas quando produzidas em quantidade excessiva; e (2) aquelas que são produtos de proteínas anormais resultantes de mutações genéticas, estruturalmente instáveis e formam fibrilas autoassociadas. Proteínas dobradas erroneamente são normalmente degradadas intracelularmente nos proteossomos ou extracelularmente pelos macrófagos. Na amiloidose, esses processos degenerativos são inadequados e podem ser responsáveis pelo acúmulo de proteínas dobradas extracelularmente. Um esquema patogênico simplificado para as formas principais de amiloidose é apresentado na Figura 5-37. Como discutido previamente, a excessiva produção de uma proteína precursora, embora necessária, não é suficiente para resultar na formação de amiloide. Na amiloidose sistêmica reativa secundária, um componente da reação inflamatória sistêmica resulta na ativação de macrófagos que elaboram pirógenos endógenos IL-1 e IL-6, os quais estimulam os hepatócitos a sintetizar e secretar SAA.

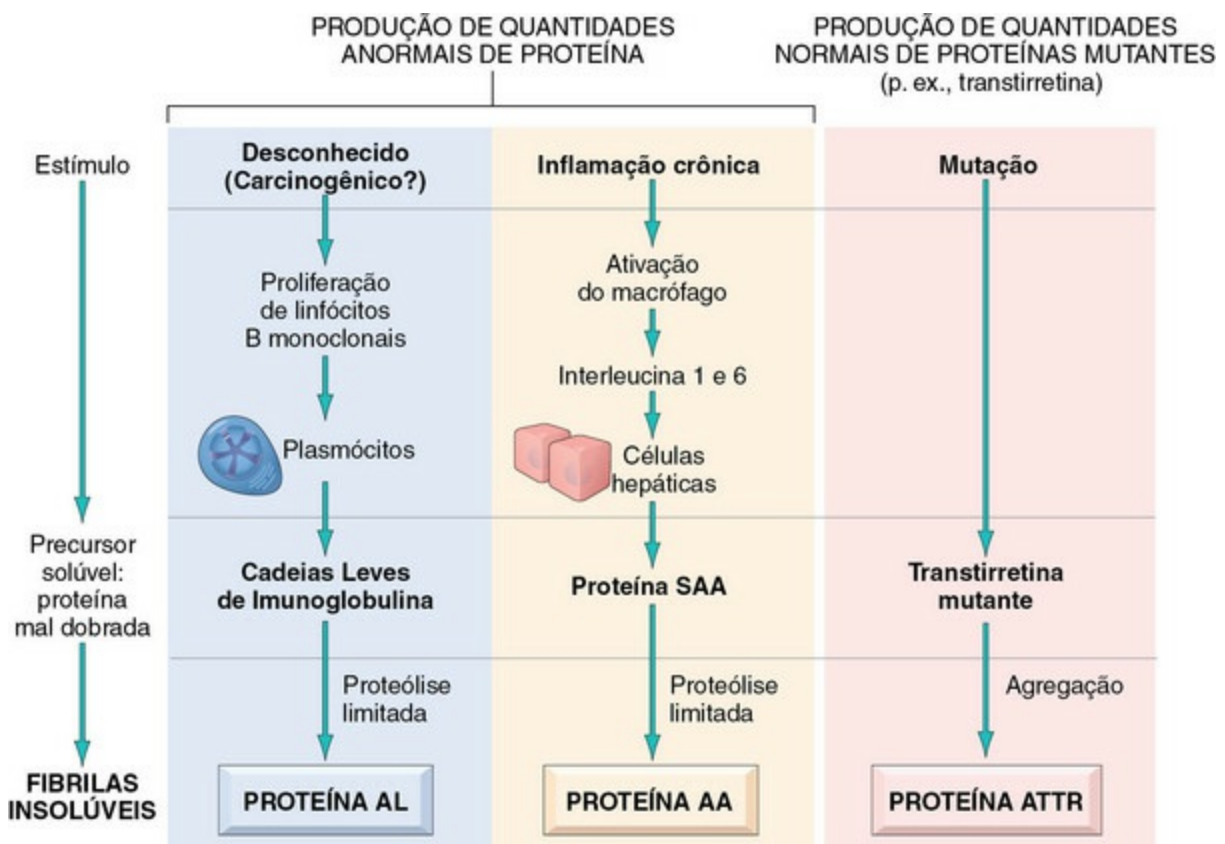



Fig. 5-37 Patogênese das principais formas de amiloidose.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009,

Saunders.)

Durante uma reação inflamatória, a quantidade de SAA no soro pode aumentar mais de cem vezes em relação às concentrações normais; entretanto, nem todas as reações inflamatórias sistêmicas resultam na formação de amiloide AA. Por que apenas algumas reações inflamatórias resultam em amiloidose? Duas teorias foram propostas: uma baseada no sistema de degradação defeituosa para o SAA e uma baseada em proteína SAA anormal, resistente à degradação. A SAA é normalmente degradada para produtos proteicos solúveis pelos componentes enzimáticos do sistema mononuclear fagocítico. Um defeito enzimático no sistema pode resultar em incompleta degradação e na produção de moléculas insolúveis que formam fibrilas. Alternativamente, uma mutação no gene SAA pode resultar na síntese de uma proteína SAA anormal, que é resistente à degradação e propensa a produzir moléculas insolúveis que formam fibrilas. Finalmente, na forma AL da amiloidose, os plasmócitos sintetizam excessiva quantidade de cadeias leves de imunoglobulina que são resistentes à degradação completa e suscetíveis à formação de fibrilas insolúveis. Embora tenha havido numerosas tentativas de identificar os únicos motivos da sequência específica de AA e as formas de amiloide AL, até o momento nenhum foi identificado. Outro interesse de pesquisa tem incidido sobre a existência da diversidade de isoformas SAA e sua relação com a formação de amiloide AA.

Morfologia da Amiloidose

Embora não haja padrões característicos ou consistentes para a distribuição de deposição amiloide em qualquer uma das categorias discutidas, algumas generalizações podem ser feitas. Amiloidose reativa sistêmica, secundária a condições inflamatórias crônicas, é geralmente a forma mais grave das formas sistêmicas. Fígado, rins, baço, linfonodos e glândulas adrenais são mais comumente envolvidos. Animais com amiloidose renal frequentemente morrem por insuficiência renal.

Macroscopicamente, os órgãos acometidos são em geral aumentados, moderadamente firmes e de coloração anormal. Algumas vezes, a aplicação de uma solução de iodo (p. ex., lugol) a um tecido afetado cora os depósitos em marrom, os quais se tornam azul-violeta quando expostos à solução de ácido sulfúrico diluído.

Microscopicamente, o diagnóstico de amiloide é fundamentado em sua localização extracelular e nas características de coloração. Como discutido previamente, o vermelho-congo é a coloração mais comumente usada para a identificação de amiloide. Com o vermelho- congo, o amiloide se cora em laranja a vermelho quando visto sob microscopia ótica, e, como material birrefringente, verde-maçã, quando visto sob luz polarizada. Todas as formas de amiloide são coradas com

o vermelho-congo porque a reação é baseada na presença de fibrilas organizadas em camadas β pregueadas. A imuno-histoquímica também pode ser usada, não somente para identificar depósitos amiloides, como também para identificar os constituintes específicos que compõem os depósitos (p. ex., anticorpos anticadeia leve β). Por microscopia eletrônica, as fibrilas amiloides são caracterizadas como túbulos não ramificados de 7,5 a 10 mm de diâmetro. As descrições do envolvimento de um sistema orgânico individual são cobertas em seus respectivos capítulos.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

* Nota da Revisão Científica: Vários TLRs, além do TLR4, já foram identificados em animais domésticos e correlacionados com resposta a diversos patógenos. Existe alguma literatura a respeito do polimorfismo do TLR4 em equinos e sua relação com a sensibilidade individual ao LPS.

* Nota da Revisão Científica: A CVID já foi descrita em outras raças de cavalos além da citada.

Capítulo 6

Neoplasia e Biologia Tumoral*

Donna F. Kusewitt

A despeito da expectativa de vida relativamente curta da maioria dos animais, as neoplasias representam uma importante preocupação para os clínicos veterinários, profissionais de diagnósticos e pesquisadores. O diagnóstico e o tratamento individualizado de tumores de animais têm se tornado uma parte proeminente da clínica de pequenos animais. Em animais de produção, as causas infecciosas e ambientais do câncer podem ter um impacto importante na saúde do rebanho. Adicionalmente, os modelos animais fornecem importantes esclarecimentos sobre a causa e o tratamento do câncer humano.

Definições

Um neoplasma é um "novo crescimento" composto de células, originalmente derivadas de tecidos normais, que sofreram alterações genéticas herdadas que permitem que elas se tornem relativamente não responsivas a controles de crescimento normais e se expandam além de seus limites anatômicos normais. Outros termos comuns para as neoplasias descrevem sua aparência clínica ou comportamento: tumor ("inchaço") e câncer ("caranguejo"). Embora os termos *neoplasma* e *tumor* possam se referir a crescimentos benigno e maligno, o termo *câncer* sempre denota um crescimento maligno. A oncologia é o estudo das neoplasias; o termo é derivado da palavra grega *oncos* ("tumor").

Os tumores benignos não invadem tecidos vizinhos nem se espalham para outras localizações anatômicas dentro do corpo; portanto, esses tumores são geralmente curáveis e raramente são responsáveis pela morte de seu hospedeiro. Os tumores malignos, se não tratados, invadem localmente, podem se espalhar por meio de metástases ("mudança de local") e, por fim, matam seu hospedeiro. Curiosamente, os tumores do sistema nervoso metastatizam muito raramente; no entanto, muitos desses tumores são notavelmente invasivos e matam seus hospedeiros; portanto, esses tumores são malignos.

Com o reconhecimento de que o desenvolvimento do tumor é um processo passo a passo, as alterações potencialmente pré-neoplásicas têm assumido um novo significado clínico e diagnóstico. Essas alterações incluem hiperplasia (aumento do número de células em um tecido), metaplasia (transformação de um tipo de célula diferenciada em outro) e displasia (padrão anormal de crescimento do tecido) (Fig. 6-1). A hiperplasia, que é um aumento do número de células em um tecido, deve ser distinguida da hipertrofia, que corresponde ao aumento do tamanho da célula individual e não do número de células. A metaplasia é observada mais comumente em tecidos epiteliais. Em várias das espécies animais, a deficiência de vitamina A é caracterizada por metaplasia escamosa do epitélio respiratório e digestivo. A displasia geralmente se refere ao arranjo desordenado de células no epitélio. Em geral, as alterações pré-neoplásicas são reversíveis. Elas aparecem em resposta a demandas fisiológicas, lesão ou irritação e são solucionadas através da remoção do fator desencadeante. Por exemplo, a hiperplasia epidérmica é uma parte normal da reparação de feridas, e a hipertrofia muscular esquelética é uma resposta adaptativa ao aumento de sobrecarga de trabalho. As alterações pré-neoplásicas indicam frequentemente um risco maior de neoplasia no tecido afetado, e as lesões pré-neoplásicas podem se transformar em neoplasia. Os termos *displasia* e *metaplasia* podem ser aplicados aos tumores para descrever alterações que persistem durante a transição de pré-neoplasia em neoplasia; no entanto, os termos *hiperplasia* e *hipertrofia* não são apropriados nas descrições de verdadeiros neoplasmas.

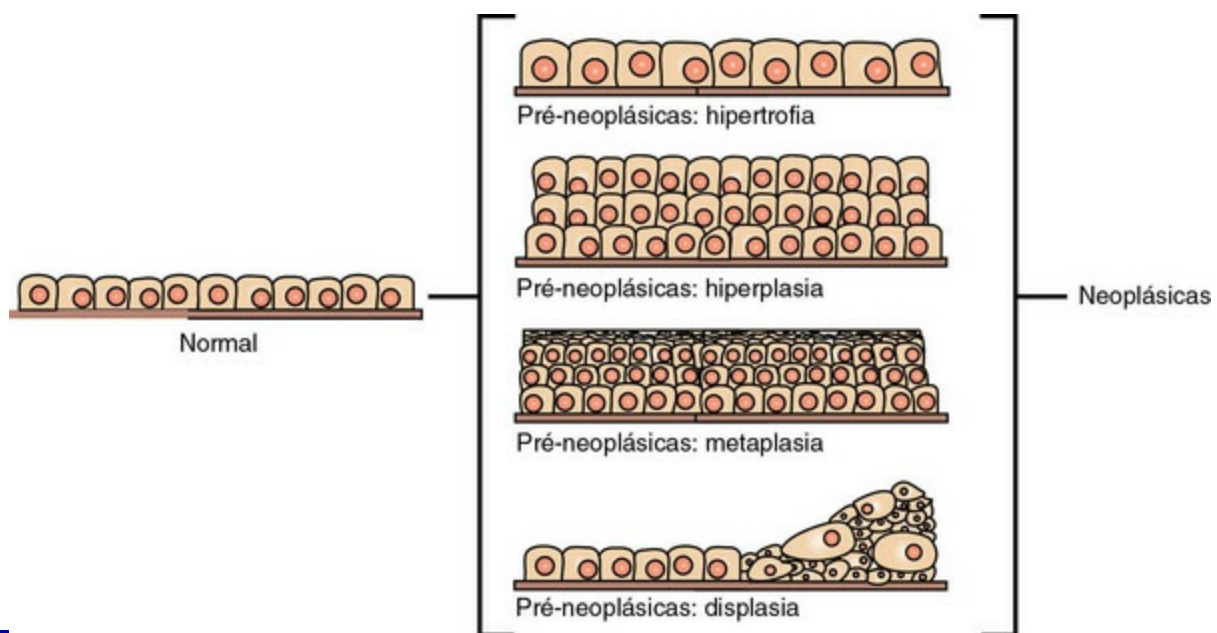



Fig. 6-1 Alterações pré-neoplásicas que podem preceder o surgimento de tumores.

Alterações pré-neoplásicas nos tecidos incluem alterações no número de células, tamanho e organização. Neste exemplo, alterações pré-neoplásicas são ilustradas em um epitélio cuboidal simples, embora tais mudanças possam ocorrer em outros tipos celulares epiteliais e mesenquimais.

(Reproduzida com permissão de Dr. D.F. Kusewitt, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Nomenclatura

A maioria dos tumores parece ser constituída de um único tipo celular, e o nome do neoplasma reflete o tipo celular (mesenquimal ou epitelial) do qual se presume que o tumor surgiu.

Tumores mesenquimais

Os tumores mesenquimais se originam de células de origem embrionária mesodérmica. Os tumores benignos originados das células mesenquimais são normalmente denominados através da adição do sufixo *-oma* ao nome da célula de origem. Portanto, um lipoma é um tumor benigno derivado de um lipócito ("célula de gordura") (Fig. 6-2, *A*) e um fibroma é um tumor benigno de origem fibroblástica. Um tumor maligno de origem mesenquimal é um sarcoma ("crescimento carnoso"). Um prefixo ou modificador indica a origem do tecido. Por exemplo, um lipossarcoma é um tumor maligno de origem lipocítica (Fig. 6-2, *B*) e um fibrossarcoma é um tumor composto de fibroblastos malignos. As células que compõem o sistema hematopoiético são mesenquimais. Os tumores que nascem das células sanguíneas circulantes ou de seus precursores são denominados leucemias ("sangue branco"); as células hematopoiéticas neoplásicas são geralmente encontradas em grande número na corrente sanguínea (Fig. 6-3), embora também possam formar massas tumorais sólidas.

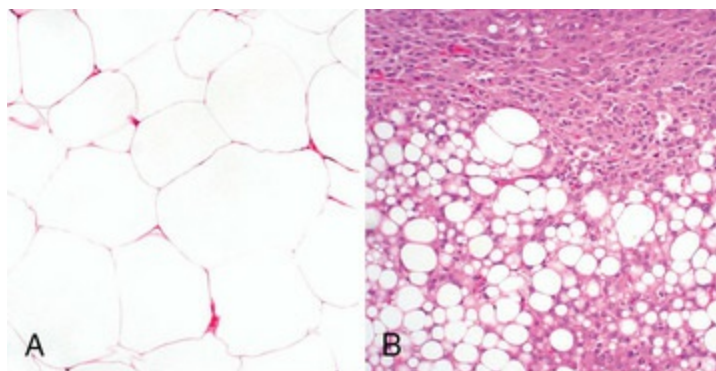



Fig. 6-2 Comparação de tumores benignos e malignos originados de lipócitos, cão.

A, O lipoma benigno é composto de células adiposas maduras indistinguíveis de células normais. Coloração H&E. **B,** O lipossarcoma é constituído por células pouco diferenciadas, muitas das quais não têm o aspecto morfológico característico dos lipócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

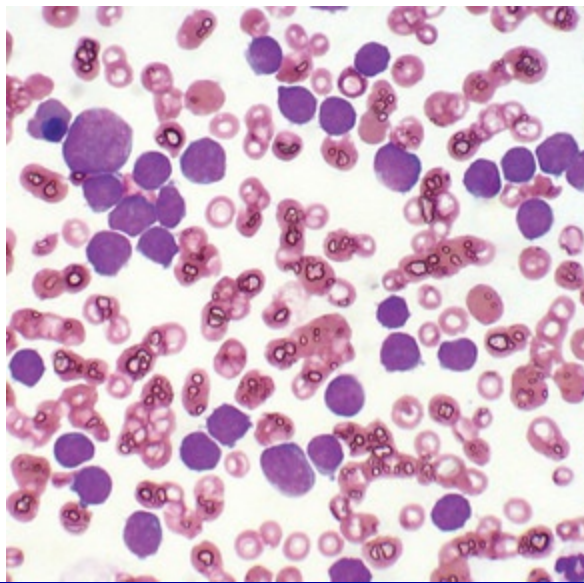



Fig. 6-3 Leucemia linfoide aguda, sangue periférico, cão.

O esfregaço do sangue periférico contém numerosos linfócitos grandes neoplásicos. A citometria de fluxo identificou essas células como linfócitos B. A contagem de células brancas do sangue desse animal foi 293.000 leucócitos/μL. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.L. Wellman, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Tumores epiteliais

Todas as três camadas de células embrionárias — endoderma, mesoderma e ectoderma — podem dar origem a tecidos epiteliais e tumores derivados desses tecidos. Os termos para os tumores epiteliais benignos e malignos são frequentemente modificados por prefixos ou adjetivos descrevendo sua aparência ou a resposta que eles provocam no tecido vizinho. Por exemplo, o adjetivo "escamoso" é aplicado ao neoplasma epitelial que demonstra diferenciação escamosa.

Os tumores benignos que surgem do epitélio glandular são chamados *adenomas,* independentemente de sua aparência microscópica. No entanto, o termo também é aplicado a muitos tumores que são derivados de tecidos epiteliais não glandulares, mas que possuem aparência glandular, como os adenomas renais. O termo *papiloma* se refere ao crescimento exofítico benigno, que surge de uma superfície epitelial, enquanto um pólipo é um tumor epitelial benigno grosseiramente visível, que se projeta da superfície mucosa (Fig. 6-4).

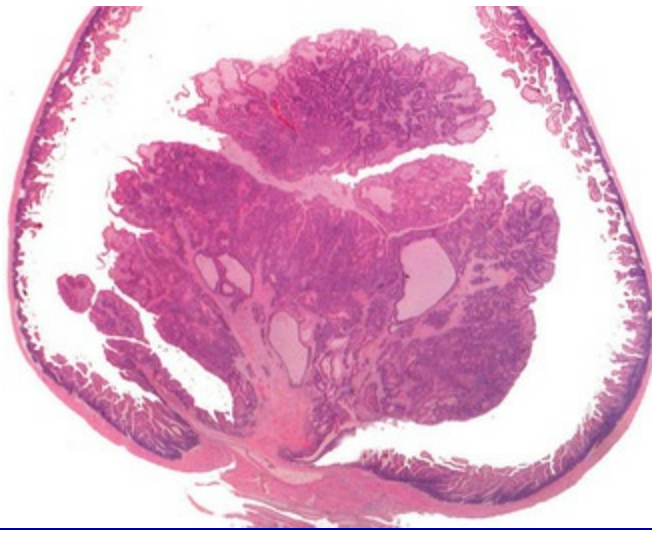



Fig. 6-4 Pólipo, intestino delgado, camundongo.
O crescimento neoplásico se origina na mucosa e se estende ao lúmen do intestino. Não há invasão da parede intestinal. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Todos os tumores malignos de origem epitelial são denominados *carcinomas* ("cânceres"). O termo geral carcinoma pode ser adicionalmente modificado para indicar o órgão de origem, como no carcinoma hepatocelular. O prefixo *adeno-* indica um padrão glandular do crescimento tumoral. Os adenocarcinomas podem ser descritos como papilares, tubulares ou císticos. Os carcinomas e os adenocarcinomas que estimulam a formação de colágeno abundante no tecido conjuntivo circundante (desmoplasia) podem ser denominados esquirrosos. As células epiteliais neoplásicas de carcinomas e adenocarcinomas mucinosos produzem quantidade abundante de mucina. O carcinoma *in situ* é uma forma pré-invasiva de carcinoma que permanece dentro da estrutura epitelial em que se originou e não penetra na membrana basal para invadir o estroma.

Tumores indiferenciados

A aparência de alguns tumores malignos não fornece nenhuma pista de sua origem celular; portanto, eles são denominados *neoplasmas indiferenciados*.

Tumores mistos

Os tumores mistos contêm múltiplos tipos celulares derivados de uma ou de múltiplas camadas germinativas. Acredita-se que os tumores mistos se originem de uma única célula pluripotente ou totipotente capaz de se diferenciar em uma variedade de tipos celulares maduros. Os teratomas e os teratocarcinomas se originam de células germinativas totipotentes; assim, eles contêm tecidos derivados de todas as camadas

celulares embrionárias e são constituídos por uma mistura bizarra de tipos de tecidos adultos e embrionários. O tumor mamário misto de cães é geralmente considerado um tumor misto. Um tumor mamário misto é composto de uma mistura variável de elementos epiteliais neoplásicos (epitélio luminal e mioepitélio) e elementos mesenquimais (tecido conjuntivo fibroso, gordura, cartilagem e osso) (Fig. 6-5).

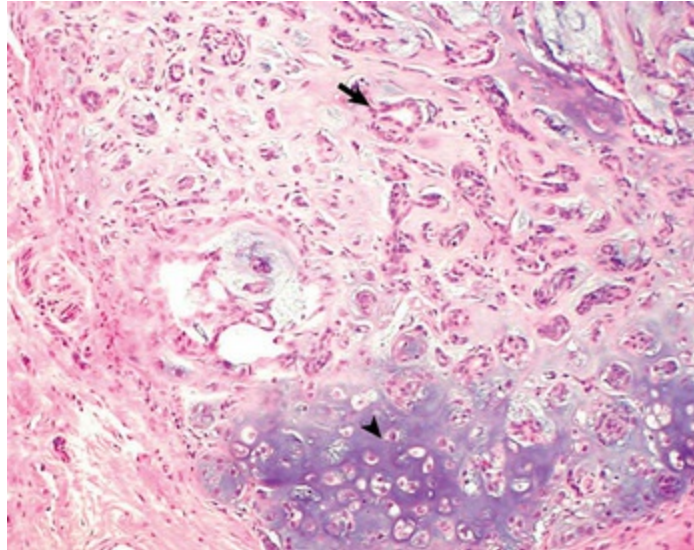



Fig. 6-5 Tumor misto mamário, glândula mamária, cão.

Os tumores mamários mistos dos cães contêm tanto estruturas epiteliais (*setas*) como elementos mesenquimais, como cartilagens e ossos (*ponta de seta*). Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Lesões semelhantes a tumores

Os hamartomas são tecidos epiteliais ou mesenquimais desorganizados, mas maduros, encontrados em localizações anatômicas normais. Muitos dos hamartomas identificados nos animais são constituídos por proliferações anormais de vasos sanguíneos. Os hamartomas representam, aparentemente, o resultado de uma diferenciação aberrante em vez de uma neoplasia verdadeira e seu comportamento é completamente benigno. Os coristomas são compostos de tecido maduro normal localizado em local ectópico. Um exemplo é o dermoide, uma massa constituída por pele madura e seus anexos, que pode ser encontrada em uma variedade de locais incomuns, incluindo a córnea.

Nomenclatura veterinária

Na Tabela Web 6-1, disponível no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult, são indicados os nomes de neoplasmas benignos

comuns nos animais e seus homólogos malignos são mostrados. As denominações dadas são aquelas comumente empregadas na medicina veterinária. Os termos utilizados por patologistas veterinários para descrever tumores nos animais podem diferir daqueles termos utilizados pelos patologistas médicos para descrever tumores humanos. Isso ocorre, em parte, porque o uso convencional desempenha um importante papel na nomenclatura de tumores; portanto, a nomenclatura de tumores pode ser ditada por precedentes históricos e não pela lógica. Além disso, os esforços para padronizar os termos diagnósticos para os tumores na medicina veterinária estão mais atrasados do que na medicina humana. Uma diferença significativa entre a nomenclatura veterinária e a humana é que um tumor benigno decorrente de melanócitos é denominado *melanoma benigno* ou *melanocitoma* pelos patologistas veterinários e *nevus* pelos patologistas médicos. Os patologistas médicos reservam o termo *melanoma* para um tumor maligno de origem nos melanócitos, enquanto os patologistas veterinários denominam tais tumores como *melanomas malignos*.

Características dos tumores

Tumores malignos *versus* benignos

A mais importante distinção entre os tumores malignos e benignos é que os tumores malignos são capazes de invadir localmente e metastatizar sistemicamente, mas os tumores benignos não o fazem. A capacidade invasiva dos tumores malignos está associada à motilidade aumentada da célula tumoral, à maior produção de proteases e às características alteradas de adesão celular da célula tumoral. Embora os tumores benignos sejam definitivamente distinguidos de seus correspondentes malignos com base em sua invasibilidade, considera-se que uma variedade de aspectos morfológicos e comportamentais geralmente consiga predizer seu potencial de malignidade (Tabela 6-1). Embora tanto os tumores benignos como os malignos sejam compostos de células em proliferação, os tumores malignos têm, essencialmente, o potencial de replicação ilimitado. Os tumores são relativamente independentes das moléculas estimuladoras de crescimento exógeno e insensíveis aos sinais inibidores do crescimento de seu ambiente. Além disso, as células malignas são mais capazes do que as benignas de se evadir da morte celular programada (apoptose) e escapar da resposta imune citotóxica do hospedeiro. Comparados aos tumores benignos, os tumores malignos estimulam maior angiogênese (a formação de novos vasos sanguíneos), assegurando assim a adequada nutrição do tumor.

Tabela 6-1 Comparações entre Tumores Benignos e Malignos

Característica	Benigno	Maligno
Diferenciação	Aparência bem diferenciada	Normalmente falta um pouco de diferenciação
	Estrutura semelhante ao tecido de origem	Estrutura muitas vezes atípica
	Pouca ou nenhuma anaplasia	Grau variável de anaplasia
Taxa de crescimento	Expansão lenta e progressiva	Crescimento lento a rápido; taxa de crescimento errática
	Raras figuras de mitose	Figuras de mitose frequentemente numerosas
	Figuras de mitose aparentemente normais	Figuras de mitose algumas vezes anormais
Invasão local	Nenhuma invasão	Invasão local
	Crescimento coeso e expansivo	Crescimento infiltrativo
	Cápsula geralmente presente	Normalmente sem cápsula
Metástase	Sem metástase	Metástases frequentes (critério definitivo para malignidade)

Como alguns tumores benignos evoluem para neoplasmas malignos e alguns tumores malignos aumentam seu comportamento agressivo no decorrer do tempo (um processo denominado *progressão maligna*), os tumores podem ser graduados para refletir como se classificam no *continuum* de benignos a altamente malignos e/ou estadiados para indicar a extensão da disseminação do tumor. Juntos, o grau e o estádio do tumor indicam o risco que o tumor representa para o hospedeiro e ajudam a determinar a estratégia terapêutica. Deve ser observado, no entanto, que muitos tumores benignos, como os sarcoides equinos, têm pouco ou nenhum potencial de malignidade e raramente evoluem para tumores malignos.

Diferenciação

Características Principais de Diferenciação

Morfologia

Cada tipo tecidual maduro normal, totalmente diferenciado, tem aparência macro e microscópica característica, que varia pouco de indivíduo para indivíduo da espécie. Os tecidos neoplásicos perdem, de forma variável, esses aspectos da diferenciação

morfológica e de organização celular. Em geral, os tumores malignos parecem menos diferenciados que os tumores benignos. A perda de características morfológicas principais da maturidade do tecido é frequentemente acompanhada pela perda da capacidade funcional e desenvolvimento de comportamento agressivo.

As células neoplásicas frequentemente mostram considerável variabilidade morfológica comparadas ao tecido normal do qual se originaram. As células tumorais, especialmente as células tumorais malignas, podem exibir anaplasia (atipia celular). As células anaplásicas são células pobremente diferenciadas que exibem notável pleomorfismo celular e nuclear (variação em tamanho e formato). Em alguns tumores são vistas células tumorais gigantes bizarras (Fig. 6-6). Os núcleos podem apresentar extrema variabilidade em número, tamanho, formato, distribuição da cromatina, e tamanho e número dos nucléolos (Fig. 6-7). Os núcleos anaplásicos são frequentemente hipercromáticos (coloração escura) porque o conteúdo de DNA aumentou; são desproporcionalmente grandes em relação ao tamanho da célula, o que resulta no aumento da relação núcleo:citoplasma; e têm nucléolos proeminentes. As figuras mitóticas nas células tumorais podem ser numerosas. Muitas das alterações nucleares observadas nas células neoplásicas refletem a divisão celular frequente, as anormalidades cromossômicas e o estado metabólico ativo, que caracterizam essas células.

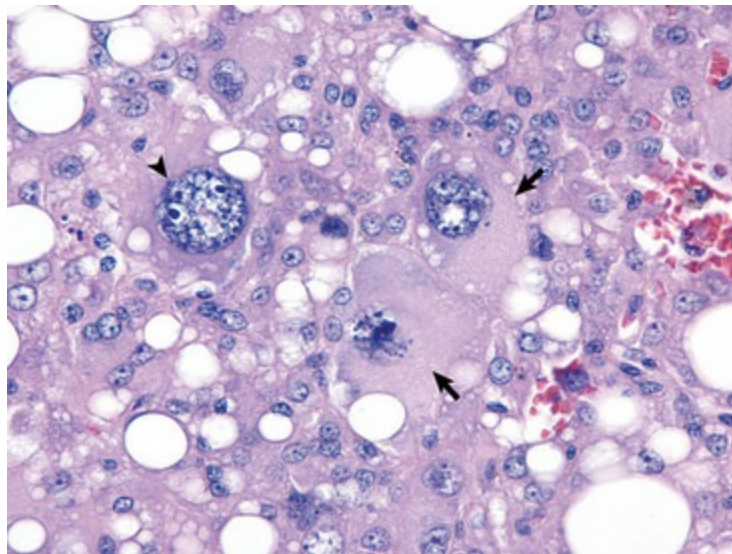



Fig. 6-6 Lipossarcoma anaplásico, subcutâneo, cão.

Os tumores anaplásicos de origem celular epitelial ou mesenquimal frequentemente contêm células tumorais gigantes bizarras, como as células indicadas pelas setas. Além disso, observe os núcleos grandes com cromatina agregada de forma abundante e grosseira e nucléolos múltiplos (*ponta de seta*). Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

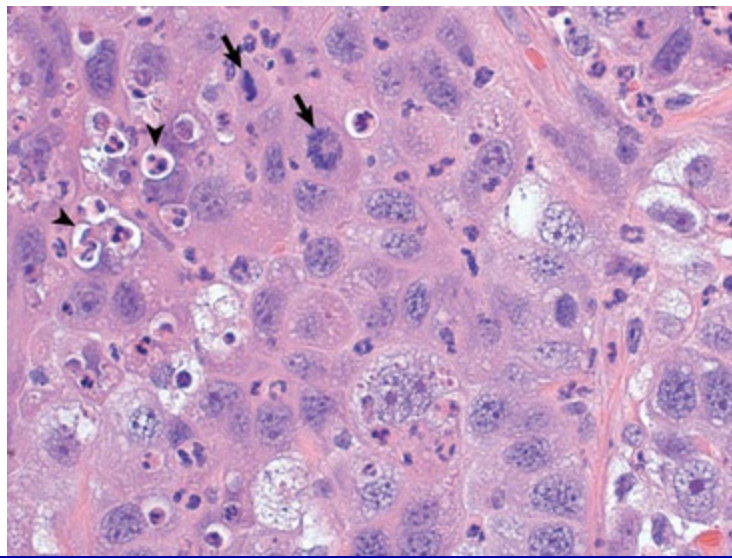



Fig. 6-7 Carcinoma bronquioalveolar anaplásico, cão.

Esse tumor exibe pleomorfismo nuclear marcante e tem claramente índice mitótico alto. Observe as figuras mitóticas proeminentes (*setas*) e a fagocitose dos neutrófilos pelas células tumorais (emperipolese) (*pontas de seta*). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Frequentemente, as células neoplásicas apresentam perda das características citoplasmáticas e nucleares. Por exemplo, mastocitomas pouco diferenciados frequentemente mostram ausência de grânulos citoplasmáticos proeminentes, que são uma característica própria dos mastócitos normais (Fig. 6-8). Os corantes especiais ou a imuno-histoquímica podem conseguir destacar algumas características morfológicas retidas em pelo menos uma subpopulação de células tumorais. Como exemplo, os grânulos característicos dos mastocitomas de cães e gatos podem ser revelados em algumas células através da coloração com azul de toluidina ou Giemsa. Muitas células tumorais têm, notavelmente, citoplasma basofílico como resultado da presença de grande número de ribossomos necessários para o rápido crescimento celular e para a frequente divisão celular.

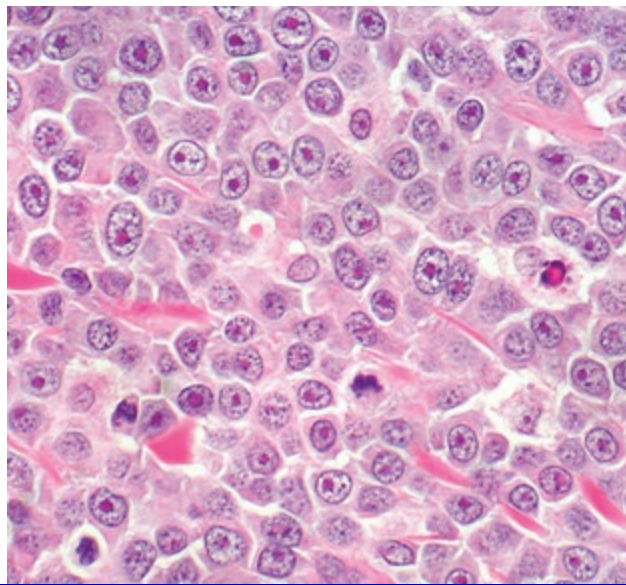



Fig. 6-8 Mastocitoma, pele, gato.

Com a coloração H&E, os grânulos de mastócitos característicos não são visíveis. Para observar esses grânulos, a seção deve ser corada com um corante metacromático como o azul de toluidina ou o Giemsa. Observe o nucléolo isolado muito grande e a cromatina marginada nas células neoplásicas. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Nos tumores, a organização tecidual normal geralmente é perdida em alguma extensão. A perda aumentada da arquitetura normal nos tumores está relacionada ao aumento da independência das células tumorais de seu tecido circundante. Como exemplo, os linfomas que surgem nos linfonodos são constituídos, frequentemente, de sólidas camadas de células neoplásicas que eliminam, parcial ou completamente, a arquitetura normal dos linfonodos (Fig. 6-9). No tecido que normalmente sofre contínua renovação, como a pele e a mucosa oral, a sequência de maturação normal pode ser alterada. Assim, nos carcinomas das células escamosas, a progressão morfológica ordenada da camada celular basal até o estrato córneo completamente queratinizado pode não ser observada (Fig. 6-10).

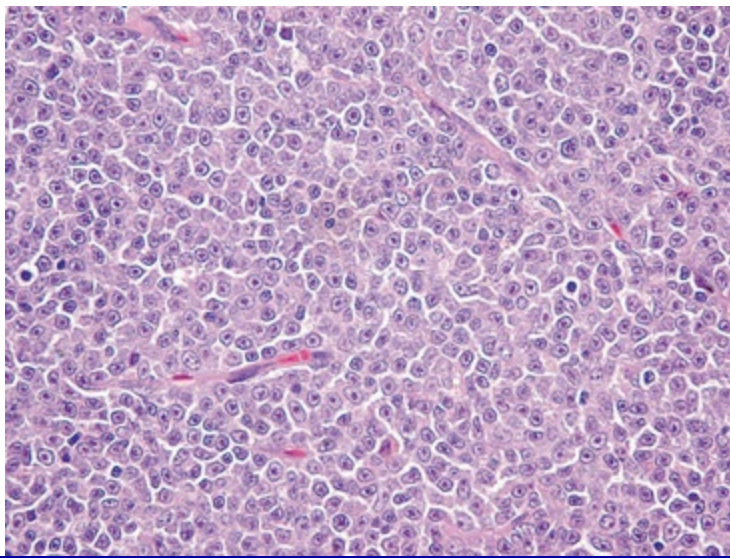



Fig. 6-9 Linfoma (linfossarcoma), linfonodo, cão.

A arquitetura do linfonodo normal foi completamente substituída por camadas sólidas de linfócitos neoplásicos que são relativamente uniformes em morfologia. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

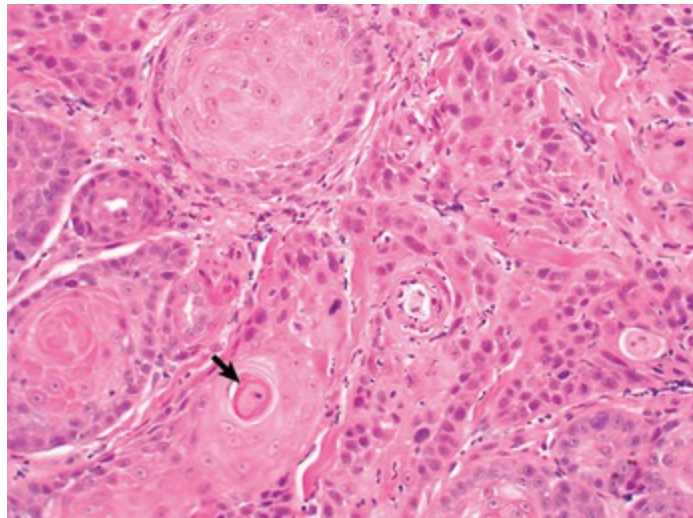



Fig. 6-10 Carcinoma de células escamosas, língua, gato.

O padrão ordenado de maturação da epiderme observado na mucosa oral normal não está presente nesse carcinoma de células escamosas. Uma “pérola de queratina” ocasional (*seta*) revela o tecido de origem desse tumor. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Função

A perda da função diferenciada acompanha, frequentemente, a perda da morfologia diferenciada nos tumores. Assim, as células neoplásicas originadas das células que revestem os alvéolos do pulmão geralmente falham em realizar as funções respiratórias normais, e os tumores com origem nas células germinativas primitivas não formam espermatozoides ou óvulos normais. Alguns aspectos da função normal

podem ser retidos. Os adenomas da tireoide podem continuar a produzir hormônios tireoidianos, e os tumores de plasmócitos podem secretar imunoglobulinas. No entanto, na maioria dos casos, essas funções não são mais reguladas de forma adequada porque as células neoplásicas perderam a capacidade de resposta e a dependência das vias regulatórias normais. Assim, os adenomas de tireoide podem produzir o hipertireoidismo clínico, e os tumores dos plasmócitos podem causar hipergamaglobulinemia.

Comportamento

Os tumores benignos são geralmente expansíveis e podem comprimir os tecidos adjacentes, enquanto os tumores malignos têm capacidade invasiva e, em muitas circunstâncias, capacidade de gerar metástases. Nos tumores malignos, as alterações na adesão, motilidade e produção de proteases permitem às células tumorais deixar a massa tumoral e penetrar nos tecidos circundantes. Além disso, para as células malignas invadirem e, por fim, gerarem metástases, elas devem tornar-se completamente independentes dos controles locais de regulagem do crescimento e adquirir um suprimento sanguíneo independente. As aquisições desses aspectos permitem aos tumores espalharem-se muito além de seus locais anatômicos comuns.

Células-tronco e Diferenciação

A maioria dos tumores é composta de células completamente carentes de características morfológicas, funcionais e comportamentais diferenciadas. Além disso, muitas células neoplásicas compartilham alguns aspectos com as células embrionárias que deram origem ao tecido maduro onde o tumor se originou. A semelhança entre as células neoplásicas e embrionárias pode ser explicada de duas formas diferentes. Primeiro, as células maduras normais sofrem desdiferenciação conforme evoluem para células tumorais, levando à reemergência de características mais primitivas. Segundo, os tumores podem se originar de uma pequena população de células-tronco encontradas em todos os tecidos adultos; tais células-tronco são necessárias para a renovação tecidual normal. A aparência e o comportamento do tumor que se desenvolve de uma célula-tronco neoplásica são determinados pelo estágio de diferenciação pelo qual o fenótipo maligno é manifesto; diz-se que a célula-tronco neoplásica sofreu interrupção da maturação naquele estágio de seu desenvolvimento. A diversidade dos tipos celulares que podem originar-se a partir de uma única célula-tronco progenitora é limitada pelo potencial de diferenciação daquela célula.

As células-tronco totipotentes, como as células-tronco embrionárias, podem dar origem a todos os tipos celulares do corpo, enquanto as células-tronco pluripotentes ou multipotentes podem dar origem a uma variedade menor de tipos teciduais. A

plasticidade da maioria das células-tronco adultas é geralmente considerada relativamente restrita. As leucemias são excelentes exemplos de neoplasmas originados de células-tronco. A leucemia quase sempre se origina de uma única célula-tronco hematopoiética que sofreu alterações genéticas herdadas. Toda a progênie dessa célula-tronco exibe a mesma alteração genética, embora o tipo celular e o grau de diferenciação da progênie possam variar. Portanto, na leucemia mielógena, uma célula-tronco multipotencial pode dar origem a uma combinação de células leucêmicas das séries granulocítica, monocítica e eritroide (Fig. 6-11). O conceito de origem de uma célula-tronco para o câncer explica não somente as características embrionárias das células neoplásicas, mas também o sucesso das estratégias terapêuticas que utilizam agentes de diferenciação, como os retinoides (derivados de vitamina A usados para induzir a maturação de algumas células da leucemia humana).

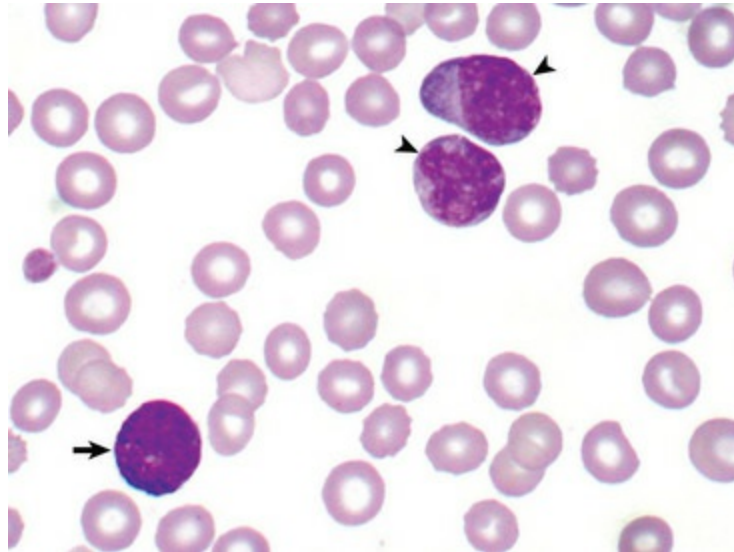



Fig. 6-11 Leucemia mielomonocítica, sangue periférico, cão.

Nesse caso incomum, as células leucêmicas tanto de origem monocítica (*pontas de seta*) como granulocíticas (basófilo) (*setas*) estavam presentes no sangue periférico. O animal apresentava leucocitose marcante (103.000 leucócitos/μL) e trombocitopenia. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.J. Burkhard, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Proliferação

O Ciclo Celular

O ciclo celular é constituído pelas fases G_1 (pré-síntese), S (síntese do DNA), G_2 (pré-mitose) e M (mitose) (Fig. 6-12). As células quiescentes estão em um estado fisiológico denominado G_0. No tecido adulto, muitas células residem no G_0 e são incapazes de entrar no ciclo celular de alguma maneira ou somente o fazem quando

estimuladas por fatores extrínsecos. Adicionalmente, em resposta ao DNA danificado, mesmo as células normais ativamente em divisão sofrem interrupção do ciclo celular, geralmente em um dos muitos pontos de verificação do ciclo celular. A interrupção do ciclo celular é iniciada pelo produto p53 do gene supressor do tumor multifuncional e dá tempo à célula de reparar os danos ao DNA.

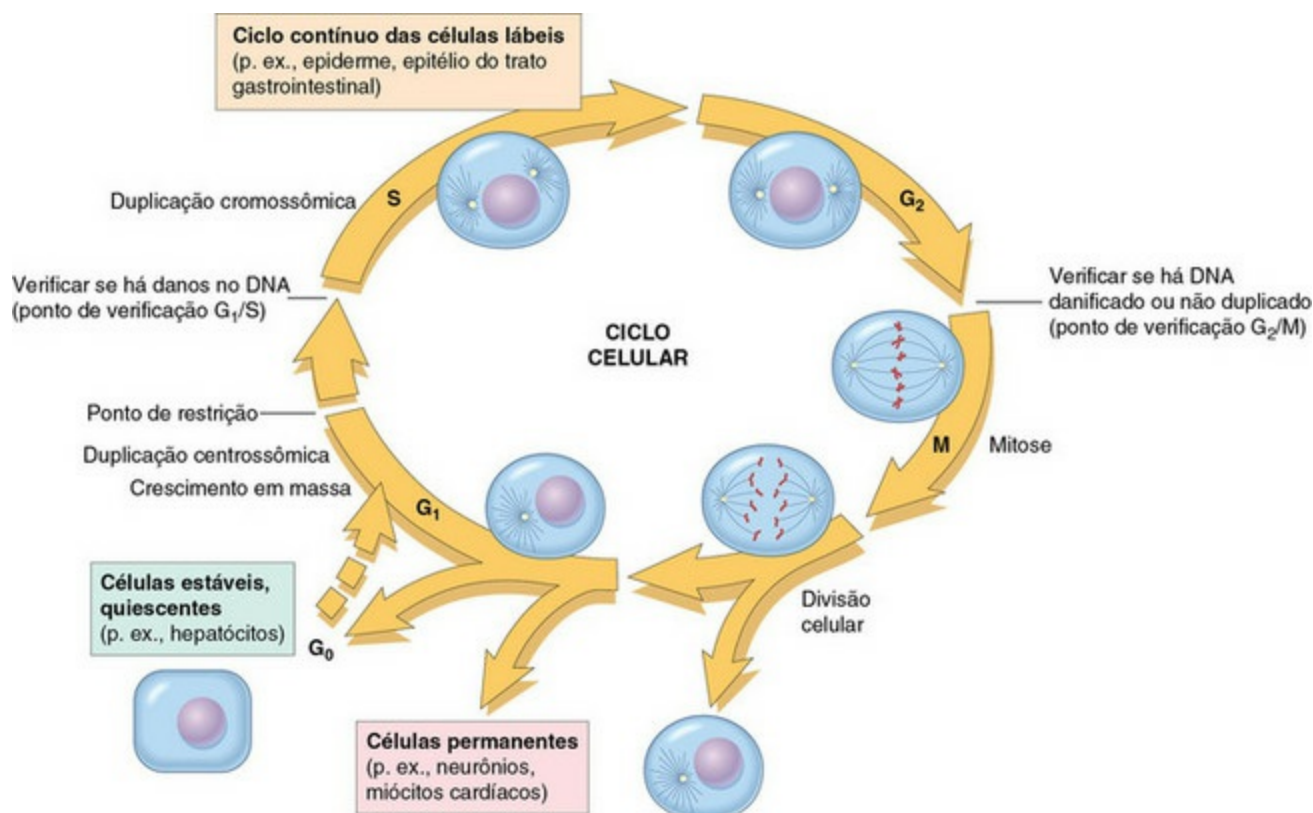



Fig. 6-12 Etapas do ciclo celular.

A figura mostra as fases do ciclo celular (G_0, G_1, G_2, S e M), o local do ponto de restrição G_1 e os pontos de verificação do ciclo celular G_1/S e G_2/M. As células dos tecidos lábeis, como a epiderme e o trato gastrointestinal (*GI*), podem ter um ciclo celular contínuo; as células estáveis, como os hepatócitos, são quiescentes mas podem entrar no ciclo celular; as células permanentes, como os neurônios e os miócitos cardíacos, perderam a capacidade de proliferar.

(Modificada de Pollard TD, Earnshaw WC: Cell biology, Philadelphia, 2002, Saunders.)

Atividade Proliferativa no Tecido não Neoplásico

Embora compostos principalmente de células quiescentes no G_0, a maioria dos tecidos maduros contém alguma combinação de células em divisão contínua, células terminalmente diferenciadas, células- tronco e células quiescentes que são capazes de entrar no ciclo celular. Os tecidos do corpo podem ser separados em três grupos com base em sua atividade proliferativa.

Tecidos com Divisão Contínua (Tecidos Lábeis)

Nos tecidos em divisão contínua (também chamados de *tecidos lábeis)*, as células proliferam ao longo da vida, repondo aquelas que são perdidas. Esses tecidos incluem o epitélio de superfície, como as superfícies escamosas estratificadas da pele, cavidade oral, vagina e cérvix; a mucosa que reveste todos os dutos excretores das glândulas do corpo (p. ex., glândulas salivares, pâncreas e trato biliar); o epitélio colunar do trato gastrointestinal e útero; o epitélio transicional do trato urinário e as células da medula óssea e dos tecidos hematopoiéticos. Na maioria desses tecidos, as células maduras são derivadas de células-tronco, que têm capacidade ilimitada de proliferar e cuja progênie pode se diferenciar em uma variedade de tipos celulares maduros.

Tecidos Quiescentes (Tecidos Estáveis)

Os tecidos quiescentes (ou estáveis) normalmente têm baixo nível de replicação; no entanto, as células desses tecidos podem sofrer divisão rápida em resposta a estímulos e, assim, são capazes de reconstituir o tecido de origem. Considera-se que eles estejam no estágio G_0 do ciclo celular, mas possam ser estimulados a entrar no G_1. Essa categoria inclui as células parenquimatosas do fígado, rins e pâncreas; células mesenquimais, como os fibroblastos e o músculo liso; células endoteliais vasculares; linfócitos em repouso e outros leucócitos. A capacidade regenerativa das células estáveis é mais bem exemplificada pela habilidade do fígado em se regenerar após hepatectomia parcial e lesão química aguda. Fibroblastos, células endoteliais, células musculares lisas, condrócitos e osteócitos são quiescentes nos mamíferos adultos, mas proliferam em resposta à lesão. Os fibroblastos, em particular, podem proliferar extensamente.

Tecidos que não se Dividem (Tecidos Permanentes)

Os tecidos que não se dividem (permanentes) contêm células que deixaram o ciclo celular e não podem sofrer divisão mitótica na vida pós-natal. A esse grupo pertencem os neurônios e as células musculares cardíacas e esqueléticas. Se os neurônios no sistema nervoso central (SNC) são destruídos, geralmente o tecido é substituído pela proliferação de elementos de suporte do SNC, as células da glia. No entanto, resultados recentes demonstram que a neurogênese limitada das células-tronco pode ocorrer em cérebros adultos. Embora as células musculares esqueléticas maduras não se dividam, o músculo esquelético pode ter alguma capacidade regenerativa, por meio da diferenciação de células satélites que estão fixadas às bainhas endomisiais. Se as extremidades de fibras musculares separadas estiverem firmemente justapostas, a regeneração muscular em mamíferos pode ser excelente, mas é uma condição que raramente pode ser alcançada em condições práticas. O

músculo cardíaco tem capacidade regenerativa muito limitada, se tiver alguma, e a lesão extensa ao músculo cardíaco, como pode ocorrer no infarto do miocárdio, é seguida pela formação de cicatriz.

Crescimento dos Tecidos Normais

Nos tecidos adultos, o tamanho de uma população celular é determinado pelas taxas relativas de proliferação, diferenciação e morte celular. A Figura 6-13 demonstra essas relações e mostra que o aumento no número de células pode resultar tanto no aumento da proliferação como na diminuição da morte celular.

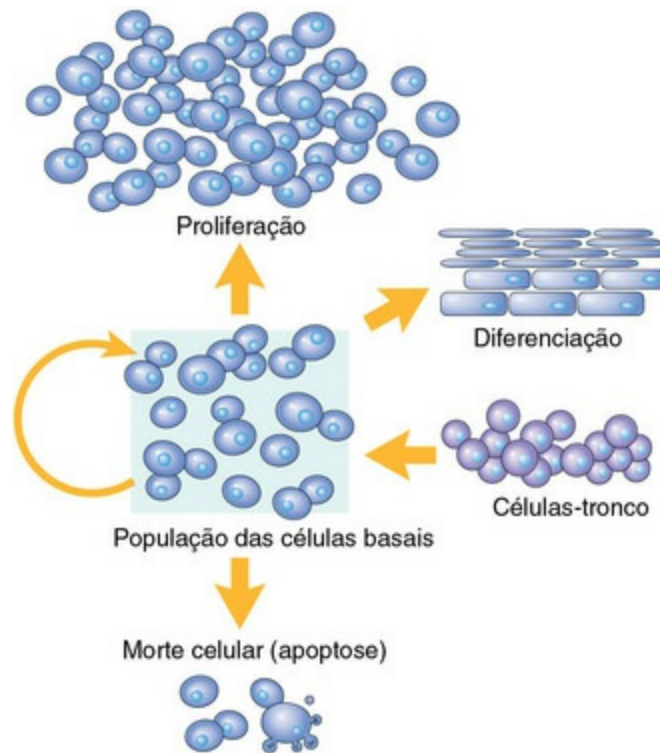



Fig. 6-13 Mecanismos de regulação das populações celulares.

O número de células pode ser alterado pelo aumento ou diminuição das taxas de recrutamento das células-tronco, pela morte celular por apoptose ou pelas mudanças nas taxas de proliferação ou diferenciação.

(Modificada de McCarthy NJ, Smith CA, Williams GT: Cancer Metastasis Rev 11:157-178, 1992.)

Proliferação

A população celular é amplamente controlada por sinais (solúveis ou dependentes de contato) a partir do microambiente, que tanto podem estimular como inibir a proliferação celular. O excesso de estimuladores ou a deficiência de inibidores leva ao crescimento líquido. Embora o crescimento acelerado possa ser obtido pelo encurtamento do ciclo celular, o mecanismo mais importante de crescimento é a conversão das células em repouso ou quiescentes em células proliferativas, fazendo

com que entrem no ciclo celular. Tanto o recrutamento de células quiescentes no ciclo como a progressão das células nele requerem sinais estimuladores para sobrepujar os bloqueios fisiológicos normais à proliferação celular. A proliferação celular pode ser estimulada em condições fisiológicas e patológicas. A proliferação do epitélio mamário sob estímulo hormonal durante a lactação é um exemplo da proliferação fisiológica. As condições patológicas, como a lesão tecidual, a morte celular e as alterações mecânicas, também estimulam a proliferação celular. A estimulação fisiológica excessiva pode criar condições patológicas, como o aumento da tireoide, em consequência do aumento dos níveis séricos do hormônio tireoestimulante.

Diferenciação

A diferenciação também impacta o tamanho da população celular e seu potencial proliferativo. Por exemplo, os miócitos e os neurônios são células terminalmente diferenciadas (*i. e.*, elas estão na fase final de diferenciação e são incapazes de replicação). Em alguns tecidos adultos, como o fígado e os rins, as células diferenciadas são geralmente quiescentes, mas capazes de proliferar quando necessário. Nos tecidos proliferativos, como a medula óssea e o epitélio da pele e intestino, as células maduras são terminalmente diferenciadas, com vida curta e incapazes de replicação, mas podem ser substituídas por novas células que se originam de células-tronco. Assim, em tais tecidos há um equilíbrio homeostático entre a proliferação de células-tronco, sua diferenciação e a morte de células completamente diferenciadas.

Morte Celular

Uma variedade de mecanismos de morte celular, incluindo senescência, apoptose e autofagia, elimina irreversivelmente as células danificadas ou estéreis para manter a homeostase do tecido normal. Em resposta a dano do DNA, estresse oxidativo e encurtamento dos telômeros, as células que proliferam podem sofrer uma interrupção permanente na fase G_1 do ciclo celular denominada *senescência celular*. A senescência é mediada pela ativação das vias do retinoblastoma ou p53 da interrupção do ciclo celular. As células senescentes muitas vezes expressam β-galactosidase associada à senescência.

A apoptose é uma forma de “morte celular programada”, que serve tanto como um processo fisiológico normal como uma resposta a estímulos patológicos. Nos tecidos proliferativos, como no epitélio intestinal, as células terminalmente diferenciadas sofrem apoptose e são, portanto, removidas da população celular. A apoptose pode ocorrer em resposta à suspensão de fatores de sobrevivência do ambiente celular ou pela ligação de fatores que sinalizam a morte celular, tais como

o ligante Fas e o fator de necrose tumoral α (TNF-α) a receptores de superfície celular. A hipóxia e a ausência de nutrientes essenciais podem resultar em apoptose. O DNA danificado também pode induzir a apoptose; nesse caso, a apoptose é desencadeada pelo p53. A apoptose pode ser estimulada pela atividade de células imunes citotóxicas, incluindo os linfócitos T e as células *natural killer* (NK). Os sinais para a apoptose ativam uma variedade de vias sinalizadoras, muitas das quais resultam, em último caso, na liberação de citocromo C da mitocôndria. Os efetores finais da apoptose são as caspases, proteases intracelulares que destroem seletivamente as organelas celulares e degradam o DNA genômico em fragmentos de nucleossomos. As características morfológicas principais da apoptose incluem a marginação da cromatina, a condensação e fragmentação do núcleo e a condensação da célula com a preservação de organelas. Finalmente, a célula fragmenta-se em corpos apoptóticos ligados à membrana, que são endocitados pelas células adjacentes sem estimular uma resposta inflamatória (Fig. 6-14).

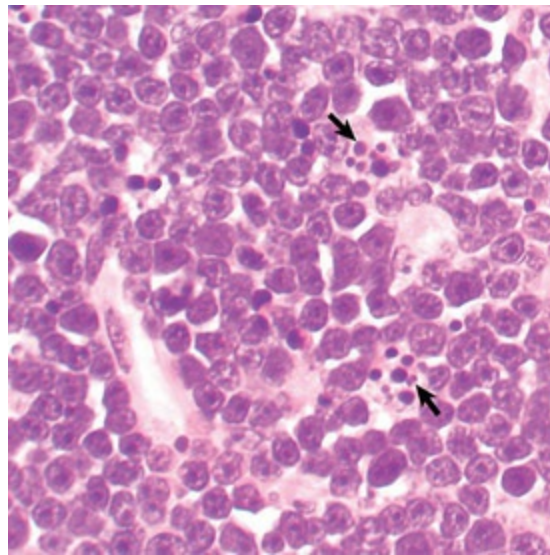



Fig. 6-14 Linfoma, apoptose, linfonodo, cavalo.

A aparência da apoptose pela microscopia de luz é caracterizada pela condensação e fragmentação do núcleo (*setas*), retração celular, engolfamento dos corpos apoptóticos de células adjacentes e ausência de inflamação. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. R. Tan, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A autofagia refere-se à degradação das próprias organelas da célula dentro dos autofagossomas. A autofagia pode ser um mecanismo para a sobrevivência da célula frente à privação de nutrientes, uma vez que resgata importantes componentes celulares para reutilização; no entanto, a autofagia extensiva também pode levar a uma forma de morte celular programada. O alvo quinase da rapamicina de mamíferos (mTOR) é o maior inibidor celular da autofagia.

Crescimento Tumoral

Essencialmente, o potencial proliferativo ilimitado é um marco da neoplasia, especialmente dos neoplasmas malignos. Diferentemente das células normais, muitas células tumorais são imortais. Essa imortalidade se deve a uma combinação de alterações que serão discutidas posteriormente. Em geral, as células neoplásicas escapam dos limites normais da divisão celular, tornam-se independentes dos fatores inibidores e estimuladores externos de crescimento e perdem sua suscetibilidade aos sinais apoptóticos. Isso resulta em desequilíbrio entre a produção e a perda celulares, e no aumento do tamanho do tumor. No entanto, deve-se observar que o crescimento de um tumor não é completamente exponencial. Uma proporção de células tumorais é continuamente perdida do grupo replicativo devido às interrupções irreversíveis do ciclo celular, diferenciação e morte celular (Fig. 6-15).

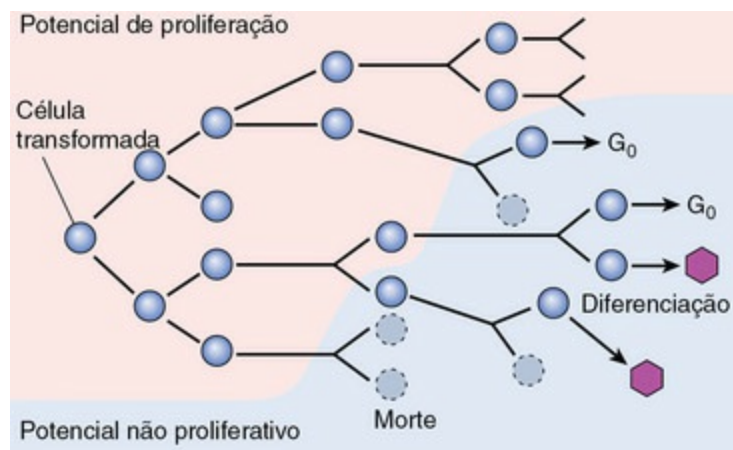



Fig. 6-15 Representação esquemática do crescimento tumoral.

À medida que a população celular se expande, uma porcentagem progressivamente mais alta de células tumorais deixa o grupo replicativo pela reversão em G_0, diferenciação e morte.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Latência

Conforme ilustrado na Figura 6-16, o período latente para o tumor é o tempo antes que o tumor se torne clinicamente detectável. A menor massa clinicamente detectável é de aproximadamente 1 cm de diâmetro e contém aproximadamente cerca de 10^9 células. Para originar um tumor desse tamanho, uma única célula transformada deve sofrer aproximadamente 30 rodadas de divisão celular, se toda a progênie permanecer viável e capaz de replicação. Assim, quando a maioria dos tumores se torna clinicamente evidente, eles, provavelmente, vêm se desenvolvendo há muitos anos no hospedeiro. No entanto, uma vez que os tumores alcançam tamanho

clinicamente detectável, seu crescimento pode parecer ser muito rápido porque somente 10 ciclos de duplicação são necessários para converter 1 g de tumor em 1 kg. Na verdade, o tempo para duplicar o volume dos tumores varia consideravelmente, dependendo da frequência pela qual as células tumorais se dividem, da fração das células tumorais que são replicativamente competentes e da taxa de morte das células tumorais. Em geral, os neoplasmas benignos crescem mais lentamente que os tumores malignos, embora exista considerável variação entre os tumores. Além disso, os tumores podem crescer erraticamente, dependendo de seu suprimento sanguíneo, do efeito de fatores que regulam o crescimento extrínseco como os hormônios, da eficácia da resposta imune do hospedeiro e da emergência de subpopulações de células tumorais especialmente agressivas.

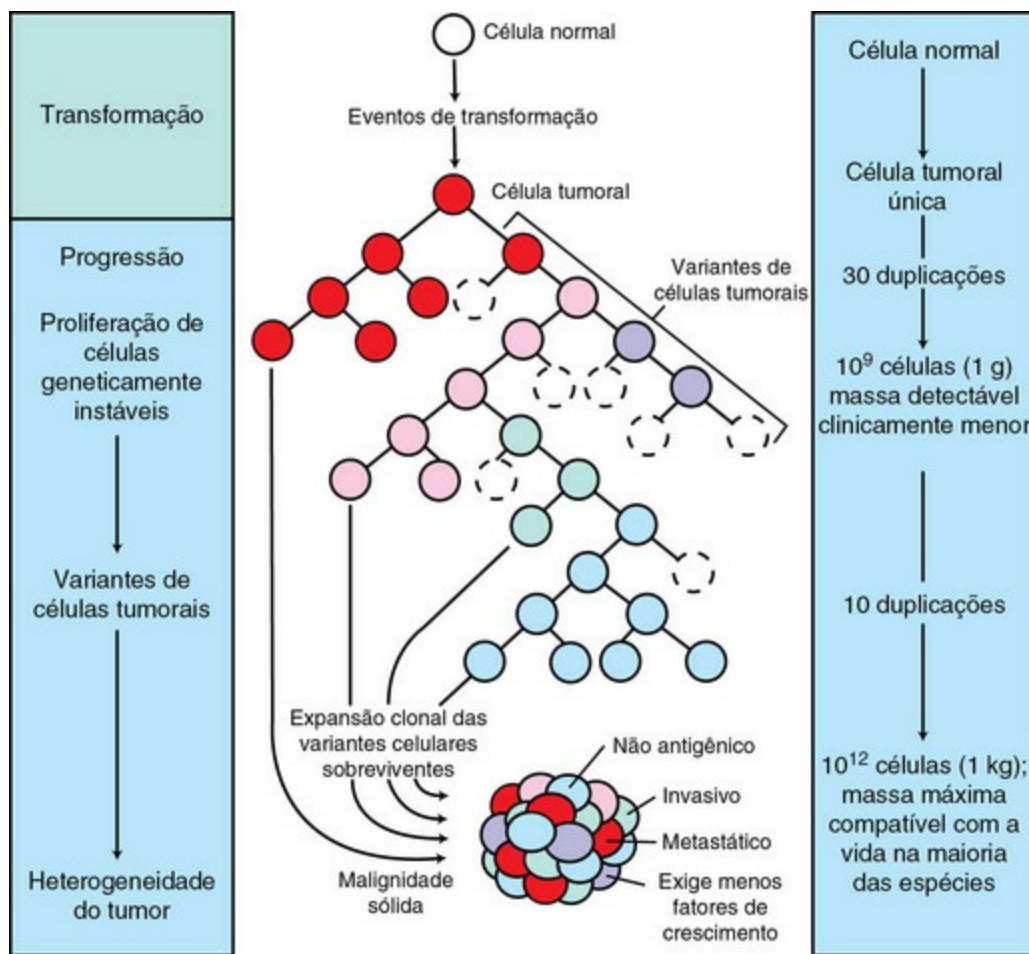



Fig. 6-16 Biologia do crescimento de tumores sólidos.

O centro do painel ilustra a evolução clonal de um tumor e a geração de heterogeneidade da célula tumoral. Novos subclones nascem dos descendentes da célula original transformada. Com o crescimento progressivo, a massa tumoral torna-se enriquecida por aquelas variantes que são mais adaptadas a evadir as defesas do hospedeiro e provavelmente são mais agressivas. O painel esquerdo mostra os estágios correspondentes da progressão tumoral, e o painel direito ilustra as estimativas mínimas de duplicações tumor-célula que precedem a formação de uma massa tumoral clinicamente detectável. É evidente que, no momento em que um tumor sólido é detectado, ele já concluiu a maior parte de seu ciclo vital, conforme medido pelas duplicações de sua população. O tamanho máximo do

tumor compatível com a vida depende, em alguma extensão, da espécie afetada.

(Modificada de Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

Proliferação

Muitas células neoplásicas não respondem mais aos sinais extrínsecos ou intrínsecos direcionando-as para G_0 e não expressam mais o p53 funcional. Assim, as células progridem continuamente no ciclo celular. Além disso, como as células tumorais não sofrem interrupção do ciclo celular após danos no DNA, elas acumulam progressivamente danos no DNA potencialmente mutagênico (Fig. 6-17). Para a homeostase ser mantida, as células normais devem manter um diálogo contínuo com seu ambiente. Há uma constante troca de informação entre as células por meio de mediadores solúveis, incluindo fatores estimulantes de crescimento, fatores inibidores do crescimento e hormônios. Esses mediadores solúveis controlam firmemente o crescimento de células não neoplásicas. As células neoplásicas, por outro lado, perdem frequentemente tanto sua dependência em relação às substâncias estimuladoras do crescimento extrínseco como sua suscetibilidade aos sinais inibidores do crescimento de seu ambiente. Os mecanismos pelos quais isso ocorre são discutidos posteriormente. O resultado final é que as células tumorais não mais respondem às necessidades do organismo como um todo e desenvolvem a capacidade de controlar sua própria replicação.

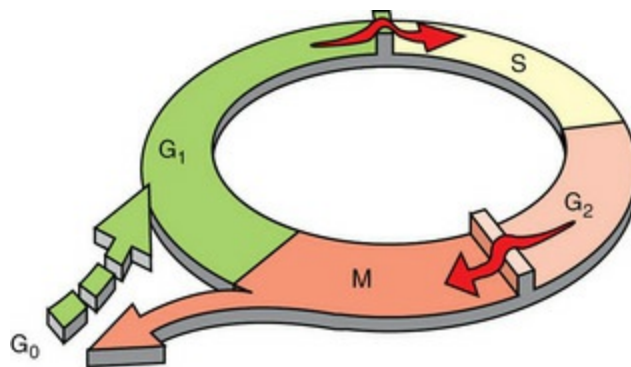



Fig. 6-17 Representação esquemática do ciclo celular.

Muitas células normais residem no G_0, um estágio não replicativo. Quando elas entram no ciclo proliferativo, podem interromper os pontos de verificação do ciclo celular nos limites de G_1-S e G_2-M em resposta a uma variedade de estímulos, incluindo o DNA danificado. Em contraste, as células tumorais passam pouco tempo no G_0 e geralmente não sofrem interrupção em resposta ao DNA danificado ou à falta de estímulos de crescimento extrínsecos.

(Modificada de Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

O índice mitótico é geralmente definido como o número de células tumorais em um campo microscópico que contém cromossomos condensados e ausência de membrana nuclear (Fig. 6-18). Essas células são identificadas como em divisão ativa, e o índice mitótico de um tumor indica seu potencial de malignidade. No entanto, o índice mitótico pode não ser confiável. A fração de células tumorais em mitose depende não somente do número de células sofrendo mitose, mas também do período de tempo necessário para completar o processo. Nas células tumorais, o período de tempo necessário para completar o ciclo celular é geralmente igual ou mais longo do que nas células normais. As figuras de mitose podem persistir em células incapazes de completar a divisão celular, podendo ser observadas figuras mitóticas anormais.

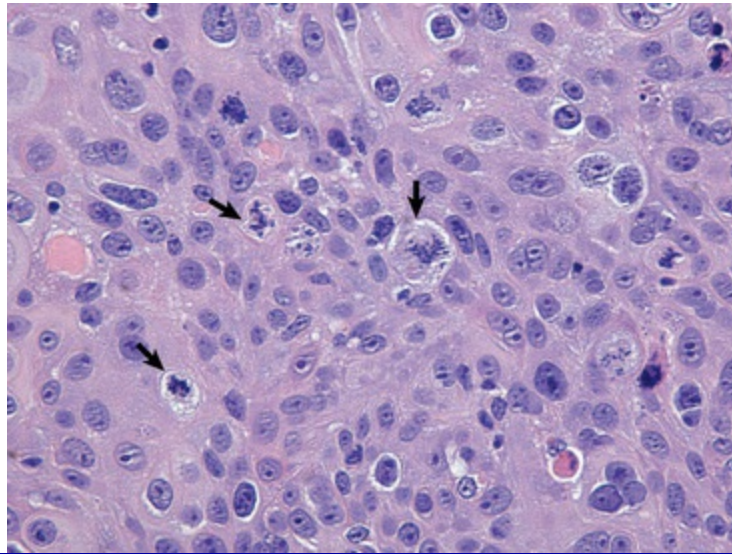



Fig. 6-18 Neoplasma anaplásico, cão.

As setas indicam figuras mitóticas. Esse tumor tem alto índice mitótico. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Diferenciação

Conforme discutido anteriormente, as células tumorais geralmente são menos diferenciadas do que as células normais. Em alguns casos, no entanto, algumas células tumorais podem ser forçadas a se diferenciar em células mais maduras, próximas ao normal. As células leucêmicas são particularmente suscetíveis à terapia de diferenciação, e retinoides são rotineiramente empregados no tratamento de leucemia promielocitica aguda em pacientes humanos. Outros agentes de diferenciação, incluindo os compostos de vitamina D e as citocinas, têm sido menos eficazes nessa doença. Os compostos de vitamina D estão mostrando alguma promessa na terapia de diferenciação dos tumores epiteliais humanos, e os compostos que alteram epigeneticamente as células tumorais através da modificação das histonas na cromatina também podem aumentar a diferenciação das células tumorais

(discutidas posteriormente). Uma suposição comum subjacente às terapias de diferenciação é que as células tumorais mais diferenciadas terão fenótipo menos similar ao de células-tronco e, portanto, potencial proliferativo reduzido.

Morte Celular

Os telômeros que formam as extremidades dos cromossomos são encurtados a cada divisão celular porque a maquinaria de replicação do DNA é incapaz de duplicar as extremidades das fitas de DNA. As células embrionárias expressam telomerase, uma enzima riboproteica que permite aos telômeros ser replicados e mesmo expandidos; no entanto, a maioria das células adultas não expressa essa proteína, e seus telômeros encolhem a cada rodada da divisão celular. Telômeros muito curtos são incompatíveis com a divisão celular contínua e desencadeiam a senescência celular nas células normais. No entanto, muitas células neoplásicas readquirem a capacidade de produzir telomerase e, assim, de replicarem seus telômeros. A reexpressão da telomerase parece desempenhar importante papel na fuga das células tumorais da senescência e sua consequente imortalidade.

Embora virtualmente todas as células normais no corpo possam sofrer apoptose em resposta a sinais fisiológicos apropriados, muitas células cancerígenas adquirem resistência à apoptose. Isso bloqueia uma via principal de perda de células tumorais e aumenta a taxa de crescimento total do tumor. Muitas células tumorais escapam à apoptose através da inativação funcional do gene p53, removendo, assim, uma molécula-chave pró-apoptótica. Além disso, as células tumorais podem constitutivamente acionar vias de sinalização de sobrevivência, tornando as células independentes dos fatores de sobrevivência exógenos. Finalmente, as células tumorais podem desenvolver mecanismos para inativar as vias de sinalização dos fatores que levam à morte, escapando, assim, da apoptose em resposta aos sinais homeostáticos do ambiente celular.

A autofagia desempenha um papel mal compreendido e de certa forma paradoxal no crescimento do tumor. Em muitos tumores, a autofagia é suprimida, presumivelmente impedindo, portanto, a morte celular autofágica do tumor. No entanto, o aumento da autofagia também pode aumentar a sobrevivência de células tumorais sob as condições de disponibilidade reduzida de nutrientes que surgem durante a terapia.

Instabilidade Genômica

A instabilidade genômica gradual é uma importante característica do câncer. Muitas células tumorais falham em sofrer interrupção do ciclo celular ou apoptose em resposta ao DNA danificado. Elas produzem telômeros longos e instáveis sujeitos à

quebra, perdem a habilidade de reparar efetivamente o DNA, demonstram metilação aberrante do DNA e exibem maiores taxas de amplificação, recombinação, conversão e transposição de genes. Esses fatores contribuem para uma frequência maior de mutações e aberrações cromossômicas nas células neoplásicas. Finalmente, essa instabilidade genômica resulta em aneuploidia, um cromossomo complementar que não é um simples múltiplo do conteúdo do cromossomo haploide, ou poliploidia, um cromossomo complementar com mais que o dobro do número de cromossomos haploides. O cariótipo das células do câncer pode, assim, ser notavelmente anormal e instável. Como regra, o aumento da aneuploidia está correlacionado com o aumento do comportamento maligno. A instabilidade genômica é discutida com mais detalhes posteriormente neste capítulo.

Evolução tumoral

Desenvolvimento progressivo do tumor

Os neoplasmas se desenvolvem como o resultado de múltiplas alterações genéticas e epigenéticas que ocorrem em um período de tempo relativamente longo. É o efeito cumulativo dessas alterações que cria um tumor. A evolução, passo a passo, dos tumores tem sido estudada, de forma mais aprofundada, em carcinomas. Há muitos tipos de carcinoma que se desenvolvem de forma previsível e ordenada. Por exemplo, o carcinoma de células escamosas se origina do epitélio das pálpebras de muitas espécies de animais, incluindo bovinos, cavalos, gatos e cães. Em todas as espécies, esses tumores se desenvolvem através da mesma sequência de etapas: hiperplasia epidérmica, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo. Estudos extensos de carcinomas de células escamosas induzidos experimentalmente na pele de camundongos revelaram um padrão morfológico semelhante de evolução tumoral (Fig. 6-19) e levaram a um modelo detalhado do desenvolvimento progressivo do carcinoma, conforme descrito na seção seguinte (Fig. 6-20).

A

B

C

D

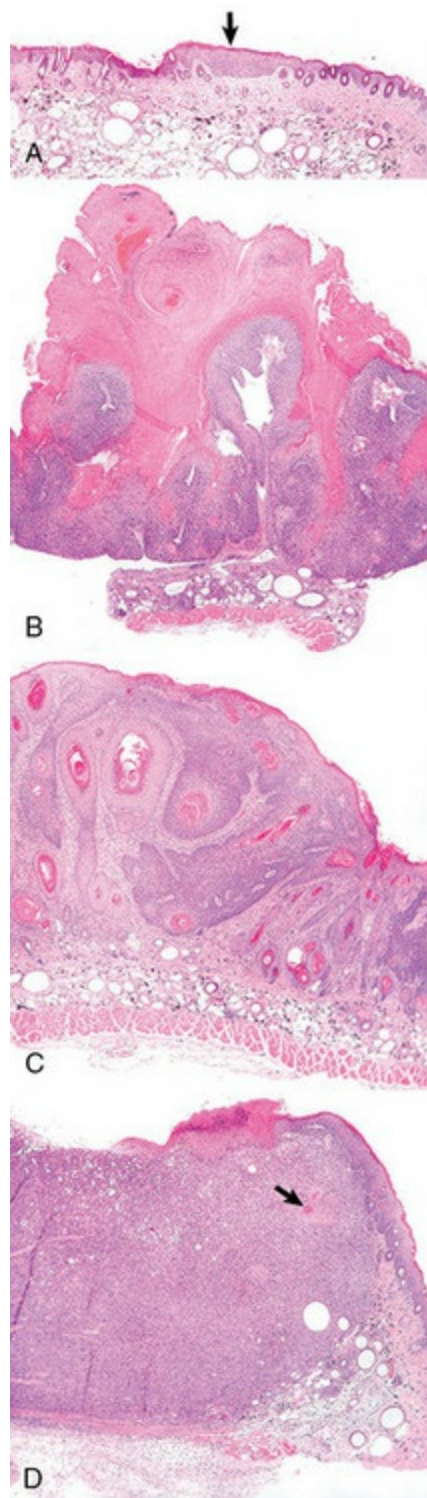



Fig. 6-19 Desenvolvimento de carcinoma de células escamosas na pele de um camundongo sem pelos (*hairless*) exposto à radiação ultravioleta (UV).

A, Um foco de hiperplasia epidérmica (*seta*) é a lesão mais precoce observada. **B,** Ele se desenvolve em papiloma, um crescimento papilar exofítico benigno, que é altamente queratinizado e não penetra na derme. **C,** Conforme o papiloma sofre conversão em carcinoma de células escamosas, começa a invadir a derme e perder o padrão regular de diferenciação epitelial. **D,** Um carcinoma de células escamosas completamente desenvolvido perde a maioria das características diferenciadas e se estende profundamente na derme. Somente algumas poucas "pérolas" de queratina (*seta*) indicam a origem desse tumor da epiderme da pele. Todas as figuras foram tiradas no mesmo aumento. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. T.M. Oberyszyn, The Ohio State University.)

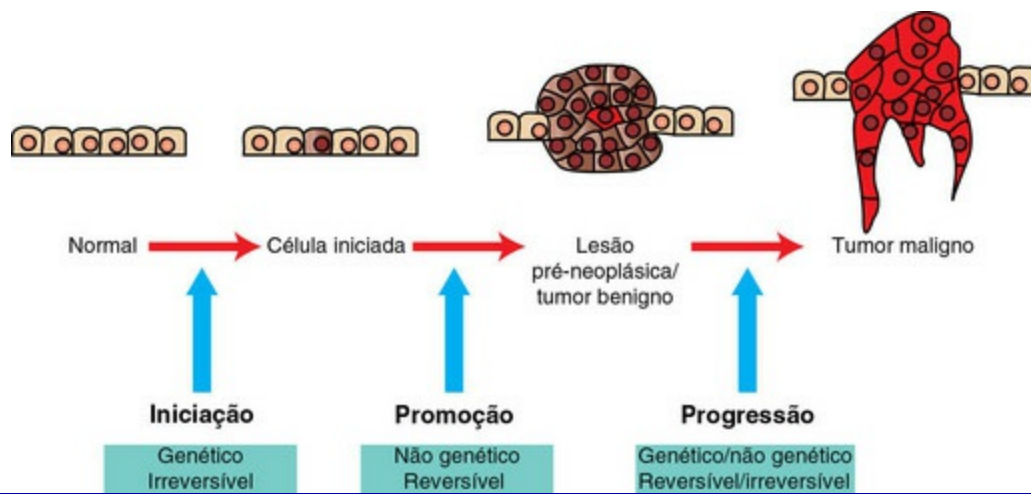



Fig. 6-20 Ilustração do desenvolvimento do tumor passo a passo.

As células iniciadas têm dano genético irreversível. Na presença de um promotor, essas células iniciadas se expandem para formar uma lesão pré-neoplásica ou um tumor benigno. Com outras alterações genéticas e epigenéticas, um tumor maligno emerge de um subclone de células dentro da lesão benigna precursora.

(Redesenhada com autorização de Dr. D.F. Kusewitt, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Iniciação

O primeiro passo é a iniciação, a introdução de alteração genética irreversível nas células basais da pele pela ação de agentes iniciantes mutagênicos ou iniciadores. Os iniciadores são carcinógenos químicos ou físicos que danificam o DNA. A indução de mutação requer não somente a introdução de lesão ao DNA, mas também um pareamento defeituoso do DNA lesado durante a replicação subsequente para produzir uma fita de DNA complementar alterada. Assim, é necessário, no mínimo, uma única rodada de replicação para fixar a alteração genética. As células iniciadas parecem morfologicamente normais e podem permanecer quiescentes por muitos anos. No entanto, essas células albergam mutações que proporcionam vantagem de crescimento em condições especiais. Por exemplo, as células iniciadas podem responder mais vigorosamente aos sinais mitogênicos ou ser mais resistentes aos estímulos que induzem à apoptose do que suas vizinhas.

Promoção

A segunda fase do desenvolvimento do tumor é a promoção. A promoção se refere ao crescimento das células iniciadas em resposta a um estímulo seletivo. A maioria desses estímulos seletivos, denominados *agentes promotores* ou *promotores,* leva à proliferação. Por exemplo, o óleo de cróton que irrita a pele é um promotor tumoral cutâneo efetivo. Em geral, os promotores não são mutagênicos; eles alteram a expressão gênica nas células iniciadas e não iniciadas para criar um ambiente no qual as células iniciadas tenham vantagem em seu crescimento. Pelo fato de os

promotores não serem mutagênicos, seus efeitos são reversíveis, e alguns papilomas podem de fato sofrer regressão. O que aparece no final da fase de promoção do desenvolvimento tumoral é um papiloma, que é um tumor benigno.

Progressão

No estágio final do desenvolvimento do tumor, a progressão inclui a conversão de um tumor benigno em um tumor progressivamente maligno e, por último, em um tumor metastático. A conversão maligna representa uma alteração irreversível na natureza do tumor em desenvolvimento. A progressão é um processo complexo e pouco compreendido, envolvendo alterações genéticas e epigenéticas nas células tumorais e seu ambiente, o qual seleciona os clones de células tumorais de maior malignidade. A instabilidade cariotípica e a maior heterogeneidade das células tumorais são as características principais da progressão.

Um interessante modelo espontâneo de progressão tumoral é observado na glândula mamária canina. O carcinoma em tumor misto tem origem a partir da transformação maligna do componente epitelial do tumor misto benigno. A proliferação carcinomatosa que surge nos tumores mistos pode apresentar crescimento *in situ* ou infiltrativo, evidenciado pela perda da continuidade das camadas mioepitelial e basal associada à invasão de células neoplásicas no estroma ou, ainda, substituir completamente a lesão benigna preexistente. Os tumores mistos são as neoplasias mais frequentes nas cadelas, e a transformação maligna desses processos tem sido relacionada com o maior tamanho da massa tumoral. Em um levantamento realizado no Brasil, com 1.040 exames histopatológicos de glândula mamária da espécie canina, 20,09% das lesões foram identificadas como tumores mistos benignos, 20,38% identificadas como carcinomas invasores evoluindo em tumores mistos benignos e 7,21% corresponderam a carcinomas *in situ* evoluindo em tumores mistos benignos.

Leituras Sugeridas:

CASSALI, G.D.; LAVALLE, G.E.; DE NARDI, A.B. et al. Consensus for the Diagnosis, Prognosis and Treatment of Canine Mammary Tumors. *Brazilian Journal of Veterinary Pathology*, v. 4, p. 153-180, 2011.

FERREIRA, E. ; BERTAGNOLLI, A.C. ; CAVALCANTI, M.F. et al. The relationship between tumour size and expression of prognostic markers in benign and malignant canine mammary tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*, v. 7, p. 1-6, 2009.

CASSALI, G D.; MELO, B.M.; MADUREIRA, N. et al. Mammary gland diagnosis of the Laboratory of Comparative Pathology — UFMG, from 2000 to 2008. In: 34 World Small Animal Veterinary Association Congress, 2009, São Paulo. Clínica Veterinária (Supplement), v. 14. p. 173-173. São Paulo: Guará, 2009.

Heterogeneidade tumoral e seleção clonal

Acredita-se que a maioria dos tumores tenha origem clonal (*i.e.*, eles são derivados de uma única célula transformada). A heterogeneidade das células tumorais é gerada durante o curso do crescimento tumoral através do acúmulo progressivo de alterações herdadas nas células tumorais (Fig. 6-16). Com cada nova alteração genética, a progênie da célula tumoral geneticamente alterada constitui um subclone de células tumorais. A geração de subclones é favorecida pela marcante instabilidade genética das células tumorais quando comparadas às células normais. Os subclones bem-sucedidos são aqueles que possuem altas taxas proliferativas, são capazes de escapar da resposta imune do hospedeiro, podem estimular o desenvolvimento de um suprimento sanguíneo independente, são independentes de fatores de crescimento exógenos, capazes de escapar do tumor primário e se espalhar para locais distantes. Essas características conferem aos subclones bem-sucedidos uma vantagem seletiva sobre outros subclones de células tumorais. Um subclone tumoral com vantagem seletiva eventualmente predominará.

Alterações moleculares subjacentes à progressão tumoral

Em poucos tipos tumorais bem estudados, como os tumores cutâneos quimicamente induzidos em camundongos e os carcinomas colônicos no homem, as alterações moleculares progressivas que sustentam as alterações morfológicas nesses tumores foram determinadas. Muitas dessas alterações genéticas estão associadas à proliferação, reparo de DNA, angiogênese e invasividade, conforme detalhado posteriormente.

Disseminação do tumor

Aspectos da disseminação do tumor

Os tumores malignos são, com frequência, altamente invasivos. Eles não respeitam os limites anatômicos e se infiltram no tecido normal adjacente. Os tumores benignos, por outro lado, geralmente são mais expansivos do que infiltrativos. O limite entre o tumor benigno e o tecido adjacente é geralmente distinto, e os tumores benignos de origem epitelial são frequentemente encapsulados (envolvidos por uma cápsula de tecido conjuntivo). As metástases ocorrem quando colônias de células tumorais instalam-se à distância do tumor primário. A metástase é a característica mais confiável de malignidade. Os tumores benignos não geram metástases. No entanto, alguns tumores malignos, principalmente aqueles do sistema nervoso central, também não geram metástases. Acredita-se que a doença metastática seja responsável

por 90% das mortes por câncer no homem. Além disso, estima-se que aproximadamente 30% dos cânceres sólidos no homem já tenham gerado metástases no momento do diagnóstico inicial, reduzindo grandemente a possibilidade de uma terapia bem-sucedida. O câncer pode gerar metástases semeando as cavidades corporais e superfícies (disseminação transcelômica), por disseminação linfática ou hematógena.

Vias de metástase tumoral

Transcelômica

Quando o câncer se origina na superfície de uma estrutura abdominal ou torácica, ele encontra poucas barreiras anatômicas para disseminar. Assim, os mesoteliomas podem estar confinados às cavidades abdominais ou pleurais, mas as células tumorais dentro dessas cavidades se espalham facilmente para cobrir todas as superfícies viscerais e parietais (Fig. 6-21). Tanto no homem como no cão, os adenocarcinomas de ovário se espalham, preferencialmente, transcelomicamente. Embora tais tumores sejam raros em cães, eles são comumente encontrados nas mulheres. Mesmo na ausência de invasão de órgãos subjacentes, os tumores como os mesoteliomas e os carcinomas de ovário são extremamente difíceis de tratar e geralmente fatais.

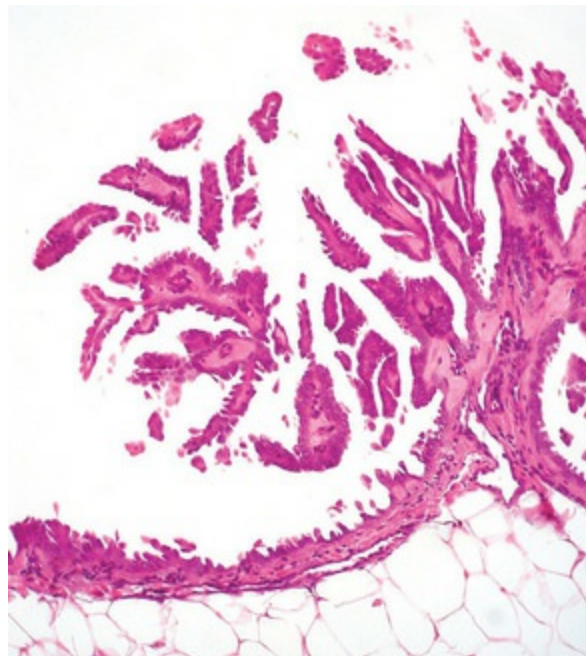



Fig. 6-21 Mesotelioma, peritônio da cavidade abdominal, cão.

Os mesoteliomas se disseminam extensivamente dentro das cavidades corpóreas, mas raramente fazem metástases através das vias linfáticas ou hematógenas. Observe na figura que as células mesoteliais neoplásicas cobrem a superfície serosa e formam projeções papilares, mas não se infiltram no tecido subjacente. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Linfática

Em geral, a maioria dos carcinomas gera metástases através do sistema linfático, embora os sarcomas também possam utilizar essa rota de disseminação. O padrão de envolvimento do linfonodo é geralmente ditado pelas rotas preexistentes da drenagem linfática regional. Os linfonodos mais próximos ao tumor são em geral colonizados mais precocemente e desenvolvem massas tumorais metásticas maiores (Fig. 6-22). Assim, os adenocarcinomas de intestino em todas as espécies geralmente fazem metástase primeiro nos linfonodos mesentéricos e mais tarde em outros linfonodos dentro e fora da cavidade abdominal. Por muitos anos, presumiu-se que o câncer se espalhava passo a passo do local primário para os linfonodos regionais e depois para locais distantes, como o pulmão, e que os linfonodos regionais na verdade representavam uma barreira mecânica para a disseminação do câncer. Portanto, acreditava-se que a remoção dos linfonodos contendo tecido tumoral protegia o paciente de maior propagação do tumor. No entanto, os linfonodos regionais podem ser desviados como resultado de anomalias da drenagem linfática: naturais, relacionadas ao tumor ou induzidas por tratamento. Estudos mais recentes sugerem que a disseminação linfática não ocorre de maneira ordenada e que as metástases para os linfonodos regionais indicam que a doença neoplásica tornou-se amplamente sistêmica.

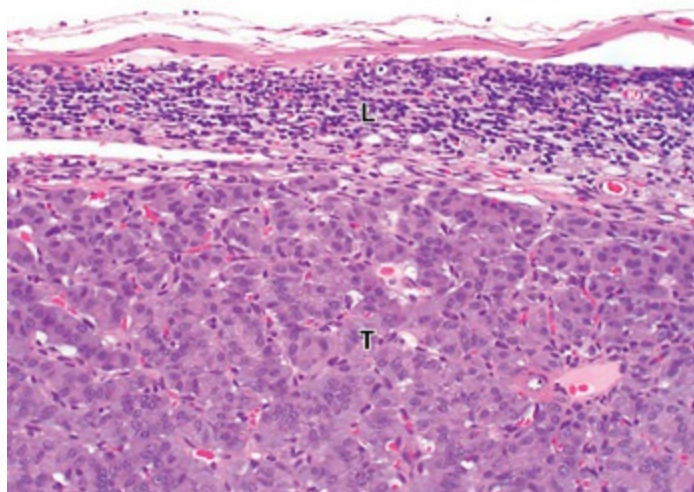



Fig. 6-22 Carcinoma pancreático, metástase, linfonodo hepático (portal), cão.

As células tumorais (*T*) substituíram quase completamente a arquitetura normal do linfonodo, exceto por uma fina borda subcapsular de linfócitos (*L*). O tumor foi confirmado por imuno-histoquímica como sendo um carcinoma das células β das ilhotas pancreáticas funcionais. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Hematógena

Como os vasos linfáticos se ligam ao sistema vascular, a distinção entre a disseminação linfática e a hematógena é um tanto artificial. No entanto, os sarcomas tendem a utilizar a via hematógena para disseminar mais frequentemente do que os carcinomas. Os tumores geralmente invadem veias e não artérias porque as paredes arteriais são muito mais espessas e difíceis de penetrar. Os tumores que entram nas veias culminam por atingir a veia cava e se alojam nos pulmões (Fig. 6-23) ou entram pelo sistema porta e se alojam no fígado. Os neoplasmas que metastatizaram para os pulmões podem, secundariamente, entrar na circulação arterial. Alguns tumores têm notável predileção pelas veias. Os feocromocitomas de muitas espécies frequentemente penetram as veias adrenais, onde podem formar grandes massas tumorais estendendo-se para a veia cava.

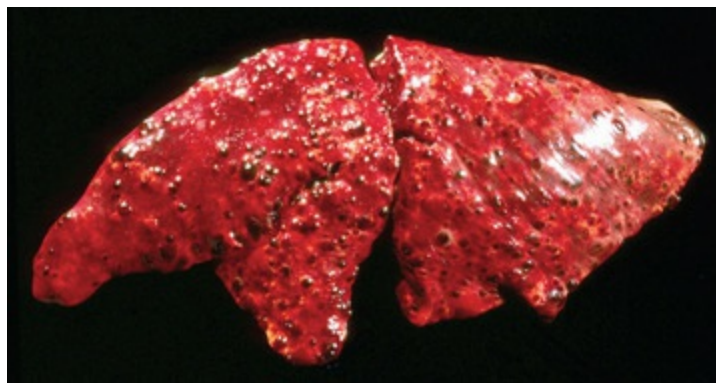



Fig. 6-23 Hemangiossarcoma, metástase, pulmão, cão.

A distribuição multifocal (embólica) dos nódulos tumorais de tamanho relativamente uniforme pelo pulmão é característica da metástase hematógena.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Mecanismos de invasão e metástase

A metástase é um processo complexo que requer a invasão da matriz extracelular (MEC), entrada nos vasos linfáticos ou sanguíneos, extravasamento das células tumorais e colonização do sítio metastático (Fig. 6-24). Essas atividades requerem muitas alterações coordenadas na adesão célula-célula e célula-matriz, motilidade e invasibilidade. Devido à complexidade do processo metastático e à heterogeneidade das células tumorais, a metástase é ineficiente. Das muitas células tumorais que entram na circulação, apenas algumas são capazes de produzir metástases. A invasão local é um pré-requisito para a metástase; portanto, os dois processos compartilham muitas características.

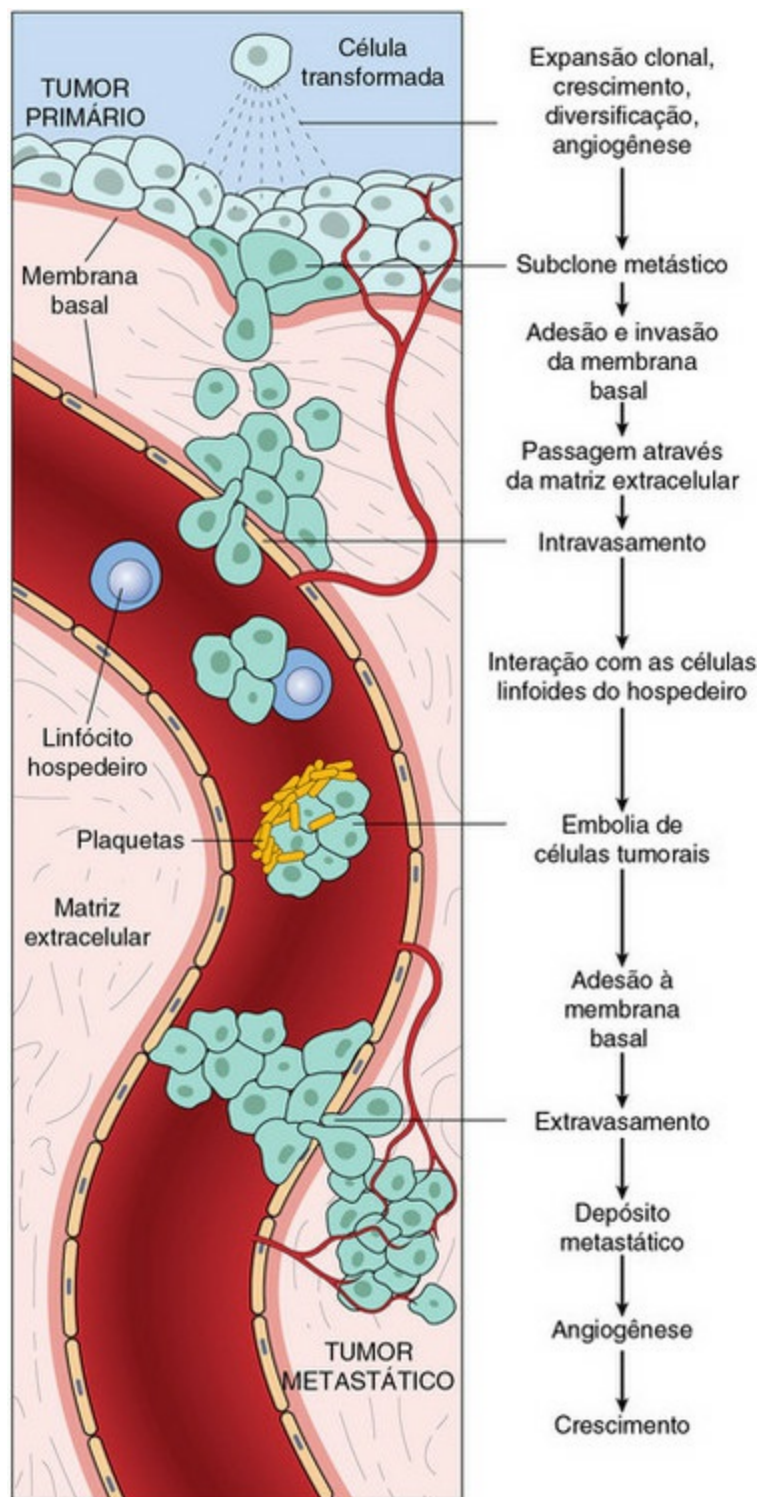



Fig. 6-24 A cascata metastática.

A figura ilustra os passos sequenciais envolvidos na disseminação hematógena do tumor. Eventos similares ocorrem durante a disseminação linfática.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Adesão

Como primeiro evento na invasão e na metástase, as células tumorais devem se desprender da massa tumoral principal, penetrar na membrana basal e adentrar a

MEC. Para as células separarem-se umas das outras, as estruturas de adesão intercelular, incluindo os desmossomos e as junções de adesão, devem ser desmanchadas. Em muitas células tumorais de origem epitelial, isso ocorre devido à perda da função das caderinas ou cateninas. Essas moléculas são elementos estruturais essenciais das junções intercelulares. Ao mesmo tempo que as células tumorais desprendem-se umas das outras, elas também devem estabelecer contato com os componentes da MEC. As integrinas e outros receptores específicos na membrana da célula tumoral reconhecem e se ligam a uma variedade de componentes da MEC, como fibronectina, laminina, colágeno e vitronectina. Durante a invasão e a metástase, as células do carcinoma frequentemente expressam números elevados desses receptores. Além disso, os receptores, em vez de se localizarem na superfície basal das células tumorais, são redistribuídos para cobrir toda a membrana celular. As células tumorais também parecem ser capazes de modular os tipos de receptores da MEC que expressam, permitindo que as células se adaptem a diferentes microambientes.

Invasão

As células epiteliais não neoplásicas geralmente repousam sobre uma estrutura extracelular especializada chamada *membrana basal,* à qual estão firmemente fixadas através de hemidesmossomos. Nos tumores epiteliais benignos, a membrana basal geralmente permanece intacta, enquanto nos tumores malignos as células epiteliais neoplásicas penetram na membrana basal para invadir os tecidos adjacentes. As células tumorais degradam ativamente a membrana basal e os componentes da MEC através do aumento da atividade da protease líquida em sua vizinhança (Fig. 6-25). A atividade proteolítica é determinada por uma variedade de fatores interativos, incluindo a taxa de síntese das proteases, a taxa pela qual as proteases são ativadas e a taxa pela qual os inibidores de protease são produzidos. As proteases e as antiproteases podem ser produzidas e ativadas pelas próprias células tumorais ou as células tumorais podem induzir as células não neoplásicas do estroma a produzirem essas enzimas. As proteases que parecem ter um papel importante na metástase tumoral incluem as metaloproteinases da matriz, como a colagenase tipo IV, e a uroquinase, uma serina-protease.

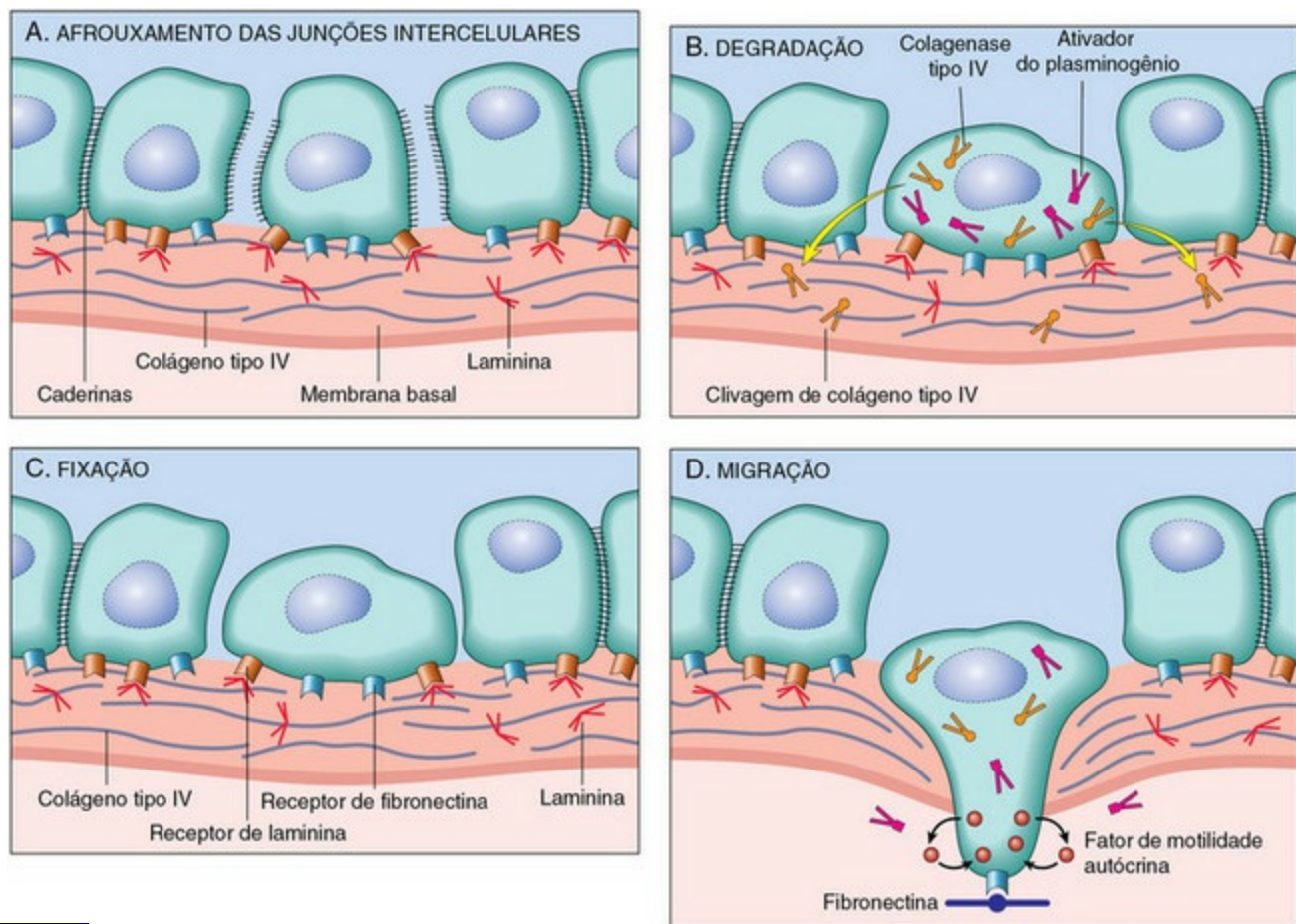



Fig. 6-25 Ilustração esquemática da sequência de eventos na invasão das membranas basais epiteliais pelas células tumorais.

As células tumorais desprendem-se umas das outras pela adesividade reduzida (**A**). As células aderem, então, à membrana basal através dos receptores de laminina (**B**) e secretam enzimas proteolíticas, incluindo a colagenase tipo IV e o ativador de plasminogênio. Seguem a degradação da membrana basal (**C**) e a migração da célula tumoral (**D**).

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Migração

Em muitos momentos durante a invasão e a metástase, as células tumorais migram ativamente. Essa migração parece ser mediada por alterações coordenadas no citoesqueleto e nas estruturas de adesão celular com as quais elas estão intimamente associadas. A migração das células tumorais é estimulada por fatores de crescimento autócrinos, como o fator de crescimento dos hepatócitos, também denominado “fator de dispersão”, e pelos produtos de clivagem dos componentes da MEC, incluindo os fragmentos de colágeno.

Êmbolos Tumorais

O processo pelo qual as células tumorais invadem os vasos linfáticos e sanguíneos,

extravasam desses vasos e invadem a MEC no sítio metastático são variações dos mesmos processos discutidos anteriormente. Uma vez dentro de um vaso linfático ou sanguíneo, as células tumorais tendem a se associar e formar pequenos êmbolos. Nos vasos, as células tumorais podem ser reconhecidas e atacadas pelos linfócitos do hospedeiro ou ser envoltas pelas plaquetas. Curiosamente, as plaquetas podem, na verdade, proteger o êmbolo tumoral e aumentar a metástase tumoral. O ponto no qual as células tumorais saem do sistema vascular sanguíneo ou linfático é determinado tanto pelo padrão de drenagem vascular ou linfática do tumor primário como pela habilidade das células tumorais de interagirem com moléculas de adesão nas células endoteliais. Além disso, os locais metastáticos devem prover um microambiente adequado para o crescimento da célula tumoral. Alguns tumores metastatizam preferencialmente para locais específicos. Por exemplo, os carcinomas de próstata, tanto nos homens como nos cães, frequentemente se espalham para os ossos (Fig. 6-26).

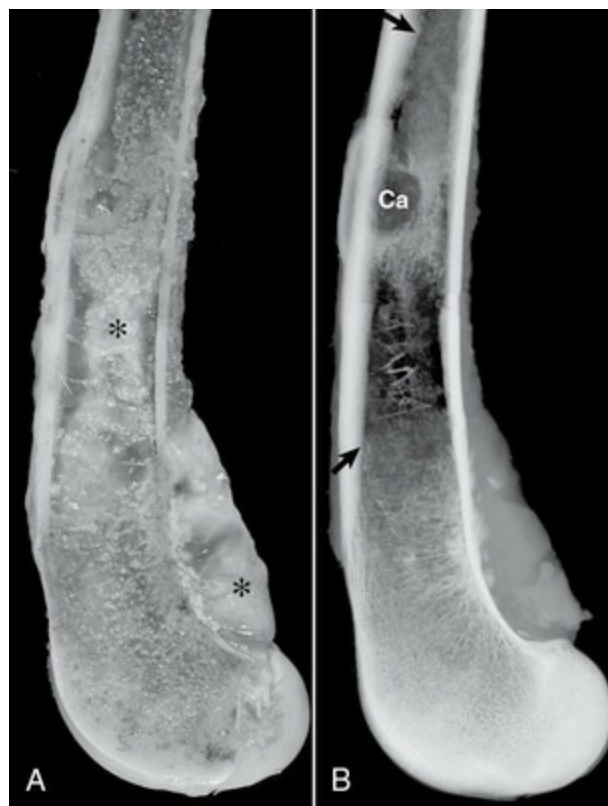



Fig. 6-26 Carcinoma de próstata, metástase, fêmur, cão.

A, Fotografia macroscópica de fêmur seccionado revela carcinoma de próstata metastático (*). **B,** A radiografia ilustra uma metástase óssea osteolítica (*Ca*). Na região entre as setas ocorreu proliferação extensa de nova matriz óssea em resposta ao tumor.

(Modificada de Rosol TJ, Tannehill-Gregg SH, LeRoy BE, et al: Animal models of bone metastasis. In Keller ET, Chung LWK, editors: Cancer treatment and research, Boston, 2004, Kluwer Academic Publishers.)

Supressão da metástase

Uma ampla variedade de alterações genéticas e epigenéticas afeta a adesão, a motilidade e a produção de proteases da célula tumoral. Portanto, o potencial metastático é, provavelmente, um efeito cumulativo de muitas alterações genéticas diferentes e parece ser improvável que qualquer alteração genética individual torne um tumor capaz de produzir metástases. Por outro lado, um pequeno número de genes que parecem funcionar suprimindo eficientemente as metástases tem sido identificado. Um bom exemplo de candidato de gene supressor de metástases é o gene que codifica para a E-caderina, um componente das junções de adesão, porque a perda das junções intercelulares parece ser essencial para a metástase tumoral.

Estroma do tumor

Composição do estroma

Um tumor consiste em células tumorais próprias, o parênquima tumoral, e as estruturas de sustentação não neoplásicas, o estroma (Fig. 6-27, *A*). O estroma é composto em grande parte por tecido conjuntivo extracelular e é constituído por proteínas e glicoproteínas, como o colágeno, embebidas em uma complexa matriz de proteoglicanos. O estroma contém vasos sanguíneos que fornecem nutrientes para o tumor, fibroblastos e uma variedade de células imunes e inflamatórias. A quantidade de estroma associado aos tumores pode variar consideravelmente. O material extracelular no estroma dos tumores epiteliais é produzido primariamente pelas células mesenquimais não neoplásicas adjacentes (Fig. 6-27, *B*), enquanto muitos tumores mesenquimais podem produzir a MEC de seu estroma. Por exemplo, muitos osteossarcomas produzem osso, uma forma especializada de estroma do tecido conjuntivo. O tecido estromal pode formar uma cápsula de tecido conjuntivo ao redor dos tumores epiteliais que limita a disseminação neoplásica. Em geral, considera-se que os tumores epiteliais encapsulados têm um prognóstico melhor do que os tumores não encapsulados (Fig. 6-28).

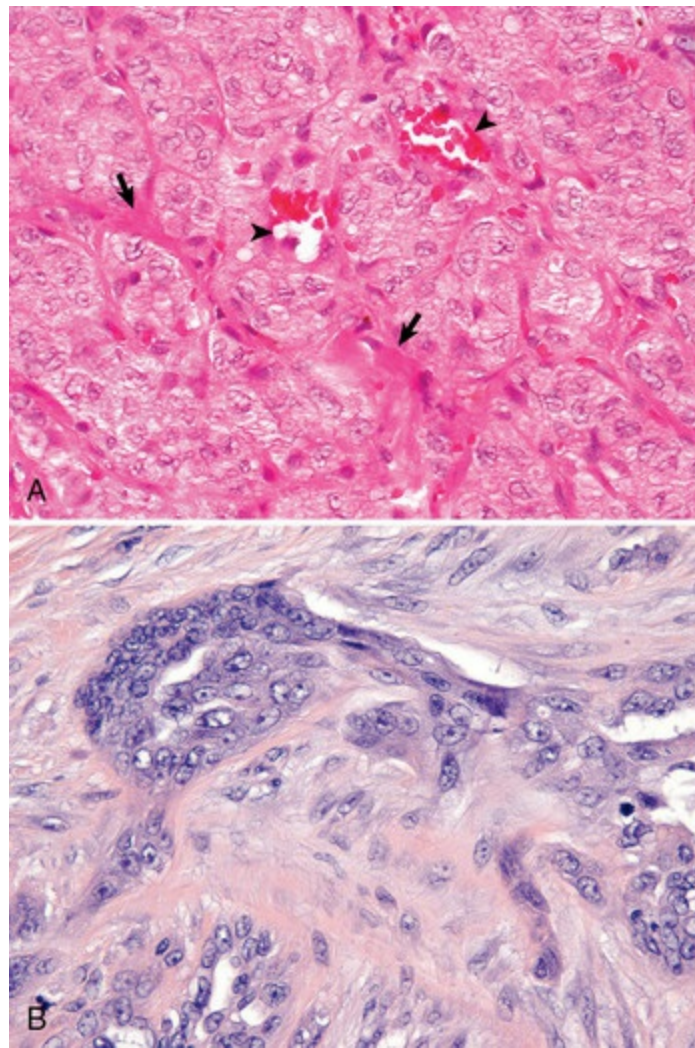



Fig. 6-27 Estroma do tumor.

As células tumorais e o estroma no qual elas estão incorporadas interagem de várias formas a fim de modular a taxa de crescimento, o estado de diferenciação e o comportamento de ambos os componentes. **A**, Adenocarcinoma pancreático, pâncreas, cão. O parênquima tumoral é dividido em lóbulos incompletos pelo estroma tumoral (*setas*) composto de colágeno e componentes da matriz extracelular (MEC) nos quais os vasos sanguíneos (*pontas de seta*), fibroblastos e as células imunes e inflamatórias são incorporados. Coloração H&E. **B**, Carcinoma esquirroso, glândula mamária, cão. Os carcinomas e adenocarcinomas que estimulam a formação de colágeno em abundância no tecido conjuntivo adjacente (*desmoplasia*) podem ser denominados esquirrosos. Os fibroblastos associados ao tumor podem secretar um tipo fetal de MEC e coevoluir com células tumorais adjacentes. Observe como há uma interação íntima entre as células epiteliais malignas anaplásticas e o tecido conjuntivo esquirroso em que estão incorporadas, e assim o estroma do tumor pode tanto melhorar como limitar o desenvolvimento do tumor e se espalhar. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University. **B** cortesia de Dr. L. Borst, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

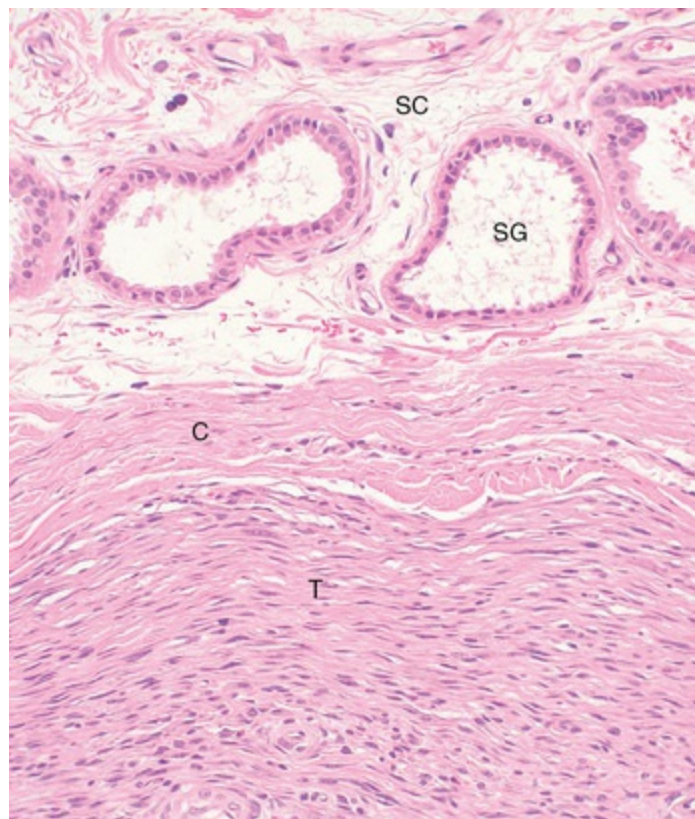



Fig. 6-28 Tumor anexial benigno, pele, cão.

Esse tumor (*T*) encontra-se na região subcutânea (*SC*) e é envolto por uma cápsula de tecido conjuntivo espesso (*C*), que é mais frequentemente associada a tumores benignos do que a malignos. *SG*, glândulas sudoríparas apócrinas normais do subcutâneo. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

No estroma de raros tumores, tanto mesenquimais como epiteliais, há uma substância eosinofílica amorfa denominada *amiloide*. O amiloide consiste em uma variedade de proteínas anormais dispostas em fibrilas β-pregueadas. As proteínas que formam o amiloide são geralmente secretadas pelas próprias células tumorais; por exemplo, a proteína de cadeia leve λ secretada por plasmócitos neoplásicos forma o amiloide observado, algumas vezes, nos plasmocitomas extramedulares de várias espécies.

Interações tumor-estroma

As células tumorais interagem com seu estroma de forma complexa, trocando ampla variedade de moléculas sinalizadoras, que incluem fatores de crescimento, citocinas, hormônios e mediadores inflamatórios (Fig. 6-29). Essas trocas modulam a taxa de crescimento, o estado de diferenciação e o comportamento, tanto do estroma como das células tumorais. O fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) liberado pelas células tumorais estimula os fibroblastos associados ao tumor a aumentarem a produção de colágeno. Em alguns casos, esse processo leva a uma extensa reação

fibrosa denominada *resposta desmoplásica ou esquirrosa,* no estroma. O fator de crescimento transformador α (TGF-α) de origem tumoral pode estimular os fibroblastos associados ao tumor a se diferenciarem em miofibroblastos, que são fibroblastos com capacidade contrátil. Os fibroblastos associados ao tumor podem adquirir características especiais que os distinguem dos fibroblastos normais. Esses fibroblastos podem secretar um tipo fetal de MEC. Em alguns tumores, os fibroblastos associados ao tumor adquirem alterações genéticas e epigenéticas herdadas que os permitem coevoluir com as células tumorais adjacentes. As células tumorais podem induzir as células estromais adjacentes a produzirem citocinas e a promoverem a proliferação e a motilidade das células tumorais. Além disso, os fatores de crescimento são sequestrados na MEC do estroma, onde se ligam aos proteoglicanos. Essa interação controla a biodisponibilidade desses fatores, que podem ser liberados da MEC através da atividade das proteases secretadas pelas células tumorais, fibroblastos estromais ou células inflamatórias.

PRODUÇÃO DE TUMORES

- Fatores de crescimento
- Mediadores inflamatórios
- Proteases
- Antígenos tumorais

RESPOSTA DO ESTROMA

CÉLULAS INFLAMATÓRIAS
- Migração em direção ao tumor
- Liberação de mediadores inflamatórios
- Resposta imune ao tumor

FIBROBLASTOS DO ESTROMA
- Produção de fatores de crescimento
- Formação de cápsula
- Desmoplasia
- Desenvolvimento de miofibroblastos
- Desenvolvimento de características tumorais específicas

MATRIZ EXTRACELULAR
- Liberação de fatores de crescimento
- Perda da integridade estrutural

ENDOTÉLIO VASCULAR
- Angiogênese
- Permeabilidade alterada
- Produção de fatores de crescimento

RESPOSTA TUMORAL

- Taxa de proliferação alterada
- Características de diferenciação alteradas
- Invasividade local alterada
- Capacidade metastática alterada

Fig. 6-29 Interações tumor-estroma.

As células tumorais e o estroma no qual elas estão incorporadas interagem de várias formas que servem para alterar o crescimento e o comportamento de ambos os elementos. O estroma do tumor pode tanto aumentar como limitar o desenvolvimento do tumor e sua disseminação.

(Redesenhada com autorização de Dr. D.F. Kusewitt, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Angiogênese

O crescimento contínuo dos tumores sólidos é absolutamente dependente de um suprimento sanguíneo adequado para fornecer oxigênio e nutrientes às células tumorais. Sem o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, um processo denominado *angiogênese*, os tumores são limitados a um diâmetro máximo de 1-2 mm. Em algum momento do desenvolvimento do tumor, ocorre uma estimulação angiogênica que confere às células tumorais a habilidade de induzir e sustentar uma nova vasculatura tumoral. A angiogênese é um processo complexo envolvendo o recrutamento de células endoteliais a partir de vasos sanguíneos preexistentes, proliferação de células endoteliais, migração direcionada de células endoteliais pela MEC e maturação e diferenciação do broto capilar. A angiogênese é controlada pelo equilíbrio entre uma variedade de fatores estimulantes e inibidores da angiogênese. Os tumores induzem a angiogênese através da produção e liberação de fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), ou através da diminuição da produção de fatores antiangiogênicos, como a trombospondina. Adicionalmente, os fatores angiogênicos e antiangiogênicos ligados aos componentes da MEC podem ser liberados e ativados pela atividade de proteases tumorais. O fator de crescimento endotelial vascular e os fatores de crescimento dos fibroblastos ácido e básico estão entre os fatores angiogênicos mais potentes produzidos pelos tumores. Os vasos sanguíneos tumorais que se desenvolvem em resposta aos sinais angiogênicos são geralmente mais dilatados, mais tortuosos e mais permeáveis do que os vasos sanguíneos normais (Fig. 6-30).

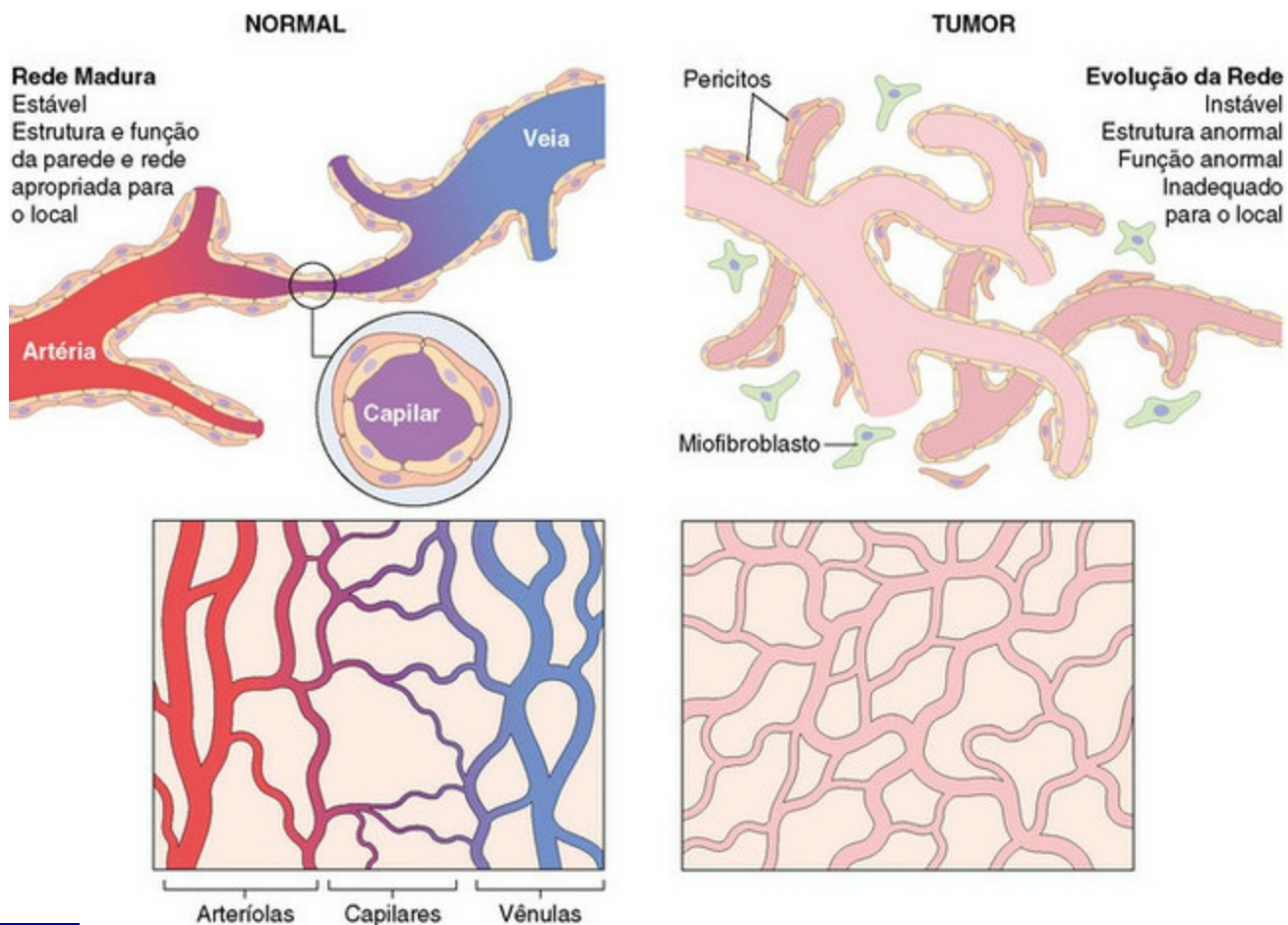



Fig. 6-30 Angiogênese tumoral.

Comparados aos vasos normais (*painéis da esquerda*), os vasos tumorais são tortuosos e têm formato irregular (*painéis da direita*). A vasculatura tumoral é formada por células endoteliais precursoras circulantes e vasos preexistentes do hospedeiro; os miofibroblastos dão origem aos pericitos que circundam os vasos. Em contraste à rede de vasos estáveis do tecido normal, a rede formada pelos vasos tumorais é instável e mais porosa. As arteríolas, os capilares e as vênulas são claramente distinguíveis na vasculatura normal; no tumor, os vasos são desorganizados e os tipos vasculares específicos não podem ser identificados.

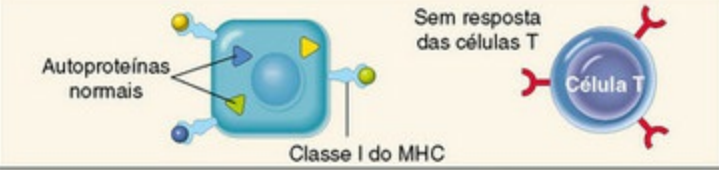
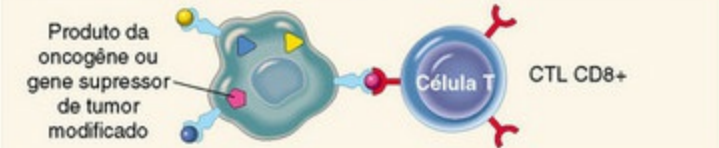
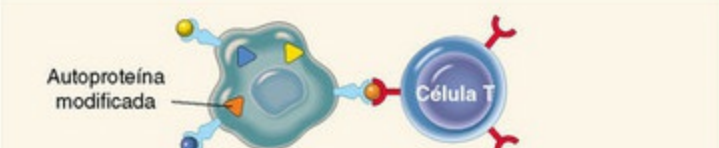
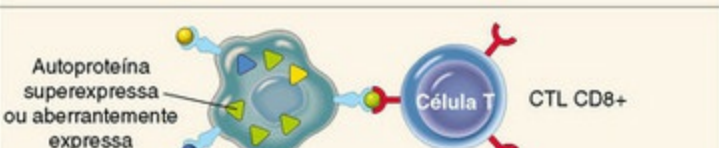
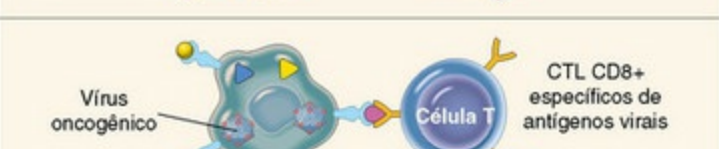
(Modificada de Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

Além do fornecimento de nutrientes, a vasculatura tumoral tem outros papéis no desenvolvimento do tumor. O extravasamento vascular permite a disposição perivascular de uma rede de fibrina que promove a formação de estroma colagenoso tumoral. As células endoteliais dos vasos sanguíneos tumorais produzem fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado das plaquetas e a interleucina-1 (IL-1), que podem estimular o crescimento das células tumorais. Além disso, sem acesso ao sistema circulatório, os tumores não conseguem metastatizar. Como o crescimento dos tumores sólidos é absolutamente dependente de adequado suprimento sanguíneo, estão sendo desenvolvidas estratégias terapêuticas para inibir a angiogênese.

A investigação do desenvolvimento da vasculatura linfática dos tumores demonstrou que a linfangiogênese tumoral compartilha alguns aspectos com a angiogênese tumoral. Os vasos linfáticos associados ao tumor brotam de vasos linfáticos preexistentes em resposta a fatores secretados pelo tumor, como o fator de crescimento endotelial vascular. Os vasos linfáticos associados ao tumor parecem ser essenciais para a metástase de tumores sólidos para os linfonodos regionais. Nos tumores humanos, há forte correlação entre os níveis de expressão do fator de crescimento endotelial vascular e a metástase linfática; e, em camundongos geneticamente modificados que não expressam o fator de crescimento endotelial vascular, a metástase linfática não ocorre.

Inflamação

Muitos tumores são intensamente infiltrados com neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, linfócitos, histiócitos ou uma combinação dessas células. As células inflamatórias são atraídas ao tumor por quimiocinas e citocinas liberadas pelas próprias células tumorais ou por células polimorfonucleares e mononucleares infiltradas no tumor. As células inflamatórias servem como fonte de prostaglandinas, leucotrienos e espécies reativas de oxigênio. Em geral, a inflamação parece não proteger contra tumores. Na verdade, muitas condições inflamatórias crônicas aumentam o risco de câncer nos órgãos afetados. Como exemplo, o desenvolvimento de sarcomas pós-vacinais em gatos é claramente associado à presença de inflamação nos locais de inoculação. Além disso, nos seres humanos, estudos epidemiológicos sugerem que as drogas anti-inflamatórias (NSAIDs) reduzem a incidência de alguns cânceres.

Imunidade tumoral

Antígenos tumorais

Os antígenos tumorais são proteínas, glicoproteínas, glicolipídios ou carboidratos expressos na superfície das células tumorais (Fig. 6-31). Eles incluem tanto antígenos restritos específicos das células tumorais como antígenos associados a tumores presentes nas células tumorais e células normais. Os antígenos tumorais podem ser empregados para propósitos terapêuticos e de diagnóstico. Os antígenos tumorais liberados na circulação sanguínea permitem a detecção não invasiva de tumores e o monitoramento da resposta tumoral ao tratamento. Em combinação com técnicas sofisticadas de imagem, os anticorpos contra os antígenos restritos ao tumor podem ser utilizados para localizar tumores e detectar metástases. Alguns antígenos tumorais

podem servir como alvos de imunovigilância efetiva. No entanto, muitos antígenos tumorais não são alvos terapêuticos apropriados. Os antígenos podem não ser restritos às células tumorais ou podem não incitar uma resposta citotóxica forte. As estratégias terapêuticas para aumentar a resposta imune aos antígenos tumorais estão atualmente sob intensa investigação.

		EXEMPLOS
A célula hospedeira normal que exibe MHC múltiplos associados a autoantígenos	Autoproteínas normais; Classe I do MHC; Sem resposta das células T; Célula T	
As células tumorais expressam diferentes tipos de antígenos tumorais	Produto da oncogêne ou gene supressor de tumor modificado; Célula T; CTL CD8+	Produtos oncogênicos: modificados RAS, proteínas de fusão BCR/ABL Produtos do gene supressor tumoral: proteína p53 modificada
	Autoproteína modificada; Célula T	Várias proteínas modificadas nos carcinógenos ou radiação induzida nos tumores animais; várias proteínas modificadas nos melanomas
	Autoproteína superexpressa ou aberrantemente expressa; Célula T; CTL CD8+	Superexpressa: tirosinase, gp100, MART nos melanomas Expressa de forma aberrante: antígenos tumorais (MAGE, BAGE)
	Vírus oncogênico; Célula T; CTL CD8+ específicos de antígenos virais	Vírus do papiloma humano E6, proteínas E7 no carcinoma cervical; proteínas EBNA no linfoma induzido por EBV

Fig. 6-31 Antígenos tumorais reconhecidos pelos linfócitos T CD8$^+$.

Observe que todos os antígenos tumorais são apresentados aos linfócitos T CD8$^+$ pelas moléculas de classe I complexo de histocompatibilidade principal (MHC). *CTL*, linfócito T citotóxico.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Alguns antígenos tumorais específicos são moléculas recém- expressas, como os antígenos derivados de vírus oncogênicos ou produtos celulares alterados codificados por genes modificados. Nesses momentos, a infecção viral produtiva ou a mutação genética é restrita às células tumorais e sua progênie. Os antígenos embrionários ou os antígenos oncofetais, normalmente não expressos em tecidos adultos, podem ser reexpressos no tecido tumoral e também podem se comportar como antígenos tumorais. Por exemplo, os antígenos de desenvolvimento, o antígeno carcinoembrionário e a α-fetoproteína são reexpressos em alguns tumores em uma

variedade de espécies e podem ser liberados na circulação. Testes sorológicos para esses antígenos são amplamente utilizados para testar a recorrência de tumores intestinais e hepáticos no homem. Os antígenos tumor-específicos compartilhados são codificados por genes que têm expressão muito limitada em tecidos adultos, mas são expressos por muitos tipos de tecidos tumorais. Um exemplo marcante da utilidade dos antígenos compartilhados específicos de tumores é a família MAGE de proteínas, encontrada no homem e outras espécies. Esses antígenos não estão presentes na superfície das células adultas normais; no entanto, eles são expressos em ampla variedade de tipos tumorais e são candidatos promissores para a imunoterapia antitumoral. Esses antígenos específicos de tumores são compartilhados pelos tumores e os tecidos normais dos quais eles se originam. Em alguns casos, esses antígenos são expressos somente em um estágio específico da diferenciação no tecido normal e denominados antígenos de diferenciação. Quando os antígenos específicos de tecido ou os antígenos de diferenciação são expressos em níveis consideravelmente mais altos nas células tumorais e não nas células normais, eles podem funcionar de forma similar a antígenos específicos de tumores.

Imunovigilância

É provável que o sistema imune dos vertebrados tenha evoluído primariamente com o propósito de reconhecer e destruir os organismos infecciosos e as células hospedeiras que eles infectam. No entanto, o sistema imune também ataca os tecidos transplantados de animais geneticamente diferentes da mesma ou de outra espécie. Em circunstâncias especiais, o sistema imune pode responder aos autoantígenos. Postulou-se que o sistema imune é capaz de reconhecer autoantígenos nas células tumorais como estranhos e atacar as que carregam esses antígenos como se elas fossem células infectadas com micro-organismos ou células estranhas. Esse processo é denominado *imunovigilância*. Discute-se que a efetiva imunovigilância suprime o desenvolvimento tumoral e que a falha da imunovigilância permite o surgimento de tumores. A hipótese da imunovigilância é suportada pela suscetibilidade aos tumores drasticamente aumentada de receptores de transplantes imunossuprimidos. A inabilidade desses indivíduos em montar uma resposta antitumoral efetiva aparentemente permite a emergência de muitos tumores que usualmente seriam eliminados pela imunovigilância. A presença de linfócitos e macrófagos que se infiltram dentro e ao redor dos tumores de vários tipos em muitas espécies também sugere que os tumores podem desencadear uma resposta imune. Finalmente, há evidências experimentais abundantes de que os camundongos podem elaborar uma resposta imune efetiva contra tumores quimicamente induzidos. Muito do nosso

conhecimento sobre a imunidade dos tumores é proveniente de estudos experimentais em camundongos.

Mecanismos antitumorais efetores

O corpo pode elaborar uma variedade de respostas imunes contra os antígenos tumorais (Fig. 6-32). O tipo de resposta imune e sua efetividade contra as células tumorais é grandemente determinado pela responsividade imune inerente do hospedeiro e as características dos antígenos tumorais sob ataque. A mínima resposta imune específica às células tumorais é determinada pelo sistema imune inato. Acredita-se que a resposta imune inata seja a primeira linha de defesa contra as células cancerígenas. Os efetores antitumorais do sistema imune inato, incluindo as células NK e os macrófagos, não necessitam de *priming* antígeno-específico de células dendríticas. A maioria das respostas imunes específicas é realizada pelo sistema imune adaptativo, que consiste tanto em componentes humorais como componentes mediados por células. Acredita-se que a resposta imune mediada por células seja a mais efetiva defesa antitumoral. Qualquer resposta imune adaptativa antitumoral requer que os antígenos tumorais sejam apresentados pelas células imunes em um contexto de reconhecimento. As células dendríticas capturam os antígenos que são secretados pelas células tumorais viáveis ou liberados pelas células tumorais em processo de morte. As células dendríticas ingerem esses antígenos, os fragmentam em tamanhos adequados, ligam-nos ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe I ou classe II e os apresentam na superfície celular em associação com moléculas coestimulatórias apropriadas. A célula dendrítica pode então interagir com muitos linfócitos diferentes para estimular sua resposta ao antígeno tumoral específico apresentado pela célula dendrítica. Os linfócitos T $CD8^+$ e $CD4^+$ ativados por antígenos se desenvolvem em linfócitos T citotóxicos e auxiliares (T_H) específicos de tumor, respectivamente, enquanto os linfócitos B se desenvolvem em plasmócitos secretores de imunoglobulinas. Linfócitos $CD8^+$ reconhecem os antígenos tumorais no contexto dos antígenos de classe I do MHC, enquanto as células $CD4^+$ reconhecem esses antígenos apenas em associação com as moléculas de classe II do MHC.

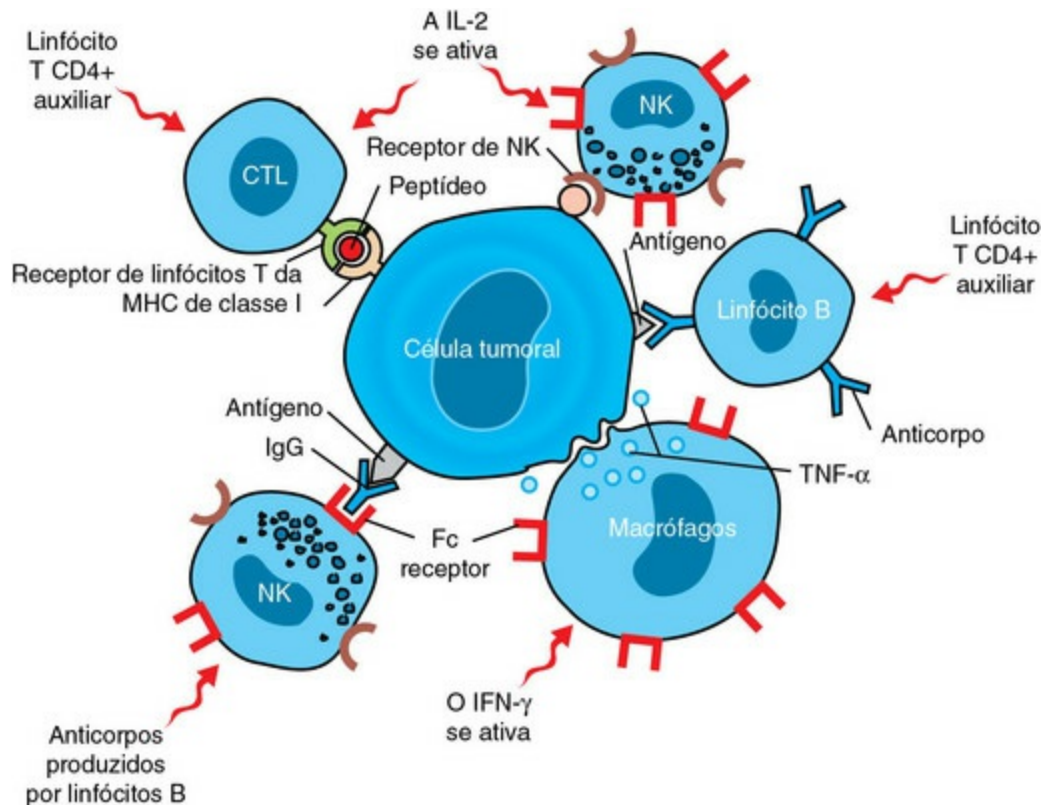



Fig. 6-32 Células envolvidas na imunovigilância contra os tumores.

As respostas antitumorais envolvem os linfócitos citotóxicos $CD8^+$ e os auxiliares $CD4^+$, as células *natural killer* (NK), os macrófagos, os linfócitos B e uma variedade de citocinas imunomoduladoras. *CTL,* linfócito T citotóxico; *IFN-*γ, interferon γ; *IgG,* imunoglobulina G; *IL-2,* interleucina 2; *MHC,* complexo de histocompatibilidade principal; *TNF-α,* fator de necrose tumoral α.

(Modificada de Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

Células *Natural Killer*

As células *natural killer* (NK) são linfócitos que não possuem muitos dos marcadores comuns de linfócitos T ou B. As células NK apresentam uma variedade de receptores, tanto inibidores como ativadores, que reconhecem as moléculas MHC e ligantes induzidos por estresse nas células tumorais. As células NK podem eliminar uma variedade de células neoplásicas e infectadas por vírus. As células que expressam moléculas MHC de classe I são preferencialmente poupadas pelas células NK, enquanto as células que não apresentam moléculas MHC são alvos específicos. Após a ligação a uma célula tumoral, as células NK liberam grânulos com conteúdo lítico que ativam a apoptose na célula-alvo. Esse mecanismo de morte celular ou citólise é compartilhado com os linfócitos T e é discutido com mais detalhes posteriormente.

Macrófagos

Os macrófagos são células fagocíticas migratórias capazes de eliminar células tumorais através da liberação de intermediários reativos de oxigênio, enzimas

lisossomais, óxido nítrico e fator de necrose tumoral. Sua atividade antitumoral é estimulada pelo interferon γ (IFN-γ), que é produzido tanto pelos linfócitos T como pelas células NK. A morte das células tumorais mediada por macrófagos é independente dos antígenos do MHC, antígenos específicos de tumores e tipos de células transformadas sendo alvos, mas é necessário o contato direto entre o macrófago e a célula tumoral.

Linfócitos T

Os linfócitos T citotóxicos (LTCs) são as células primárias efetoras da resposta imune adaptativa antitumoral. A maioria dos LTCs é de linfócitos T $CD8^+$ que foram estimulados especificamente por células dendríticas para reconhecer e se ligar a antígenos na superfície das células tumorais. Quando um LTC adere a sua célula-alvo, uma sinapse imunológica bem organizada é rapidamente formada no local do contato célula-célula e persiste por mais de uma hora. Nessa sinapse, o LTC libera grânulos líticos contendo perforina, uma proteína formadora de poros, e granzinas, que são serina-proteases. As perforinas medeiam a entrada das granzinas na célula-alvo. Uma vez dentro da célula-alvo, as granzinas iniciam tanto a apoptose dependente como a independente de caspase. Os linfócitos T $CD4^+$ não parecem ser essenciais para a geração ou manutenção de uma resposta do LTC; em contrapartida, considera-se que os linfócitos $CD4^+$ funcionem geralmente como linfócitos T auxiliares que aumentam a função dos LTC $CD8^+$ e dos linfócitos B produtores de antígenos. As atividades dos linfócitos T $CD4^+$ auxiliares são, em grande parte, mediadas através de citocinas, como a IL-2, que leva à proliferação celular do $CD8^+$, e do IFN-γ, que estimula a diferenciação dos linfócitos T $CD8^+$.

Linfócitos B

Muitos antígenos tumorais podem incitar tanto a resposta imune humoral como a mediada por células. Os linfócitos B produtores de anticorpos medeiam a resposta imune humoral aos tumores. Os anticorpos que reconhecem os antígenos tumorais eliminam as células tumorais pela sua ligação a elas e a ativação da cascata do complemento no local. A ativação da cascata do complemento gera um complexo de ataque à membrana, que induz à perda da integridade da membrana da célula tumoral e à rápida morte celular com as principais características morfológicas de necrose. Adicionalmente, os anticorpos antitumorais podem ser ligados por sua região constante às células NK ou aos macrófagos, deixando as regiões variáveis das imunoglobulinas disponíveis para o reconhecimento específico aos antígenos tumorais. Isso permite às células efetoras reconhecer, atacar e eliminar as células

tumorais pelo mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC).

Evasão da resposta imune

Muitos tumores são bem-sucedidos para escapar da imunovigilância, utilizando uma variedade de mecanismos (Fig. 6-33).

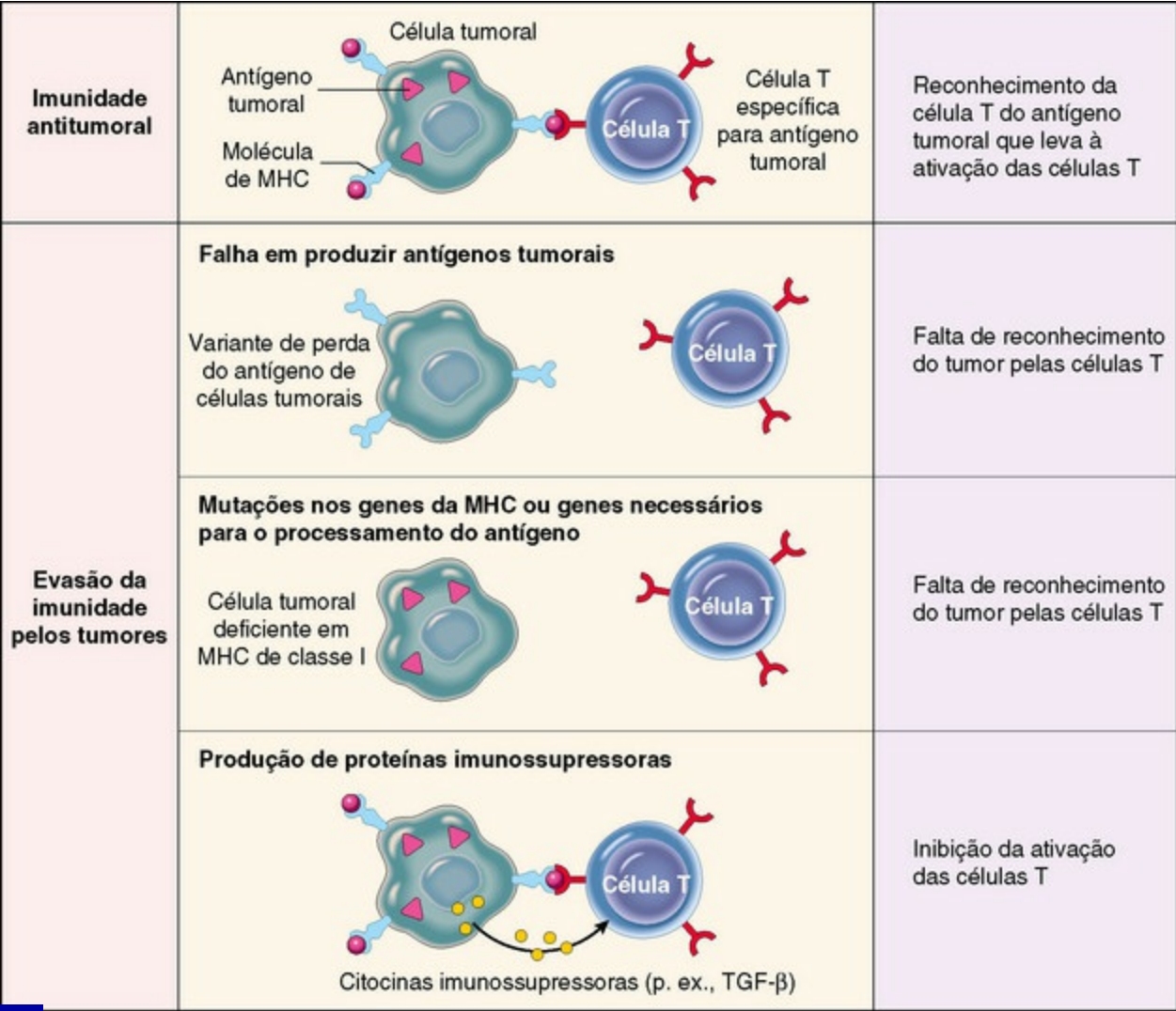



Fig. 6-33 Mecanismos pelos quais os tumores escapam do sistema imunológico.
As células tumorais empregam uma variedade de mecanismos para evitar o ataque de linfócitos T citolíticos. *MHC*, complexo de histocompatibilidade principal; *TGF-β*, fator de crescimento trasnformador β.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Expressão Alterada do Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC)

Os LTC reconhecem os antígenos tumorais apenas nas células tumorais que expõem os antígenos no contexto das moléculas de MHC classe I. Assim, as células tumorais

que perdem ou falham em expressar os antígenos de MHC classe I podem ter uma vantagem seletiva distinta. No entanto, os tumores que falham em expressar antígenos de classe I são mais suscetíveis à morte pelas células NK. Os tumores também podem diminuir a expressão dos antígenos de MHC classe II. Os antígenos de classe II são necessários para a ativação dos linfócitos T auxiliares que estimulam a diferenciação de LTC, e a perda desses antígenos impede a geração de uma resposta antitumoral ótima pelos LTC.

Ocultamento de Antígenos

Os tumores podem se tornar invisíveis ao sistema imune por perder ou ocultar os antígenos tumorais. O crescimento dos clones tumorais variantes que não expressam antígenos tumorais é favorecido durante a evolução tumoral. Os antígenos tumorais na superfície celular podem ser escondidos do sistema imune se forem complexados com moléculas do glicocálix, fibrina ou mesmo anticorpos. Algumas respostas humorais aos antígenos podem, assim, promover a sobrevivência do tumor pela proteção dos antígenos do reconhecimento pelos LTC.

Tolerância

Embora o sistema imunológico responda vigorosamente contra aqueles que não são autoantígenos, ele é tolerante em relação aos autoantígenos. Portanto, os antígenos tumorais compartilhados com o tecido normal geralmente não são capazes de incitar uma resposta imunológica porque o corpo já estava "tolerante" ao antígeno. A tolerância também pode resultar da apresentação daqueles que não são autoantígenos em um contexto "tolerogênico" (*i. e.*, na ausência de moléculas coestimuladoras necessárias para a ativação efetiva do linfócito T).

Imunossupressão

As células tumorais, ou seus produtos, podem ser imunossupressores. Muitos tumores produzem TGF-α, que inibe a proliferação e a função dos linfócitos e macrófagos. Os tumores também podem produzir o ligante Fas. O ligante Fas expresso pelas células tumorais liga-se aos receptores Fas em quase todos os linfócitos T, disparando sua apoptose. Através desse mecanismo, os clones dos linfócitos T que reconhecem um tumor podem ser especificamente eliminados. Finalmente, as células tumorais liberam antígenos tumorais na circulação, que formam complexos imunes com os anticorpos, e esses complexos imunes podem ser imunossupressores.

Imunoterapia tumoral

Pelo fato de que a resposta imune antitumoral ataca somente as células tumorais e não o tecido normal, a imunoterapia torna-se uma candidata atrativa como modalidade terapêutica. Além disso, a imunoterapia efetiva reduziria ou eliminaria a necessidade de utilizar agentes quimioterápicos altamente citotóxicos que indiscriminadamente agem em células em divisão. Essas drogas podem causar morbidade e mortalidade significativas em pacientes com câncer. Até o momento, os resultados da imunoterapia têm sido variáveis e decepcionantes; no entanto, muitas abordagens novas estão atualmente sob investigação, algumas das quais se mostram promissoras.

Em geral, as estratégias imunoterapêuticas visam 1) suprir o paciente com células efetoras maduras ou anticorpos que reconhecem e destroem tumores (imunoterapia passiva) ou 2) estimular a resposta imune do hospedeiro contra o tumor (imunoterapia ativa).

A administração de anticorpos monoclonais desenvolvidos contra os antígenos do tumor ou linfócitos efetores específicos de tumores sintetizados *in vitro* gera rápida imunidade passiva ao tumor, mas de curta duração. Os anticorpos monoclonais produzidos em outras espécies têm limitada utilidade porque o tumor do hospedeiro pode desenvolver uma resposta imune a esses anticorpos que abortam sua utilidade. No entanto, acoplar toxinas aos anticorpos monoclonais pode permitir a entrega direcionada dos agentes terapêuticos às células tumorais. Os linfócitos antitumorais podem ser produzidos quando se removem linfócitos do hospedeiro ou do tumor e se faz sua expansão *in vitro* incubando-os com IL-2; essas células imunes autólogas são então readministradas ao paciente. Muitas abordagens têm sido tentadas para estimular a atividade imunológica de pacientes contra esses tumores. Eles incluem a vacinação com células ou antígenos tumorais para gerar LTC antitumor, a administração de citocinas, para aumentar o número e a função de células efetoras, e a estimulação inespecífica do sistema imune com o tratamento com substâncias pró-inflamatórias, como os produtos bacterianos.

Efeitos sistêmicos no hospedeiro

Efeitos diretos *versus* síndromes paraneoplásicas

Informações sobre este tópico estão na Tabela Web 6-2, disponível no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Caquexia

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Endocrinopatias

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 6-1, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Síndromes esqueléticas

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 6-2, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Síndromes vasculares e hematológicas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Síndromes neurológicas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Síndromes cutâneas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Síndromes variadas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Genética e câncer

O câncer é, em última instância, provocado por alterações herdadas no DNA das

células tumorais. Essas alterações são manifestadas pelo aumento da expressão de proteínas normais, diminuição ou ausência da expressão de proteínas normais e expressão de proteínas anormais. Por exemplo, as proteínas supressoras tumorais, como aquela codificada pelo p53, podem falhar ao ser expressas ou podem ser expressas de forma inativa. As proteínas codificadas por oncogênes podem ser superexpressas ou expressas em sua forma constitutivamente ativa. O repertório de proteínas alteradas da célula tumoral determina seu fenótipo. Tais alterações criam células com as características de neoplasia, incluindo potencial proliferativo ilimitado, independência de fatores de crescimento, resistência à apoptose e capacidade de invasibilidade.

As alterações genéticas na região codificadora de um gene podem, claramente, resultar na produção de proteína alterada como resultado de uma sequência codificadora alterada ou terminação prematura da proteína. No entanto, as alterações em outras regiões do genoma também podem afetar a sequência da proteína codificada e o nível pelo qual ela é expressa. Uma alteração na sequência nos sítios de *splice* pode levar à RNAm incorretamente *spliced* o que é traduzido em proteínas aberrantes. Como a região 5′ não traduzida de um gene geralmente contém seu promotor e a região 3′ não traduzida geralmente contém motivos de estabilização do RNA mensageiro (RNAm), as alterações de sequência nessas regiões do genoma também podem ter efeitos profundos em nível de expressão gênica.

Acúmulo progressivo de alterações

O câncer está associado ao acúmulo progressivo de anormalidades genéticas e epigenéticas. Esses defeitos levam à interrupção do crescimento celular, morte celular, apoptose, diferenciação, reparo de DNA e outras vias críticas. Alguns modelos demonstram uma progressão morfológica sequencial através da doença pré-maligna para maligna e para invasiva e metastática, e as investigações genéticas moleculares desses vários estágios têm trazido contribuições importantes para nossa compreensão da biologia do câncer. Os eventos moleculares que ocorrem no desenvolvimento da polipose adenomatosa familiar, uma forma de câncer colorretal humano, são um excelente exemplo da evolução genética subjacente às alterações morfológicas progressivas no câncer (Fig. 6-34). O evento iniciador é a perda ou mutação do gene supressor tumoral, colipolipose adenomatosa (APC), levando à formação de adenoma. Isso é seguido pela mutação que ativa o oncogene RAS e a perda de material genético que abriga genes supressores tumorais adicionais. Finalmente, um carcinoma maligno surge.

ASPECTO MORFOLÓGICO

MUDANÇA MOLECULAR

Epitélio normal

Perda ou mutação do lócus do *APC* no cromossomo 5q

Epitélio hiperproliferativo

Perda da metilação do DNA

Adenoma prematuro

Mutação do gene *RAS* no cromossomo 12p

Adenoma intermediário

Perda do supressor tumoral no cromossomo 18q

Adenoma tardio

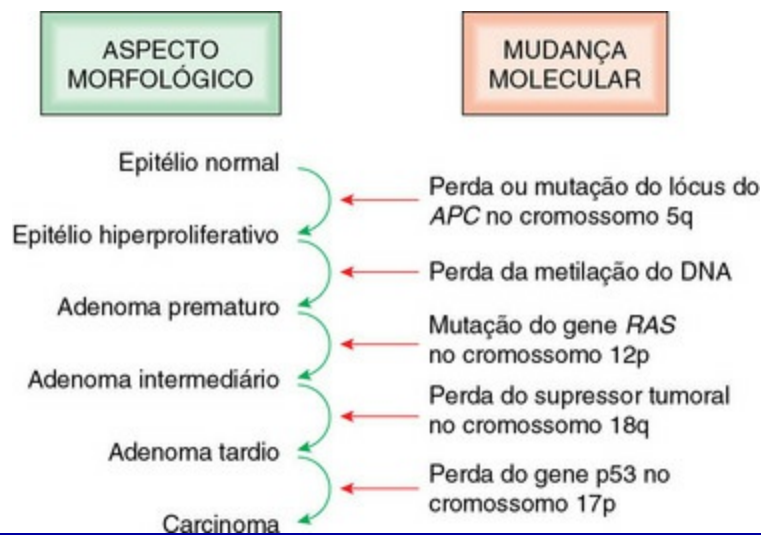
Perda do gene p53 no cromossomo 17p

Carcinoma

Fig. 6-34 Modelo molecular para a evolução do câncer humano colorretal através da sequência adenoma-carcinoma.

Embora a mutação colônica polipose adenomatosa (*APC*) seja um evento precoce e a perda de p53 ocorra tardiamente no processo de gênese tumoral, o tempo para as outras mudanças pode apresentar variações. Observe também que os tumores individuais podem não ter todas as alterações indicadas.

(Adaptada de Vogelstein B, Kinzler KW: Colorectal tumors. In Vogelstein B, Kinzler KW, editores: The genetic basis of human cancer, New York, 2002, McGraw-Hill.)

Conforme ilustrado na Figura 6-35, o DNA é suscetível a muitos tipos de alterações químicas e físicas. Algumas dessas mudanças são provocadas por agentes lesivos endógenos e exógenos. Adicionalmente, as alterações do DNA ocorrem como parte dos processos normais de replicação, reparo e rearranjo do genoma. Sob certas circunstâncias, esses processos normais podem levar a alterações na estrutura do DNA que contribuem para o fenótipo neoplásico. Além disso, conforme evoluem, os tumores frequentemente demonstram capacidade reduzida de reparo do DNA e aumento da instabilidade genômica. Essa evolução acelera o acúmulo de alterações genéticas nas células tumorais.

Mutações no DNA
Mutação de ponto
Deleção
Inserção
Recombinação
Amplificação
Conversão do gene

Alterações epigenéticas
Metilação de DNA
Marca
Metilação das histonas
Acetilação das histonas

Fenótipo do câncer

Alterações cromossômicas
Duplicação
Deleção
Translocação
Inversão

Fig. 6-35 Alterações herdadas que contribuem para a carcinogênese.

Muitas alterações genéticas causadas por agentes intrínsecos e extrínsecos que danificam o DNA, processos fisiológicos normais e o envelhecimento alteram a sequência de aminoácidos das proteínas codificadas e os níveis nos quais essas proteínas são expressas. Essas alterações, por seu turno, são responsáveis pelo fenótipo neoplásico.

(Redesenhada com autorização de Dr. D.F. Kusewitt, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Por que estudamos as bases moleculares do câncer? O câncer frequentemente é tratado com drogas citotóxicas e/ou com radioterapia, nenhumas das quais discrimina entre as células normais e tumorais. A eliminação celular não seletiva é responsável por muitos dos efeitos colaterais deletérios do tratamento do câncer. As terapias mais racionais especificamente se direcionam às células tumorais molecularmente alteradas, deixando ilesas as células não tumorais que não possuem defeitos moleculares. Exemplos de terapias-alvo moleculares utilizadas no homem incluem Gleevec, que é ativa contra a translocação cromossômica BCR/ABL na leucemia mieloide crônica, e Iressa, que é direcionada ao fator de crescimento epidérmico (EGF-R) no câncer pulmonar. Os defeitos moleculares específicos também podem ser empregados para detecção e/ou intervenção precoce no estágio em que o tumor pode ser mais responsivo ao tratamento. As mutações no gene BRCA-1 estão associadas a alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama e/ou ovário em mulheres. A identificação do estado de portador dá às mulheres a opção de mastectomia e/ou ooforectomia profilática. As mutações e outros defeitos moleculares também podem ser utilizados para estratificar os pacientes para propósitos de tratamento e/ou prognóstico.

Alterações genéticas no câncer

Dano e Mutação do DNA

O DNA danificado, por si só, não constitui mutação. A mutação ocorre durante a replicação do DNA, quando a fita de DNA contendo dano não pareado ou com pareamento errôneo é utilizada como alvo para a síntese de fita complementar (ver discussão adiante). Nesse momento, as lesões do DNA não pareadas são lidas erroneamente pelas DNA-polimerases, que inserem bases incorretamente na fita de DNA recém-sintetizada e incorretamente reparam as lesões no DNA que são reproduzidas na fita de DNA resultante. Esse processo é conhecido como *fixação da mutação;* no mínimo, uma e, às vezes, duas rodadas de replicação são necessárias para as mutações serem completamente fixadas no genoma.

A alteração física ou química em uma base individual pode levar à substituição de uma base por outra. O ponto de mutação assim criado pode levar à sequência de proteínas alterada, se ela estiver localizada em um éxon ou síto de *splice*, e a níveis de expressão alterados, se ela estiver localizada no promotor ou no motivo de estabilização do RNAm de um gene. As quebras de fitas únicas e duplas no DNA são provocadas por agentes físicos e químicos, e por vírus; elas também podem ocorrer durante os processos fisiológicos normais, como a recombinação de genes de imunoglobulina e genes dos receptores de linfócitos T. Embora as quebras das fitas únicas sejam em geral prontamente reparadas, elas podem, em algumas circunstâncias, levar à conversão dos genes, substituição de um gene ou parte de um gene pelo DNA derivado de um gene intimamente relacionado. A conversão gênica é um mecanismo pelo qual os organismos geram diversidade de forma rotineira em grandes famílias de genes relacionados, por exemplo, os genes dos antígenos do MHC. As quebras de dupla fita produzem terminações de DNA desprotegidas e passíveis de recombinação, e frequentemente levam a anomalias cromossômicas maiores, incluindo deleções e translocações. Claramente, tais alterações cromossômicas em grande escala têm o potencial de alterar o repertório de expressão gênica de uma célula de maneira drástica. As inserções de bases de DNA no genoma podem ser tão pequenas quanto uma única base ou maiores do que um genoma viral. A inserção de bases individuais pela enzima transferase desoxinucleotídeo terminal é parte do sistema pelo qual a diversidade de anticorpos é normalmente gerada. O genoma de retrovírus se replica apenas após a inserção no genoma do hospedeiro, e essas grandes inserções podem interromper a sequência de codificação dos genes do hospedeiro, abortando sua expressão. Por outro lado, a justaposição de elementos promotores virais adjacentes às sequências de codificação pode levar à desregulação, frequentemente com aumento marcante da expressão gênica do hospedeiro. A amplificação desprogramada de segmentos de DNA é um processo pouco

compreendido, pelo qual múltiplas rodadas de replicação localizada de DNA produzem centenas ou milhares de cópias de segmentos de DNA de até diversas megabases de comprimento. Esses segmentos de DNA amplificado podem ser visualizados em preparações citogenéticas como regiões de coloração homogênea nos cromossomos ou como epissomos duplos diminutos. A amplificação de oncogenes ou de genes de resistência a drogas pode ter efeitos significativos na história de vida de um tumor. A expansão ou a contração de pequenas regiões de sequências de DNA repetido aleatoriamente pode ocorrer como resultado de erros durante a replicação. Esse processo pode introduzir alterações de sequência nas proteínas codificadas por esses genes.

Instabilidade Cromossômica

Os cariótipos de muitas células tumorais são extremamente anormais por causa das alterações no número e na configuração dos cromossomos. Essas alterações são o resultado da instabilidade cromossômica. Nos tumores com notável instabilidade cromossômica, cada célula pode ter um cariótipo diferente e apresentar extraordinário arranjo de duplicações, deleções e translocações recíprocas e não recíprocas. Tais anormalidades podem afetar drasticamente os níveis de expressão de genes pela alteração do número de cópias do gene presentes e pela justaposição de elementos regulatórios e estruturais de genes não relacionados. Em alguns casos, as anormalidades cromossômicas específicas estão associadas a doenças específicas. Provavelmente o melhor exemplo estudado de tal associação é a relação entre a leucemia mieloide crônica no homem e uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 que produz um cromossomo anormal denominado *cromossomo Filadélfia.* Essa translocação funde porções dos genes BCR e ABL; a fusão de genes assim produzidos codifica uma proteína anormal que parece ser responsável pela transformação neoplásica das células mieloides.

Tipos de Alterações Genéticas nas Células Cancerígenas

Aneuploidia

As aberrações numéricas no câncer podem envolver muitos cromossomos diferentes ou ser limitadas a um único cromossomo. As análises citogenéticas podem determinar o número de cópias de cada cromossomo. *Monossomia* é o termo utilizado quando existe somente uma cópia do cromossomo. *Trissomia* é o termo utilizado quando existem três cópias do cromossomo. Por exemplo, um quarto dos linfomas caninos mostra trissomia do cromossomo 13. Nos camundongos, a trissomia do cromossomo 15 ocorre em quase todos os linfomas de células T e leucemias, sugerindo que a

superexpressão de um gene ou genes nesse cromossomo desempenha um papel importante no desencadeamento de tumores. As alterações no número de cromossomos (aneuploidia) são, em grande parte, o resultado dos erros na segregação de cromossomos provocada pelos fusos multipolares, amplificação do centrossomo, mau funcionamento do cinetocoro ou citocinese anormal.

Translocação

As translocações frequentemente ocorrem quando a resposta da célula ao DNA danificado é desregulada. Quando as células respondem de forma adequada ao DNA danificado, múltiplas cascatas de sinalização, como a via do p53, são ativadas, levando à interrupção do ciclo celular, reparo aprimorado do DNA e apoptose em face dos danos excessivos ao DNA. Entretanto, se essas vias não funcionam mais, ocorre instabilidade cromossômica. Os telômeros disfuncionais também contribuem para a instabilidade cromossômica (Fig. 6-36). Os mecanismos precisos pelos quais uma resposta intacta a danos no DNA e atividade normal da telomerase mantém a integridade cromossômica não são claros.

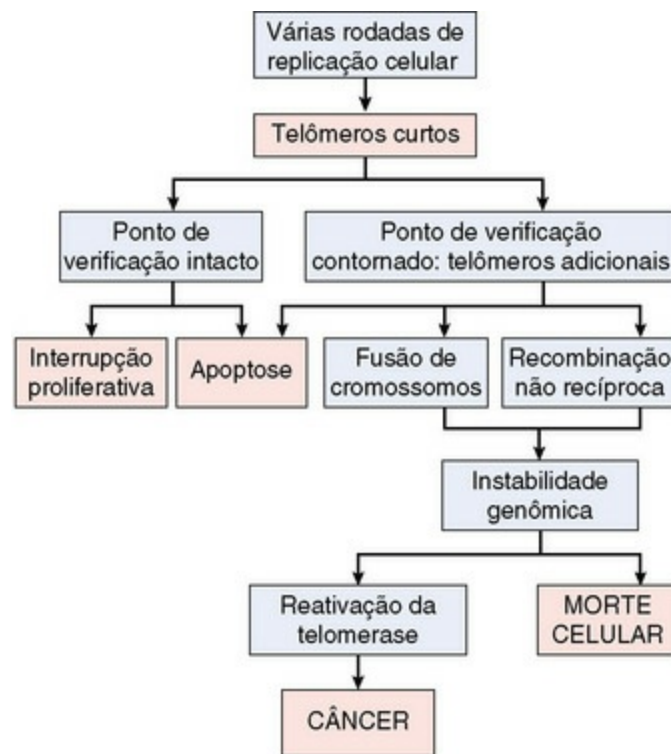



Fig. 6-36 Respostas celulares ao encurtamento dos telômeros.
A Figura mostra a resposta das células com pontos de verificação do ciclo celular intactos e aqueles com pontos de verificação defeituosos.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Mutação

Além do número anormal de cromossomos, as mutações (alteração herdada na sequência de DNA) também estão presentes na maioria dos tumores. As mutações podem resultar na perda ou inativação de uma proteína. Por outro lado, algumas mutações causam ativação descontrolada de uma proteína. Um exemplo é uma mutação pontual do oncogene RAS. Essa mutação causa ativação constitutiva e desregulada da proteína e confere à célula afetada uma vantagem no crescimento sobre as células normais circundantes. Outro tipo de mutação é a mutação dominante negativa, em que o produto do gene mutante provoca inativação do produto original, eliminando efetivamente a contribuição celular do gene normal. Uma mutação *missense* que altera um códon para um aminoácido em um códon para um aminoácido diferente foi identificada como gene Birt-Hogg-Dubé (BHD) em cães pastor alemão com cistoadenocarcinoma renal multifocal hereditário e dermatofibrose nodular (ver discussão posterior).

Deleção

As deleções envolvem perda de DNA de um cromossomo e podem ser tão pequenas quanto um par de bases ou tão grandes quanto um braço inteiro do cromossomo. As deleções heterozigotas ocorrem somente em um cromossomo, enquanto as deleções homozigotas ocorrem em ambos os cromossomos. Pequenas deleções de um ou dois pares de bases causam uma variação na sequência de leitura durante a síntese proteica (mutação de variação de sequência). Uma possível consequência é que a sequência modificada codifica para um códon de parada prematuro, resultando em proteína truncada. Grandes deleções frequentemente abrangem regiões do cromossomo que contêm genes supressores de tumor.

Amplificação

As amplificações genômicas resultam na presença de mais de uma cópia diploide de uma sequência de DNA. A região amplificada pode envolver grandes segmentos de um cromossomo e englobar milhões de pares de bases. Alternativamente, a região amplificada pode ser muito pequena e estar contida dentro de uma porção de um único gene, como a duplicação interna em *tandem* (ITD) do gene c-*kit* nos mastocitomas caninos. As regiões de amplificação genômica são úteis para a identificação de oncogênes em potencial.

Mecanismos Epigenéticos da Expressão Gênica Alterada

Definição de Epigenético

As alterações epigenéticas vieram recentemente à luz como sendo importantes personagens na biologia tumoral. O termo *epigenético* refere-se às alterações herdadas

na expressão gênica nas células somáticas resultantes de algum outro fenômeno que não seja uma alteração na sequência de DNA. As mais frequentes alterações epigenéticas estudadas são a metilação de citosina no DNA e as modificações das histonas. Essas modificações epigenéticas podem aumentar ou suprimir a expressão dos genes e ser transmitidas às células filhas durante a divisão celular. Embora a metilação do DNA e as modificações das histonas sejam realizadas pelas enzimas celulares normais, a atividade e a especificidade dessas enzimas podem ser alteradas por agentes exógenos agindo por uma variedade de vias oncogênicas. E, embora as alterações epigenéticas possam ser estáveis na maior parte do tempo, elas podem ser moduladas com vários agentes farmacológicos. Essa qualidade as torna alvos atrativos para a intervenção terapêutica designada para restaurar a expressão gênica em seu estado normal.

Tipos de Alterações Epigenéticas nas Células Cancerígenas

Metilação do DNA

A metilação do DNA envolve a adição de um grupo metila ao carbono 5 da citosina, nas citosinas localizadas imediatamente 5′ à guanina (dinucleotídeo de CpG). O processo de metilação é efetuado por várias enzimas metiltransferases. A metilação é essencial para a regulação da expressão gênica nas células normais. As células cancerígenas, no entanto, são caracterizadas por diminuição geral da 5-metilcitosina no genoma como um todo (hipometilação global), com aumento paradoxal na metilação específica do gene de agrupamento de sítios CpG localizados no promotor e/ou no éxon 1 dos genes (ilhas de CpG). Em geral, a hipometilação de genes, particularmente das regiões de promotores, leva à ativação do gene, enquanto a hipermetilação resulta no silenciamento do gene. A metilação dos promotores tem sido encontrada em todos os tipos de cânceres humanos estudados (Fig. 6-37).

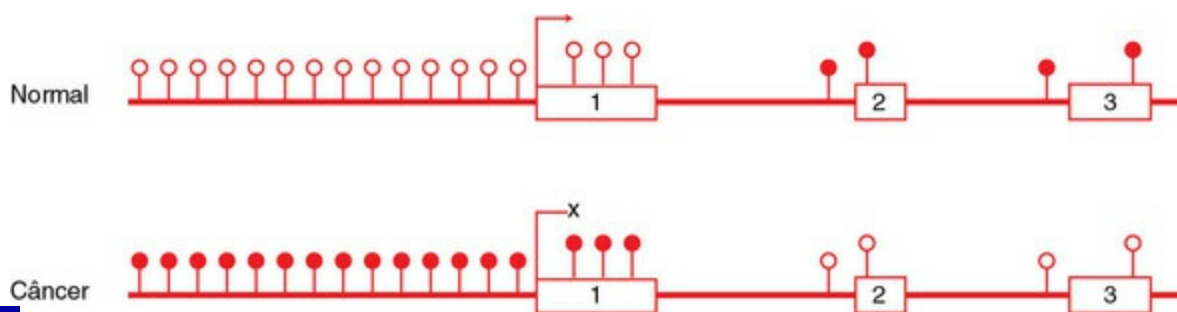



Fig. 6-37 Ilhas de metilação CpG.

Na maioria dos tecidos normais, os agrupamentos densos dos locais das CpG nas regiões 5′ dos genes (ilhas de CpG) não são metilados (*pirulitos abertos*), enquanto aqueles no corpo do gene são metilados (*pirulitos fechados*). O inverso é muitas vezes observado no câncer, onde as ilhas de CpG 5′ ficam hipermetiladas e há hipometilação concorrente dos locais de CpG no corpo do gene. As ilhas de CpG

5′ não metiladas são associadas à transcrição ativa (*seta*), enquanto as ilhas de CpG 5′ metiladas são associadas à repressão transcricional (*x*).

(Redesenhada com autorização de Dr. L.J. Rush, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Imprinting

Outra situação na qual a metilação desempenha um papel é no *imprinting* (marca). O *impriting* genômico se refere à expressão específica do alelo de certos genes, de origem parental, pela qual somente o alelo maternal ou paternal é expresso. Essa expressão monoalélica é controlada em parte pela metilação do DNA, mas essa regulagem às vezes é perdida no câncer. A perda do *imprinting* pode permitir o dobro da quantidade de produtos de genes promotores do crescimento. Por exemplo, o fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF-2) é um gene de *imprinting* que é expresso apenas a partir do alelo paterno, na maioria dos tecidos normais. Se uma célula cancerosa sofre relaxamento do *imprinting*, o silenciamento mediado pela metilação de um alelo é perdido, permitindo a expressão dialélica e níveis mais altos do que o normal desse produto dos genes promotores do crescimento.

Modificação das Histonas

Além da metilação do DNA, um segundo tipo de regulação epigenética envolve a modificação das histonas. O DNA é enrolado em volta das histonas para formar a cromatina. A cromatina pode estar em uma configuração aberta na qual o DNA é acessível aos fatores de transcrição (eucromatina) ou em uma configuração fechada, compactada, na qual o DNA está inacessível aos fatores de transcrição (heterocromatina). As modificações pós-translacionais, como acetilação, metilação e fosforilação, ocorrem na cauda das histonas. No conjunto, essas modificações formam o "código da histona", que desempenha um papel importante na determinação da expressão gênica. Por exemplo, a adição de um grupo acetil negativamente carregado (CH_3CO^-) a certos resíduos de lisina em uma calda de histona resulta em ligação mais fraca entre o DNA e a histona. Isso permite uma configuração relaxada da cromatina e aumenta a transcrição do gene associado (Fig. 6-38).

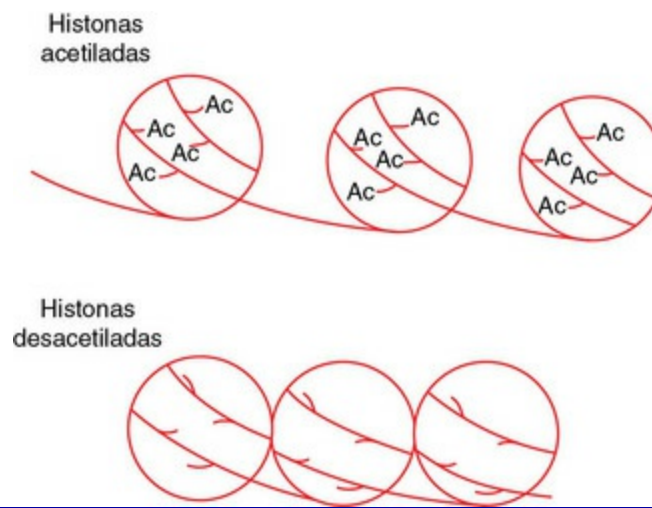



Fig. 6-38 Acetilação das histonas.

O DNA é enrolado ao redor das histonas. A presença de grupos acetil (*Ac*) nas caudas das histonas está associada à cromatina relaxada, que é permissiva à transcrição gênica. A remoção dos grupos acetil pela deacetilase das histonas resulta em uma configuração de cromatina fechada que é menos permissiva à maquinaria de transcrição.

(Redesenhada com autorização de Dr. L. J. Rush, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Regulamento Pós-transcricional da Expressão Gênica por Micro-RNAs

Os micro-RNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA não codificantes que regulam pós-transcricionalmente a expressão de outros genes. Os genes MiRNA são encontrados em todo o genoma, tanto dentro de outros genes como em regiões intergênicas. Os genes MiRNA são transcritos em RNAs precursores grandes que sofrem processamento enzimático extenso dentro do núcleo e depois exportam para dentro do citoplasma. Os miRNAs maduros têm 18-25 nucleotídeos de comprimento e se ligam a seus RNAm alvos como resultado da complementaridade da sequência. Uma vez ligados, os miRNAs ou desencadeiam a degradação de seus RNAm alvos ou impedem a tradução desses RNAm em proteínas.

Cerca de 1.000 genes de miRNA estão presentes no genoma humano, e cada miRNA pode regular a tradução de cerca de 200 espécies de RNAm alvos. No geral, os miRNAs controlam a tradução de talvez um terço de todos os genes que codificam as proteínas no genoma humano. O padrão de expressão do miRNA é amplamente desregulado nos cânceres por uma grande variedade de mecanismos genéticos e epigenéticos. Os padrões alterados da expressão do miRNA, por sua vez, criam grandes mudanças nos processos celulares relacionados à neoplasia, incluindo proliferação, apoptose, invasão e estabilidade genômica. A pesquisa atual está focada na compreensão de como os padrões alterados da expressão do miRNA podem ser explorados para fins diagnósticos e terapêuticos.

Etiologia do câncer

As alterações genéticas que contribuem para o desenvolvimento do câncer incluem tanto as alterações herdadas nas sequências das linhagens germinativas presentes em todas as células dentro de um organismo como as alterações somáticas que se acumulam nas células e tecidos individuais do corpo ao longo do tempo. Diz-se que as famílias humanas e os animais geneticamente relacionados que apresentam herança mendeliana distinta de tipos específicos de câncer têm síndromes de câncer. Nesses casos, uma única mutação na linhagem germinativa geralmente é responsável pelo desenvolvimento do tumor. Em contraste, os tumores esporádicos que ocorrem ao acaso na população não são associados às características específicas da linhagem germinativa.

Mutações da linhagem germinativa e síndromes de câncer

As lesões genéticas hereditárias sofrem transmissão da linhagem germinativa de uma geração para outra, e o indivíduo afetado nasce com uma cópia defeituosa de um gene em cada célula. As mutações hereditárias podem estar ligadas às síndromes familiares de câncer. As características dos cânceres hereditários familiares incluem o aparecimento em idade precoce comparado com os casos esporádicos, a formação de tumores bilaterais em órgãos pareados, a ocorrência de múltiplos tumores primários em órgãos não pareados e história familiar de câncer. Embora muitas síndromes familiares de câncer sejam decorrentes de mutações em genes supressores de tumores recessivos, a síndrome geralmente mostra predominantemente um padrão de herança dominante autossômico. Esse aparente paradoxo é explicado mais adiante na discussão do retinoblastoma hereditário. Algumas síndromes de câncer mostram um modo recessivo de herança. Em tais síndromes, o indivíduo afetado deve herdar o defeito genético de ambos os pais. Por exemplo, o gene *ter*, conduzido por camundongos da cepa 129/Sv-ter, confere alta suscetibilidade ao teratoma testicular quando presente no estado de homozigose, mas não quando conduzido em heterozigose. Surpreendentemente, permanece incerto o papel das mutações na linhagem germinativa em oncogenes nas síndromes de câncer hereditário.

O trabalho fundamental que identificou o gene supressor de tumor do retinoblastoma (RB) foi obtido por meio do estudo de tais síndromes de câncer hereditário (ver discussão adiante). Outras síndromes de câncer hereditário bem conhecidas no homem incluem as mutações de p53 na síndrome de Li-Fraumeni, as mutações do NF1 e do NF2 que levam à neurofibromatose, as mutações do BRCA1 e do BRCA2 associadas ao câncer de mama e ovário, e as mutações no MEN1 e no RET,

associadas à neoplasia endócrina múltipla. Uma síndrome de câncer veterinário bem documentado é a doença com a denominação complexa de “cistoadenocarcinoma renal multifocal hereditário e dermatofibrose nodular” que ocorre em cães da raça pastor alemão. Essa doença é caracterizada pelo desenvolvimento de tumores renais multifocais e bilaterais, leiomiomas uterinos e nódulos cutâneos (dermatofibrose). O gene responsável tem sido mapeado para um lócus homólogo para o lócus BHD humano; as mutações no BHD provocam uma doença humana semelhante fenotipicamente.

Embora as síndromes de câncer hereditário representem menos de 10% de todos os cânceres humanos, elas têm levado à identificação de um importante número de genes supressores de tumor que também têm papel significativo nos tumores esporádicos. Nas síndromes de câncer dominantes, o risco de tumor é marcantemente muito alto devido a alterações em um único gene; entretanto, existe também uma variedade de genes relacionados à suscetibilidade aos tumores, que altera a incidência do câncer a uma menor extensão de forma considerável. Uma variedade de padrões de suscetibilidade ao câncer foi identificada no cão, conforme mostrado na Tabela 6-2. Os genes de suscetibilidade a tumores identificados até o momento geralmente codificam proteínas envolvidas no metabolismo carcinógeno ou no reparo do DNA. Seus efeitos são substancialmente modificados pelas interações entre si e com o ambiente. Por exemplo, a ausência de pigmentação em gatos brancos contribui para sua suscetibilidade ao carcinoma de células escamosas nos pavilhões auriculares; no entanto, a exposição solar tem contribuição principal sobre a incidência do tumor nesses animais.

Tabela 6-2 Suscetibilidade ao Câncer nos Cães

Local do Tumor	Tipo do Tumor	Raças Suscetíveis	Raças Resistentes
Sistema hematopoiético	Linfoma	Boxer	Mestiços
	Histiocitose maligna	Cão montês bernese	
Cérebro	Vários	Boston terrier, boxer, bulldog	
Pele	Mastocitoma	Boxer, bulldog, retriever	
Vasculatura	Hemangiossarcoma	Pastor alemão	
Glândula mamária	Vários	Boxer,* spaniel britânico, dachshund, setter inglês, retriever labrador, pointer, spaniel springer	Boxer,* pastor alemão, mestiços
Nariz e seios	Vários	Airedale, collie, terrier escocês	
Orofaringe	Vários	Boxer, cocker spaniel, golden retriever	Beagle, dachshund
Ovário	Carcinoma	Pointer	
Pâncreas	Carcinoma, insulinoma	Airedale terrier, poodle	
Tireoide	Carcinoma	Beagle, boxer, retriever	Poodle
Esqueleto	Osteossarcoma	Raças gigantes, boxer, cão dinamarquês, pastor alemão, rottweiler	Mestiços
Testículo		Boxer, collie, pastor alemão	
Bexiga urinária	Carcinoma	Beagle, collie, terrier escocês	

*Informações obtidas de dois estudos independentes.
Modificada de McCullen JM, Page R, Misdorp W: An overview of cancer pathogenesis, diagnosis, and management. In Meuten DJ, editor: *Tumors in domestic animals*, Ames, 2002, Iowa State Press.

Mutações somáticas adquiridas

Em contraste às mutações na linhagem germinativa, as mutações adquiridas ocorrem nas células somáticas e são restritas às células individuais e sua progênie. Essas mutações não são transmitidas através da linhagem germinativa, mas são necessárias nas células específicas que dão origem ao tumor. As alterações genéticas somáticas são provocadas tanto por agentes intrínsecos como extrínsecos. Essas alterações acumulam-se ao acaso com o tempo e, assim, o envelhecimento aumenta drasticamente o risco de câncer. O gráfico mostrado na Figura 6-39 ilustra o aumento do risco de câncer com o envelhecimento da população humana, para os quais estejam disponíveis dados epidemiológicos sólidos. As mutações somáticas são responsáveis pela maioria dos cânceres nos homens e provavelmente nos animais.

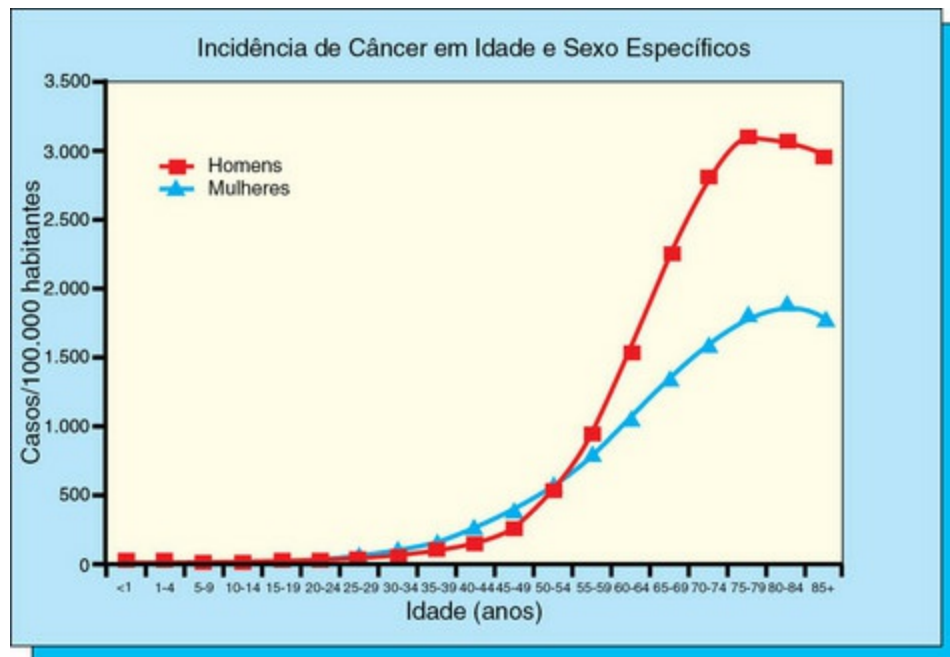



Fig. 6-39 Incidência de câncer por idade na população humana dos Estados Unidos para o ano de 2001.

A incidência de câncer é mostrada como o número de casos de câncer invasivo a cada 100.000 pessoas. Os dados de todas as raças e todos os locais de câncer são combinados. Os carcinomas basocelulares e de células escamosas da pele exposta ao sol e todos os cânceres *in situ*, exceto o de bexiga urinária, são excluídos. Os dados são de registros de câncer em estados e áreas metropolitanas selecionadas e cobrem aproximadamente 92% da população dos Estados Unidos.

(Compilada pelo Dr. D.F. Kusewitt dos dados liberados pelos Centers for Disease Control and Prevention.)

Fatores Intrínsecos

Como subproduto do metabolismo normal, é produzida uma variedade de agentes que danificam o DNA, incluindo as espécies de oxigênio reativo. Além disso, o DNA é suscetível ao ataque hidrolítico normal. Esses processos induzem a uma variedade de

lesões ao DNA que podem resultar em mutação. Além disso, no curso de muitas rodadas de replicação, as alterações no DNA são introduzidas como resultado dos erros da DNA polimerase. Recombinações ilegítimas, adição inapropriada de nucleotídeo e metilação do DNA alterada são atividades desempenhadas por enzimas celulares normais e podem levar ao acúmulo de alterações no DNA. As anormalidades cromossômicas também se originam como resultado da diminuição do comprimento do telômero, da atividade alterada da telomerase e de erros na segregação dos cromossomos.

Fatores Extrínsecos

Os fatores extrínsecos que interagem com o DNA causando câncer incluem agentes químicos, físicos e infecciosos. Os agentes mutagênicos danificam o DNA originando mutações, enquanto os carcinógenos são agentes que causam o câncer. Muitas mutações também são carcinógenas. Entretanto, há carcinógenos com mecanismos de ação desconhecidos, podendo ou não ser mutagênicos.

Produtos Químicos

Os carcinógenos químicos são disseminados no ambiente. Todos os animais são expostos a baixos níveis de carcinógenos no ar, água, alimento e medicamentos; a exposição acidental a níveis muito altos de carcinógenos ocorre ocasionalmente. Uma causa química notável de câncer em animais é a planta samambaia: sua toxina causa câncer de bexiga em bovinos pastando em locais com a planta. Ao contrário dos seres humanos, no entanto, os animais não se expõem a carcinógenos potenciais voluntariamente, como a fumaça do tabaco.

Radiação

As fontes naturais de radiação incluem a luz solar e os raios cósmicos que bombardeiam a Terra, e a ocorrência natural de radioisótopos, como o radônio, no solo. Procedimentos médicos, incluindo as radiografias para diagnóstico e a radioterapia, podem produzir substancial exposição à radiação. A energia radioativa com comprimentos de onda maiores do que 5×10^{-5} cm (luz visível, radiação infravermelha, micro-ondas, ondas de rádio e ondas elétricas) é geralmente considerada não carcinogênica. No entanto, os raios γ de comprimento de onda mais curtos, os raios X e a radiação ultravioleta (UV) podem provocar um dano notável ao DNA e resultar em mutação. Além disso, as partículas de alta energia, incluindo as partículas α (núcleo do hélio), as partículas β (elétrons) e os nêutrons, podem ser carcinogênicas. A radiação ionizante inclui aquelas formas de radiação com energia suficiente para ejetar elétrons das moléculas-alvo (raios γ, raios X, partículas α,

partículas β e nêutrons). Como a maioria dos animais tem pelos, a radiação ultravioleta geralmente não é um importante carcinógeno veterinário. Há, no entanto, dois casos em que a radiação UV da luz solar representa risco significativo para os animais: o carcinoma de células escamosas das orelhas em gatos brancos e o carcinoma de células escamosas oculares nos gados Hereford com pálpebras não pigmentadas.

Os vírus, como causa do câncer, foram primeiramente identificados e têm sido muito minuciosamente estudados em animais. Os tumores induzidos por vírus frequentemente afetam um número relativamente grande de animais em um rebanho ou granja, frequentemente surgindo em animais relativamente jovens, e geralmente mostram um padrão consistente de ocorrência com causa infecciosa. Há muitos tipos de vírus oncogênicos que induzem o câncer por uma grande variedade de mecanismos. A Tabela Web 6-3, disponível no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult, resume os vírus significativos para a medicina veterinária. Os retrovírus oncogênicos são pequenos vírus contendo RNA que causam muitas doenças neoplásicas de importância em animais, incluindo a leucose aviária, a leucemia felina e a leucose bovina. Os vírus oncogênicos que contêm DNA incluem o papilomavírus que causa tumor de pele, o hepadnavírus associado ao câncer de fígado, e o herpesvírus que induz ao adenocarcinoma, linfoma e leucemias. Recentemente tem sido demonstrado que as espécies da bactéria *Helicobacter* desempenham um papel no carcinoma gástrico e linfoma gástrico em furões e camundongos, e no carcinoma hepatocelular nos camundongos.

Mecanismos de carcinogênese

Produtos Químicos

Uma variedade muito ampla de agentes químicos pode causar câncer. Os carcinógenos químicos de ação direta são efetivos pela forma como entram no corpo, mas a maioria dos carcinógenos é de procarcinógenos que requerem ativação metabólica pelas enzimas celulares para gerar, por fim, os carcinógenos. Estes são denominados *carcinógenos de ação indireta.* A despeito de sua variada composição, a forma efetiva da maioria dos carcinógenos é um composto eletrofílico que se liga covalentemente ao DNA para formar um aduto de DNA. A Figura 6-40 ilustra o mecanismo geral da carcinogênese química.

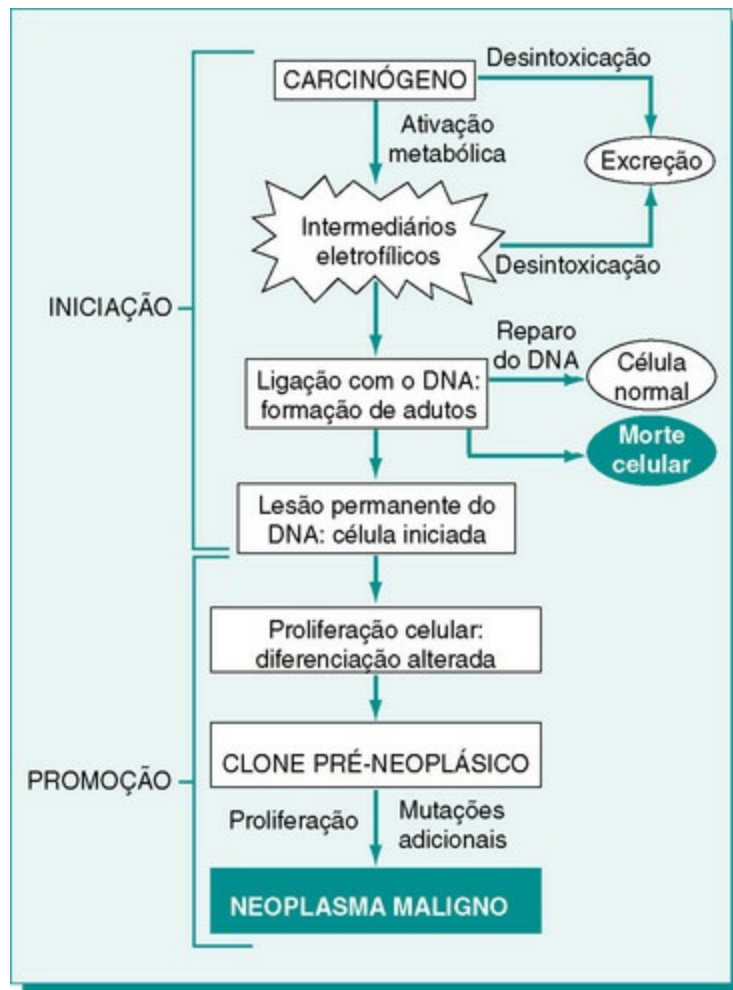



Fig. 6-40 Esquema geral dos eventos na carcinogênese química.

Observe que os promotores causam expansão clonal da célula iniciada, produzindo, assim, um clone pré-neoplásico. A proliferação adicional induzida pelos promotores leva à formação de um neoplasma benigno. O acúmulo de mutações adicionais durante a fase de progressão do tumor resulta na emergência de um tumor maligno.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Conforme discutido previamente, os estudos de carcinogênese experimental têm sido críticos em elucidar o desenvolvimento passo a passo do câncer. Além disso, esses estudos têm definido claramente as contribuições dos agentes iniciadores *versus* promotores para o desenvolvimento do câncer (Fig. 6-41). Nos modelos de gênese tumoral de múltiplos estágios, como o modelo da carcinogênese cutânea nos camundongos, o iniciador deve ser administrado antes do agente promotor. O iniciador é inefetivo sem a aplicação subsequente do promotor. Além disso, os tratamentos múltiplos espaçados de forma próxima do promotor são necessários para estimular o surgimento do tumor.

Grupo 1 X — Sem tumores
Grupo 2 X ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ — Tumores
Grupo 3 X ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ — Tumores
Grupo 4 ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ X — Sem tumores
Grupo 5 ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ — Sem tumores
Grupo 6 X ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ ▼ — Sem tumores
Tempo
X = Aplicação do iniciador (hidrocarboneto policíclico)
▼ = Aplicação do promotor (óleo de cróton)

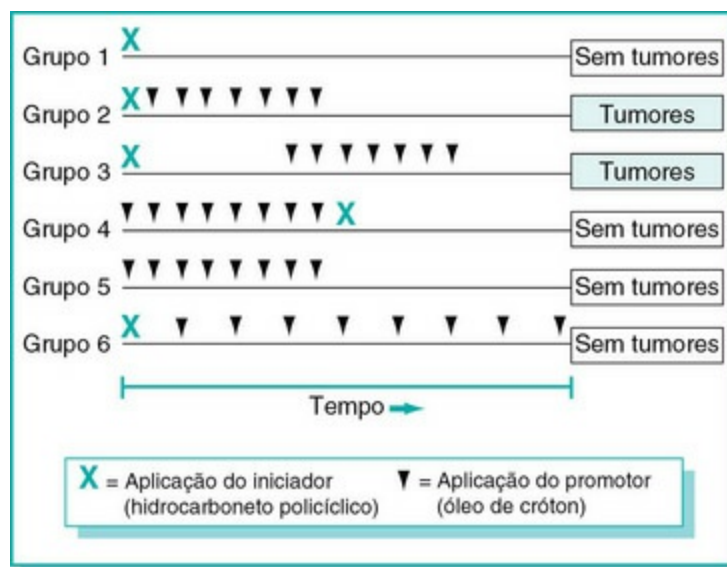



Fig. 6-41 Experimentos que demonstram as fases de iniciação e promoção da carcinogênese cutânea química nos camundongos.

Os tumores se originam somente se a aplicação do iniciador for seguida de múltiplas aplicações do promotor. Para o grupo 2, a aplicação do promotor foi repetida em intervalos de duas vezes na semana, por vários meses. Para o grupo 3, a aplicação do promotor foi atrasada por alguns meses e ele foi aplicado duas vezes na semana. Quando o promotor foi aplicado mensalmente em intervalos de duas vezes na semana (grupo 6), não foi efetivo em promover a emergência do tumor.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Radiação

Diferentemente dos agentes químicos, todas as formas de radiação são carcinógenos completos (*i.e.*, são capazes tanto de iniciar como, com a exposição contínua, de promover a gênese tumoral). O dano direto ao DNA provado pela radiação ionizante é constituído primariamente por quebras de fitas simples ou duplas e pela eliminação de bases. No entanto, a radiação ionizante também gera radicais livres de muitas moléculas celulares. A interação dessas moléculas altamente reativas resulta em muitas formas de dano ao DNA, incluindo a alteração das bases e as ligações cruzadas das proteínas de DNA. A absorção de radiação ultravioleta pelo DNA resulta na formação de adutos de DNA característicos, os dímeros de pirimidina, que são potencialmente mutagênicos. Em menor extensão, a radiação ultravioleta gera espécies de oxigênio reativo, levando ao dano indireto do DNA como quebras de fita e ligações cruzadas da proteína do DNA.

Viral

Os vírus oncogênicos empregam uma variedade notável de mecanismos diretos e indiretos para induzir o câncer.

Oncogene Dominante

O genoma de muitos vírus de transformação rápida inclui um oncogene dominante que leva ao desenvolvimento do tumor. Os oncogenes podem ser a origem ancestral ou mais recente das células hospedeiras, como os genes fes, fgr, abl, fms e kit, transduzidos de retrovírus oncogênicos de gatos. Os vírus também podem conter oncogenes que não têm origem na célula do hospedeiro. Por exemplo, o genoma do papilomavírus inclui os genes E6 e E7, que codificam os inibidores p53 e as proteínas supressoras do tumor Rb, respectivamente; alguns vírus contêm genes que codificam o crescimento de moléculas estimuladoras, como o pequeno antígeno T do SV40.

Mutagênese de Inserção

Por outro lado, os vírus que não possuem seus próprios oncogenes podem ativar a expressão de oncogenes celulares pelo processo de mutagênese de inserção. Por exemplo, a maioria dos tumores causados pelo vírus da leucose aviária exibe um local similar de inserção viral, sugerindo que as alterações induzidas pelo vírus nos genes nesse ponto do genoma do hospedeiro são essenciais para a gênese tumoral.

Mecanismo *Hit and Run*

Nos dois mecanismos discutidos previamente, o genoma viral ou porções do genoma persistem na célula hospedeira. No entanto, alguns vírus também causam tumores meramente pela residência transitória nas células-alvo. O preciso mecanismo pelo qual isso pode ocorrer não foi elucidado. O papilomavírus bovino utiliza tal mecanismo de *hit and run* (“corre e bate”) na transformação celular.

Mecanismos Indiretos

Os vírus também podem estimular a gênese tumoral pela supressão do sistema imune do hospedeiro ou pela estimulação da proliferação das células-alvo. O herpesvírus que provoca a doença de Marek é um exemplo de vírus que suprime a habilidade do hospedeiro de eliminar as células transformadas, enquanto o vírus da hepatite exemplifica vírus que estimulam a proliferação celular.

Determinantes moleculares do câncer

A Figura 6-42 ilustra as etapas-chave na base molecular do câncer.

Agentes de danificação do DNA adquiridos (ambientais):
• Produtos químicos
• Radiação
• Vírus

CÉLULA NORMAL

Reparo do DNA bem-sucedido

Dano ao DNA

Falha do reparo do DNA

Mutações herdadas nos:
• Genes que afetam o reparo do DNA
• Genes que afetam o crescimento ou a apoptose celular

Mutações no genoma das células somáticas

Ativação dos oncogenes promotores do crescimento

Inativação dos genes supressores tumorais

Alterações nos genes que regulam a apoptose

Proliferação celular desregulada

Apoptose diminuída

Expansão clonal

Angiogênese

Fuga da imunidade

Mutações adicionais

Progressão do tumor

Neoplasma maligno

Invasão e metástase

Fig. 6-42 Diagrama esquemático ilustrando a base molecular do câncer.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Genes supressores de tumor

As células recebem sinais que tanto estimulam quanto inibem o crescimento celular e devem manter o equilíbrio apropriado entre esses estímulos. A designação de gene supressor de tumor foi dada originalmente aos genes que inibiam o crescimento celular. Com o passar do tempo, a classe de genes supressores tumorais se expandiu para incluir muitos tipos diferentes de genes relacionados ao câncer que, quando

inativados através de meios genéticos e/ou epigenéticos, permitem a proliferação descontrolada ou crescimento do tumor. Isso inclui genes que controlam o ciclo celular, apoptose, reparo do DNA e outras vias fundamentais.

O conceito fundamental dos genes supressores tumorais foi postulado por Alfred Knudson em 1971, com base em suas observações de crianças com retinoblastoma familiar e esporádico, um tumor incomum que se origina nos retinoblastos. De acordo com a hipótese de "dois golpes" de Knudson, ambos os alelos de um gene supressor tumoral devem sofrer mutação (*i.e.*, um golpe genético) para o câncer se desenvolver. Nas síndromes de câncer herdadas, a pessoa nasce com uma mutação em um alelo em todas as células do corpo (consulte a Figura Web 6-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Um segundo golpe é adquirido como uma mutação somática do alelo supressor tumoral remanescente em uma única célula. Em contraste, o desenvolvimento de um tumor esporádico naqueles nascidos com dois alelos supressores tumorais normais requer que uma célula sustente dois golpes, um em cada alelo do gene supressor tumoral. A perda de ambos os alelos em uma única célula é um evento raro; no entanto, a perda de somente um alelo ocorre muito mais frequentemente. Nas células com apenas uma cópia do gene supressor tumoral, a perda do segundo alelo pode ocorrer por uma variedade de mecanismos, incluindo a mutação pontual no alelo, a deleção do alelo ou o segmento cromossômico onde ele reside, deleção do cromossomo inteiro contendo o alelo ou recombinação mitótica resultando na substituição do alelo normal pelo alelo modificado. Quando o alelo normal foi completamente perdido, a célula e sua progênie contêm somente um único alelo anormal. Essa condição é denominada *perda de heterozigosidade*.

Os genes supressores de tumor são frequentemente localizados em áreas do genoma que são eliminadas no câncer. As áreas de perda de cromossomos podem ser limitadas a pequenas deleções de algumas centenas de pares de bases ou englobar um braço inteiro do cromossomo ou mesmo um cromossomo inteiro. Ao examinar um grande número de tumores, a região de perda mínima pode ser definida como a região comum perdida em todos os tumores do tipo investigado. Os genes supressores tumorais candidatos dentro dos limites dessa área podem, então, ser mais investigados para silenciar o alelo remanescente. Além da perda de material genético e das mutações de inativação, atualmente é amplamente reconhecido que a metilação do DNA, conforme discutido anteriormente, é um método alternativo para silenciar os genes supressores tumorais.

Embora a definição clássica de gene supressor tumoral determine que ambos os alelos devam ser inativados, evidências recentes sugerem que para certos genes a inativação de apenas uma cópia é suficiente para o crescimento do tumor (haploinsuficiência). A haploinsuficiência pode contribuir para o desenvolvimento

tumoral por vários mecanismos. Um mecanismo é o efeito de dose de um único gene no qual a metade da quantidade normal da proteína é insuficiente para manter o balanço homeostático normal na célula. Alternativamente, uma mutação em um alelo pode dar origem a uma proteína dominante-negativa onde a proteína anormal bloqueia a função da proteína normal produzida pelo alelo selvagem remanescente. Um terceiro mecanismo ocorre quando uma mutação em um alelo do gene supressor de tumor diminui a quantidade da proteína normal na célula, a qual pode, por sua vez, influenciar outras vias que podem apresentar anormalidades concomitantes.

Muitos genes supressores de tumor são componentes-chave do ciclo celular. Um dos genes supressores de tumor mais amplamente estudado é o p53, que se encontra inativado, mais comumente por mutação, em mais da metade dos cânceres no homem. Ele é uma proteína que se liga ao DNA que regula a transcrição de numerosos genes e tem um papel crítico na interrupção do ciclo celular e na indução da apoptose após o dano ao DNA. Por essas razões, foi intitulado “guardião do genoma”. Os níveis de p53 são rapidamente elevados em resposta ao dano no DNA. Isso leva a aumento da transcrição de genes-alvo do p53, como o p21 e o GADD45, que trabalham na interrupção do ciclo celular e no reparo do DNA, respectivamente. A meia-vida do p53 é curta (aproximadamente 20 minutos) e é rapidamente degradada após o término do reparo no DNA. Se o reparo do DNA for insatisfatório, o p53 conduz a morte celular através da ativação da proteína X associada ao BCL-2 (BAX), um componente essencial da cascata da apoptose (Fig. 6-43). Então, fica evidente que a perda funcional do gene p53 pode ter consequências devastadoras para a manutenção da integridade do genoma. Sem o p53, os danos mutagênicos no DNA passam despercebidos, a célula segue através da divisão e a mutação se fixa no genoma.

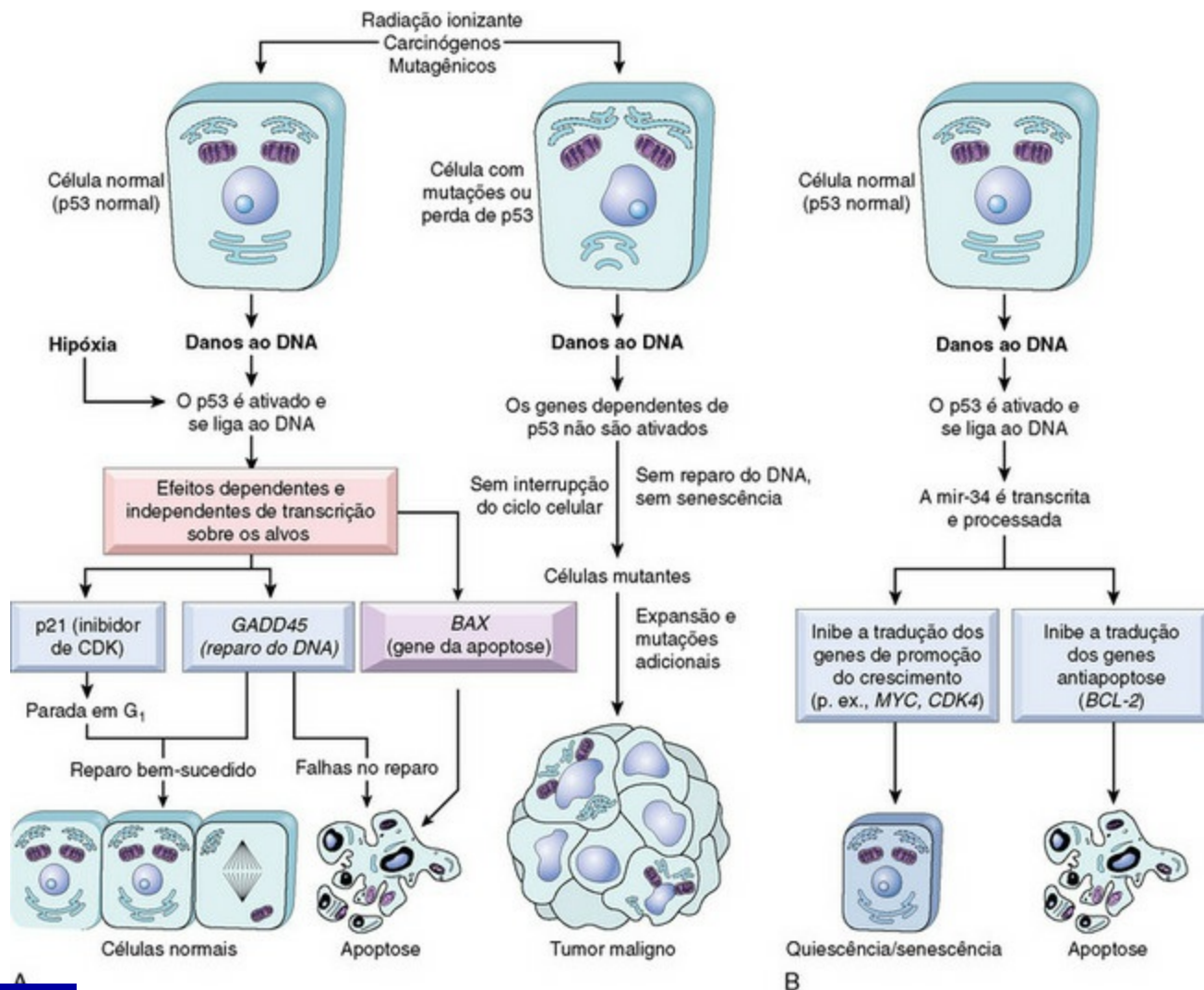



Fig. 6-43 O papel do p53 na manutenção da integridade do genoma.

O DNA danificado ou a hipóxia ativam o p53 normal, levando à interrupção do G_1 e à indução do reparo ao DNA pelo aumento da regulação do p21 e do GADD45, respectivamente. O reparo bem-sucedido do DNA permite às células seguirem pelo ciclo celular. Se a reparação do DNA falhar, a proteína X associada ao BCL-2 (*BAX*) promove a apoptose. Nas células com perda ou mutação do p53, o DNA danificado não induz a interrupção do ciclo celular ou reparo do DNA. As células geneticamente danificadas proliferam e eventualmente dão origem a neoplasmas malignos.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Outro gene supressor de tumor amplamente estudado é o gene do retinoblastoma. Conforme descrito anteriormente, o RB é um alvo para a inativação tanto nas células de linhagem germinativa como nas células somáticas e, assim como o p53, tem um papel importante no controle do ciclo celular. Nas células quiescentes, o RB é hipofosforilado e ativo. Quando o RB é hiperfosforilado e inativo, a célula pode prosseguir através da transição do G_1/S. O controle da função RB adequada e o estado da fosforilação envolvem uma série de outros genes, incluindo o p16INK4a, a ciclina D e o CDK4. Assim, um defeito em qualquer desses produtos de genes rompe a

via do RB e leva à progressão desregulada do ciclo celular.

Oncogenes

Os oncogenes são derivados de proto-oncogenes, genes celulares normais que regulam o crescimento e a diferenciação celular. Os proto-oncogenes codificam produtos envolvidos em diversas vias e incluem moléculas, como os fatores de crescimento e seus receptores, reguladores do ciclo celular, proteínas de ligação do DNA, fatores de transcrição, proteínas quinases e outras. Oncogenes foram inicialmente descritos como proteínas tumorais de RNA vírus. Mais tarde descobriu-se que as células normais têm produtos genéticos equivalentes.

Há uma variedade de formas nas quais os oncogenes podem ser anormalmente ativados para promover o crescimento tumoral. A região genômica contendo o gene pode ser amplificada, resultando no aumento drástico do número de cópias. Por exemplo, o oncogene N-MYC pode ser amplificado até 100 vezes nos neuroblastomas humanos. Os oncogenes podem sofrer mutações que causam ativação constitutiva do gene. Nesses casos, o gene está sempre "ligado" e não responde a sinais inibidores. Esse cenário é frequentemente o caso para os receptores da superfície celular, como o EGF-R nos carcinomas. Muitos receptores de tirosina quinase têm mutações de ativação que resultam na ativação constitutiva, mesmo na ausência de seus ligantes. As células tumorais também podem produzir grande quantidade de moléculas estimuladoras junto a seus receptores relacionados, formando uma alça autócrina que promove o crescimento. Todos esses mecanismos servem para direcionar a proliferação e tornar as células não responsivas aos sinais inibidores normais.

O protótipo da oncogene de transdução do sinal é a família RAS das proteínas de ligação guanina trifosfato (GTP) (proteínas G). Existem muitos membros dessa família, incluindo HRAS, KRAS e NRAS. Nas células normais, a RAS transmite sinais estimuladores de crescimento de fora da célula ao núcleo, por último ativando a transcrição dos genes para a progressão do ciclo celular. A RAS alterna entre o estado ativo e inativo em sua localização normal no lado citoplasmático da membrana celular, onde é intimamente associada à farnesil transferase. A RAS inativa liga-se ao difosfato de guanidina (GDP). Ao receber um sinal estimulador de um fator de crescimento, a RAS muda de GDP para GTP. A RAS ligada à GTP é a forma ativa, que desencadeia a RAS — RAF — via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e resulta na transcrição dos genes que promovem a divisão celular (Fig. 6-44). A ativação da RAS normalmente é de curta duração porque ela tem uma GTPase intrínseca que hidrolisa GTP em GDP e a converte em sua forma inativa. Em muitos cânceres, a RAS é constitutivamente ativada tanto pela mutação na RAS por si só

como pela falha da GTPase em inativar a RAS. Os membros da família da RAS, a farnesil transferase âncora para a membrana plasmática e outros componentes da via de transdução de sinal são moléculas-alvo atrativas para a intervenção terapêutica em pacientes com câncer.

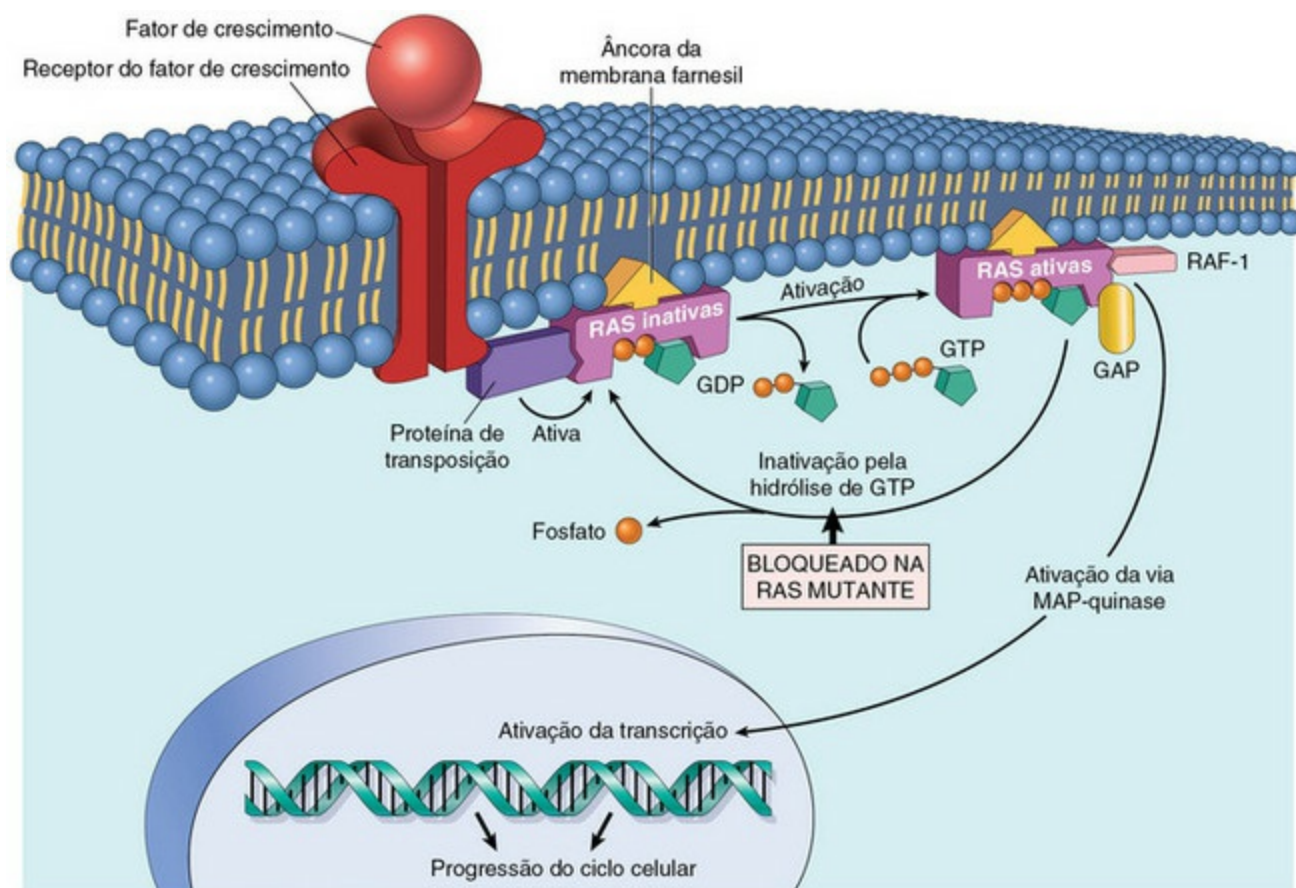



Fig. 6-44 Modelo para ação dos genes da RAS.

Quando uma célula normal é estimulada por meio do receptor de fator de crescimento, o RAS inativo (ligado à guanidina difosfato [GDP]) é ativado ao estado de guanidina trifosfato ligado ao GTP. O RAS ativado recruta o RAF e estimula a via da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) para transmitir sinais promotores do crescimento ao núcleo. No câncer, o RAS modificado é permanentemente ativado por causa da inabilidade para hidrolisar o GTP, levando à contínua estimulação das células na ausência de um disparador externo. O ancoramento do RAS à membrana celular por meio do farnesil é essencial para sua ação. *GAP*, proteína de ativação da GTPase.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Defeitos no reparo do DNA

Os defeitos nas enzimas que reparam o DNA são uma causa de mutações e instabilidade genômica. Se as mutações inativam os genes supressores de tumor e ativam os oncogenes, a célula tem uma vantagem no crescimento seletivo. Os tipos específicos de mecanismos de reparo do DNA evoluíram para reparar lesões

específicas do DNA. As enzimas de reparo de pareamento errôneo, como a MLH1 e a MSH2, revisam o DNA, de forma muito semelhante à função "verificar a ortografia" do computador, para localizar e consertar os erros de pareamento de um único nucleotídeo que ocorrem regularmente. Por exemplo, se uma adenina é erroneamente pareada com uma guanina durante a replicação do DNA, esse erro é reconhecido e corrigido.

É bem reconhecido que a exposição à luz ultravioleta leva às ligações cruzadas de resíduos de pirimidina e à formação de dímeros de pirimidina. Essas lesões requerem um grande conjunto de proteínas de reparo do DNA para realizar o procedimento de reparo de excisão do nucleotídeo. Esse processo é semelhante à função "cortar e colar" do computador, na qual o dímero é excisado e os nucleotídeos corretos são substituídos e ligados em seu lugar. Conforme discutido anteriormente, os níveis de p53 aumentam em resposta ao DNA danificado a partir de vários agentes e proporcionam tempo à célula para realizar os processos de reparo.

Os genes adicionais de reparo ao DNA incluem ATM, BRCA1 e BRCA2 no homem. A falha no reparo ao DNA de qualquer tipo pode fazer com que a mutação se fixe no genoma e progrida nas etapas subsequentes da divisão celular. Quando o gene de reparo do DNA por si só estiver defeituoso, por mutação, metilação do promotor ou perda genômica, o resultado será uma miríade de mutações por todo o genoma, com instabilidade genômica disseminada e maior suscetibilidade ao câncer.

Animais e câncer

Modelos animais de câncer

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Tumores induzidos experimentalmente

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Tumores de ocorrência natural

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Oncologia Clínica

Diagnóstico Histopatológico

Um diagnóstico definitivo de câncer é frequentemente obtido pelas técnicas rotineiras de citologia e/ou histopatologia a partir de biópsias incisionais, excisionais ou aspirativas. As amostras da biópsia são analisadas pela coloração de rotina de hematoxilina e eosina (H&E) para avaliação histopatológica, e a coloração de Wright ou de Diff-Quik para aspirados. As células são avaliadas pelas características de malignidade, incluindo morfologia anormal, evidência de invasão e/ou metástases, alto índice mitótico, presença de mitoses anormais, relação núcleo: citoplasma elevada e ausência de encapsulamento. Avalia-se o grau de diferenciação. Os neoplasmas malignos são frequentemente pouco a moderadamente diferenciados, e alguns podem ser tão anaplásicos que a célula de origem não pode ser determinada. As estruturas anormais ou os produtos celulares também podem fornecer pistas para a presença de malignidade.

As técnicas especiais de coloração podem ser utilizadas para auxiliar no diagnóstico de alguns tumores. Por exemplo, a imuno-histoquímica pode estabelecer se um linfoma foi originado a partir de um linfócito B ou T (consulte a Figura Web 6-4 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Esse conhecimento pode ser útil ao clínico para delinear tratamentos ou informar um prognóstico. O tipo de filamentos intermediários presentes em um tumor maligno indiferenciado pode indicar se o tumor é de origem epitelial (marcação positiva para citoqueratina) ou mesenquimal (marcação positiva para vimentina). Alguns neoplasmas, como os mesoteliomas e os sarcomas de células sinoviais, são frequentemente positivos para a citoqueratina e para a vimentina. Os carcinomas de células escamosas, que sofreram transformação epitelial-mesenquimal, terão áreas positivas para uma marcação ou outra, e as áreas de transição podem ser positivas para ambas as marcações. Uma lista exaustiva de anticorpos não é o objetivo deste capítulo, mas as colorações da imuno-histoquímica estão se tornando uma ferramenta amplamente utilizada que auxiliam o patologista a fornecer um diagnóstico mais completo, nos casos em que a avaliação rotineira da H&E é limitada.

As colorações histoquímicas também podem auxiliar no diagnóstico. Os mastócitos caninos pouco diferenciados podem ter grânulos que não são claramente visíveis através da coloração H&E. A coloração com azul de toluidina muitas vezes destaca os grânulos e confirma o diagnóstico em casos que seriam, de outra forma, desafiadores.

Ensaio de Clonalidade

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 6-5, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Outras Técnicas Moleculares de Diagnóstico

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Graduação

O grau do tumor é determinado pelo patologista para fornecer indicações de como as células neoplásicas são similares ou não em contrapartida às células normais. A hipótese de base é que isso forneça alguma indicação sobre o comportamento biológico do tumor. No entanto, isso não é universalmente verdadeiro, e a experiência tem demonstrado que o estadiamento do tumor (ver a próxima seção) é, às vezes, um parâmetro mais útil. Os esquemas de graduação variam, dependendo do tipo de tumor. O esquema ideal incorpora critérios que são facilmente identificados nas seções coradas com H & E, e a graduação é fortemente ligada ao prognóstico ou à resposta à terapia.

Todo esquema de graduação avalia o grau de diferenciação das células tumorais. As classificações das graduações tumorais incluem células bem diferenciadas (células que parecem muito semelhantes às células normais), moderadamente diferenciadas (um tanto semelhantes às células normais) e pouco diferenciadas (anaplásicas). Essas categorias são traduzidas em baixo, médio e alto grau ou graus I, II e III, respectivamente. Outros critérios que podem ser inclusos nos esquemas de graduação incluem a taxa mitótica (*i.e.*, o número de figuras mitóticas em 10 campos de 40 ×), o grau de necrose, a localização e invasibilidade do tumor e a celularidade. Para ser biologicamente relevante, o sistema de graduação para um tipo de tumor em particular deve ser baseado em critérios objetivos que possam ser avaliados em cortes histológicos de rotina com alta concordância entre os diferentes avaliadores e fornecer informações úteis ao clínico. Dessa forma, os critérios precisam ser periodicamente reavaliados à luz das novas descobertas e do aumento da capacidade diagnóstica.

Estadiamento

O estadiamento do tumor fornece uma indicação da extensão do crescimento e da disseminação do tumor. Em geral, o estadiamento guia o clínico para o desenvolvimento de um plano terapêutico e oferece uma estimativa do prognóstico

ao cliente. Um dos esquemas mais amplamente utilizados é o sistema TMN, que se baseia no tamanho do tumor primário (T), no grau de envolvimento do linfonodo (N) e na extensão da metástase (M). Dentro de cada categoria, um número é designado com base na avaliação clínica, diagnóstica e histopatológica. A designação T_0 é dada ao carcinoma *in situ*, enquanto T_1 a T_4 indicam aumento do tamanho do tumor primário. N_0 indica a ausência detectável de envolvimento de linfonodos, enquanto N_1 a N_3 indicam envolvimento progressivo. De forma semelhante, M_0 significa nenhuma metástase detectável, enquanto M_1 e M_2 indicam metástase em um e dois órgãos, respectivamente.

Globalmente, o estadiamento TMN fornece uma mensuração- padrão pela qual podem ser comparados o curso natural da doença e o impacto das modalidades de tratamento. As comparações de estudos entre os investigadores podem ser influenciadas pelo aumento da disponibilidade de testes diagnósticos mais sofisticados, como a tomografia computadorizada (CT) e a ressonância magnética (MRI), como também pela utilização de detecção histológica mais sensível, como o uso da imuno-histoquímica para citoqueratina para detectar micrometástases em linfonodos de pacientes com carcinomas.

Margens Cirúrgicas

Tipicamente, as biópsias excisionais são realizadas com a intenção de remoção completa da massa tumoral para a cura efetiva ou para reduzir grandemente o fardo tumoral. A avaliação histológica das margens cirúrgicas tem sido, há muito tempo, uma atividade valiosa realizada pelo patologista. As margens do tumor são avaliadas microscopicamente pela presença ou ausência de células tumorais para confirmar que o tumor foi completamente excisado (Figs. 17-32, 17-33 e 17-34). As células malignas residuais no local da cirurgia podem demandar um segundo procedimento cirúrgico. No entanto, a avaliação das margens não é sempre fácil. Às vezes, é difícil para o patologista orientar apropriadamente a retirada de amostras com relação às margens laterais, profundas e superficiais. Outras vezes pode ser difícil distinguir as margens cirúrgicas verdadeiras daquelas produzidas pela incisão. É importante ressaltar que, se as margens cirúrgicas estiverem livres em uma lâmina histológica, isso não garantirá que o paciente esteja livre do tumor. Os neoplasmas são lesões tridimensionais, e apenas uma parte da massa é examinada em qualquer uma das seções. Adicionalmente, as lesões multicêntricas ou multifocais podem não ser submetidas ao patologista. Por último, a disseminação linfática ou hematógena pode não ser evidente na secção ou secções examinadas.

A associação do tipo, graduação, estádio tumoral e completa excisão é utilizada

pelo clínico para desenvolver planos de tratamento mais apropriados para o paciente. À medida que aprendermos mais sobre a patogênese molecular de certos tumores, certamente aumentará a necessidade de testes diagnósticos especializados. As terapias-alvo moleculares serão efetivas somente se o alvo estiver presente no tumor do paciente.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

* A Dra. Laura J. Rush, do Department of Veterinary Biosciences, The Ohio State University, fez contribuições para este capítulo na quarta edição.

Seção 2
Patologia dos Sistemas Orgânicos

Capítulo 7

Sistema Alimentar, Peritônio, Omento, Mesentério e Cavidade Peritonial*

Howard B. Gelberg

Introdução

O sistema digestório é um tubo longo e complexo que varia em sua constituição e função entre as espécies animais. Por exemplo, os herbívoros necessitam de câmaras de fermentação (tanto um rúmen quanto um ceco expandidos) para a digestão da celulose, uma característica que não está presente nos carnívoros. Embora uma grande variedade de distúrbios gastrointestinais (GI) seja clinicamente importante em todas as espécies animais, a forma predominante da doença varia de espécie para espécie. Os carnívoros de estimação, em parte devido a sua longa expectativa de vida, vacinas eficazes, e estilo de vida e dieta semelhantes aos dos seres humanos, desenvolvem neoplasia do trato gastrointestinal (GI) com frequência muito maior do que os herbívoros. Os animais produtores de carne, leite e fibras (ruminantes e suínos) hospedam uma variedade de doenças infecciosas que são muito resistentes às vacinas. Estes patógenos podem ter evoluído como resultado do instinto de andar em rebanhos destes animais, o que oferece aos patógenos a oportunidade de sofrerem mutação em uma população grande e socialmente estruturada de hospedeiros. Os equídeos são mais propensos aos deslocamentos de vísceras do trato digestivo.

Em geral, o sistema alimentar, incluindo as glândulas salivares, pâncreas e fígado, funciona por meio da adição de água, eletrólitos e enzimas à matéria ingerida e, em seguida, da mistura e trituração para facilitar sua quebra em nutrientes hidrossolúveis para a absorção através das membranas mucosas na circulação sanguínea e posterior distribuição pelo corpo. Embora o tubo digestivo seja aberto, a maioria das substâncias ingeridas e secreções produzidas pelo trato gastrointestinal é absorvida.

Grande parte da prática da medicina veterinária é destinada ao diagnóstico e tratamento de distúrbios alimentares. Muitos dos novos métodos de imagem e

moleculares mais recentes foram concebidos especificamente para aumentar a capacidade do clínico de fazer diagnósticos precisos das diversas condições do sistema digestivo. Além disso, todo o exame físico inclui a oportunidade de uma análise fecal que torna possível ao clínico avaliar o funcionamento do sistema digestório como um todo.

A reação em cadeia da polimerase (RCP) é uma ferramenta que permite a oportunidade de diagnosticar rapidamente a causa da enterite infecciosa sem necessitar da cultura de material do organismo da forma tradicional. O diagnóstico da causa de uma doença infecciosa do trato gastrointestinal também pode ser realizado por meio de exame da amostra de uma biópsia, pela coloração histológica e imuno-histoquímica ou por hibridização *in situ*, o que possibilita a demonstração do patógeno no interior das células-alvo.

Com o uso de endoscópios de fibras ópticas inseridos pela boca ou ânus, ou através de uma pequena incisão na parede abdominal (laparoscopia), pode se realizar um exame clínico completo da maior parte do sistema digestório. Este conhecimento é atualmente uma necessidade na prática clínica, porque a mucosa gastrointestinal, desde a cavidade oral até o esôfago, estômago, duodeno, intestino grosso e reto, e toda a superfície serosa das vísceras abdominais, pode ser visualizada e amostrada diretamente no animal vivo.

Estrutura e função

O ponto mais importante a ser considerado ao examinar o sistema digestivo é que as superfícies mucosas e serosas normais devem ser lisas e brilhantes (embora possa haver papilas, dobras e cristas normais). A exceção à regra é o rúmen, cujas papilas podem ter uma superfície de aparência normalmente áspera e opaca. Quando as superfícies serosas e mucosas não são lisas e brilhantes, os animais devem ser examinados cuidadosamente para se descobrir a razão.

A função do sistema digestivo é ingerir alimentos, triturá-los e misturá-los a uma variedade de secreções da cavidade oral, estômago, pâncreas, fígado e intestinos (digestão), e então absorver os nutrientes constitutivos para a corrente sanguínea e vasos linfáticos. Os alimentos não digeridos, os neutrófilos degenerados, o sangue não digerido (hematoquezia) ou digerido (melena), e o excesso de secreções são transferidos do corpo para o lúmen alimentar e se transformam em componentes das fezes. A qualidade e a quantidade de fezes são normalmente indicadores clínicos, assim como a regurgitação e o vômito, podem frequentemente indicar disfunção alimentar precoce.

Portas de entrada

Existe um número limitado de modos pelos quais os agentes patogênicos penetram no sistema digestório (Quadro 7-1). O mais comum, claro, é pela ingestão. No entanto, sob certas circunstâncias, os patógenos podem ser expelidos dos pulmões para a faringe e engolidos. As infecções sistêmicas iniciadas na corrente sanguínea por vírus (viremia), bactérias (bacteremia) e toxinas sistêmicas (septicemia e toxemia) podem alcançar a corrente sanguínea e se ligar a receptores específicos nas células de revestimento epitelial do sistema digestório. Os parasitas podem migrar através de várias regiões do corpo para então habitarem na mucosa ou permanecerem livres no lúmen do sistema digestório.

Quadro 7-1 Portas de Entrada do Sistema Digestório

- Ingestão
- Deglutição após expulsão das vias respiratórias inferiores
- Infecções sistêmicas hematógenas
- Migração parasitária

Mecanismos de defesa

Considerando os tipos de materiais ingeridos pelos animais domésticos, é significativo observar que eles não estejam constantemente doentes. Esta resistência às doenças ocorre porque o sistema digestório está bem adaptado para se proteger contra a maioria dos insultos potencialmente patogênicos (Quadro 7-2). Estes mecanismos protetores incluem secreções orais como saliva; microbiota residente “normal”; pH gástrico; abertura das junções adesivas entre as células intestinais para permitir a passagem de macromoléculas, assim como de imunoglobulinas, para o lúmen; êmese; secreções do fígado e pâncreas; enzimas proteolíticas intestinais, macrófagos, e outras células efetoras da submucosa, tais como os neutrófilos, que são exsudados para o lúmen alimentar; a elevada taxa de renovação epitelial; aumento do peristaltismo resultando em diarreia; células de Paneth e sistema imune. As células de Paneth produzem peptídeos antimicrobianos e proteínas, incluindo lisozima e fosfolipase A2 secretora. Elas também produzem α-defensinas (criptidinas).

Quadro 7-2 Mecanismos de Defesa do Sistema Digestório

- Saliva
  Microbiota residente

pH gástrico
Imunoglobulinas secretadas

- Êmese
- Secreções extraintestinais do fígado e pâncreas
- Enzimas proteolíticas intestinais
- Fagócitos e outras células efetoras da submucosa
- Taxa elevada de renovação epitelial
- Aumento do peristaltismo resultando em diarreia
- Células de Paneth
- Sistema imune adaptativo

Cavidade oral

A cavidade oral é um dos lugares que pode ser examinado diretamente pelo clínico e pelo patologista, e onde eles podem usar os mesmos critérios para determinar anomalias. O mesmo pode ser dito em relação à mucosa retal.

Estrutura e Função

A mucosa oral fisiologicamente normal é lisa, brilhante e rósea. Ela é composta de epitélio escamoso estratificado, variavelmente queratinizado (membranas mucosas). Em animais nos quais a mucosa oral é marcadamente pigmentada (melanose), a avaliação da função circulatória (tempo de preenchimento capilar) e da cor como indicador da concentração de eritrócitos (volume globular médio) pode ser difícil. Nesses casos, o exame de conjuntiva, mucosas retal e urogenital pode substituí-lo. A cavidade oral é onde os materiais ingeridos são mastigados; misturados às enzimas digestivas, como aquelas na saliva, e passados através da orofaringe para o esôfago.

Mecanismos de Defesa

Os mecanismos de defesa da cavidade oral incluem a superfície epitelial estratificada que é resistente a traumas e a algumas irritações; papilas gustativas, que rejeitam materiais potencialmente tóxicos com base no sabor e na sensação da língua; a microbiota residente que ocupa os locais de fixação que estariam, de outra maneira, disponíveis para os patógenos; e a saliva (Quadro 7-3). A saliva ajuda na remoção dos patógenos, que são eliminados da orofaringe e engolidos. A saliva também forma uma camada protetora da mucosa e contém lisozima antimicrobiana nos grânulos de zimogênio das células serosas, e imunoglobulinas, principalmente da imunoglobulina A (IgA), de forma análoga aos enterócitos das criptas intestinais, pela produção de

um componente secretor. A migração através do sistema digestório, incluindo a cavidade oral, elimina os neutrófilos no final de sua vida útil. A ausência da migração de neutrófilos resulta em estomatite.

Quadro 7-3 Mecanismos de Defesa da Cavidade Oral

- Botões gustativos que rejeitam materiais potencialmente tóxicos baseados no sabor e na sensação na língua
- Bactérias residentes que ocupam locais de ligação dos patógenos
- Saliva
- Ação de fluxo de modo a remover patógenos potenciais da orofaringe
- Lubrificação e proteção da mucosa
- Presença de lisozima e imunoglobulinas antimicrobianas

Anomalias de Desenvolvimento

Há uma vasta variedade de anomalias de desenvolvimento na cavidade oral. Algumas são incompatíveis com a vida, a menos que corrigidas cirurgicamente. Apenas algumas destas lesões congênitas possuem um componente hereditário comprovado. A maioria é idiopática. O exame da cavidade oral para averiguar a presença desses defeitos deve ser incluso durante o exame físico dos recém-nascidos.

A palatosquise ou fenda palatina, e a queilosquise ou fenda labial estão entre as anomalias de desenvolvimento mais comuns da cavidade oral. A queilosquise é algumas vezes chamada de *"lábio leporino"* porque é uma característica comum ao coelho. Ela ocorre devido a uma falha na fusão do lábio superior ao longo da linha média ou sulco nasolabial. A palatosquise pode ter origem genética ou tóxica. Ela resulta de uma falha na fusão do processo palatino lateral. Ela pode ser provocada pela administração de esteroides durante a gestação nos primatas, incluindo os seres humanos. Dependendo do tamanho do defeito, que pode apenas envolver o palato mole ou ambos os palatos (palato mole e palato duro) (Fig. 7-1), a lesão pode ser corrigida cirurgicamente. É questão ética a consideração da correção de tais defeitos sem também esterilizar o paciente, pois existe a possibilidade de a fenda palatina ter causa genética. Sequelas importantes para o paciente com fenda palatina são a fome, como consequência da inabilidade do animal lactente de criar pressão negativa na boca que resulta em insuficiência de sucção, e a pneumonia aspirativa, pois não existe separação efetiva entre as cavidades oral e nasal.

Fig. 7-1 Palatosquise e queilosquise, palato duro e mole, filhote de cão.

Houve falha na fusão dos processos palatinos laterais durante o primeiro trimestre de gestação (palatosquise). Em cães, a palatosquise tem sido atribuída a anormalidades genéticas, ingestão excessiva de vitamina A durante a gestação, e a administração de cortisona durante a gestação. O lábio superior também é fissurado (queilosquise).

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Estomatite e Gengivite

Estomatite e gengivite se referem à inflamação das membranas mucosas da cavidade oral e gengiva, respectivamente. Por ser a cavidade oral constantemente bombardeada por substâncias ingeridas que são movimentadas pela língua, o resultado final dessa variedade de insultos ao seu revestimento é a perda da integridade da mucosa — erosões, ulcerações e necrose. Assim, apesar de a inflamação ser aparente, as pistas sobre o processo iniciador podem estar ausentes. As lesões podem estar em estágios diferentes e são comumente classificadas como máculas, pápulas, vesículas, erosões, abscessos, granulomas e úlceras. Essas lesões podem ser causadas por agentes infecciosos, particularmente vírus; lesões químicas; trauma; agentes tóxicos; por doença autoimune ou por doença sistêmica. Elas frequentemente resultam em anorexia causada pela mastigação dolorosa. A hipersalivação (ptialismo) também é aparente, tanto pela superprodução de saliva quanto pela falha na deglutição. No gato, a gengivite é o primeiro e o mais consistente sinal de infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV), associado à redução dos linfócitos CD4, atrofia tímica e atrofia de linfonodos.

Estomatites Vesiculares

Embora a estomatite vesicular refira-se corretamente às vesículas e bolhas orais, o termo é geralmente reservado para lesões causadas por vírus epiteliotrópicos. As estomatites vesiculares estão relacionadas na Tabela 7-1. Sua gênese advém de citólise epitelial induzida por vírus acompanhada por acúmulo de fluidos e subsequente ruptura da vesícula formada. A formação de bolhas ou vesículas no epitélio oral se desenvolve precocemente no curso dessas doenças. Todas essas doenças são induzidas por vírus e possuem aparência idêntica nos exames macroscópico e histopatológico. Nenhuma dessas condições é fatal. Elas produzem grande perda econômica nos animais afetados, devido ao baixo ganho de peso e algumas vezes abortamentos em fêmeas gestantes. A causa exata dos abortos é desconhecida, mas está provavelmente relacionada ao estresse induzido pelas dolorosas lesões orais, cutâneas e podais (casco ou pata). Invasão bacteriana secundária dessas lesões, por bactérias Gram-negativas ou Gram-positivas, pode resultar em endotoxemia. Várias doenças, como a febre aftosa e o exantema vesicular, afetam as bandas coronárias dos dígitos e os espaços interdigitais, resultando em claudicação. Algumas dessas doenças (febre aftosa, exantema vesicular e doença vesicular suína) são exóticas nos Estados Unidos (EUA) e, portanto, de notificação obrigatória às autoridades estaduais, federais ou ambas, se suspeitadas pelo clínico ou patologista. Essa condição se deve ao grande gasto envolvido na erradicação dessas doenças nos Estados Unidos e ao seu potencial uso como agentes de agroterrorismo. Barreiras não tarifárias para a exportação/importação de países com os quais fazemos negócios são projetadas para prevenir a introdução de agentes altamente contagiosos, como a febre aftosa, em populações animais.

Tabela 7-1 Estomatites Vesiculares

Doença	Causa	Ruminantes	Suínos	Cavalos
Febre aftosa	Picornavírus	+	+	–
Estomatites vesiculares	Rabdovírus	++	+	+
Exantema vesicular de suínos	Calicivírus (vesivírus)	–	++	–
Doença vesicular suína	Enterovírus	–	++	–

+, Espécies nas quais ocorre a doença.
–, Espécies nas quais a doença não ocorre.

As lesões macroscópicas da estomatite vesicular são epiteliais. Vesículas preenchidas por fluido estão presentes na cavidade oral, lábios, palato rostral e língua (Fig. 7-2 *A*). Nesses casos, a entrada provável do vírus é oral em áreas de perdas temporárias da mucosa em consequência da mastigação normal e de traumas.

Os vírus são citolíticos, e a liberação dos vírus de células infectadas resulta na infecção de células vizinhas. As lesões aumentam centripetamente, formando vesículas. Bolhas são resultado da coalescência e resultam em erosões e úlceras. Essas úlceras são tipicamente hiperêmicas (Fig. 7-2, *B*). Às vezes ocorre viremia, que é frequentemente transitória.

Fig. 7-2 Vesículas cutâneas, exantema vesicular, focinho, suíno.

A, Vesículas, tanto intacta (vesícula superior) quanto rompida (vesícula inferior), estão presentes no plano rostral e são causadas pela infecção de células epiteliais da mucosa lesionada com o vírus do exantema vesicular do suíno, um calicivírus (vesivírus). **B,** Vesículas rompidas com ulceração cutânea, exantema vesicular (estágio tardio da doença). Note as vesículas rompidas que podem causar dor, resultando em inapetência.

*(**A** de Gelberg H, Lewis RM: Vet Pathol 19:424-443, 1982. **B** Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

Lesões vesiculares semelhantes ocorrem na mucosa nasal, particularmente em suínos com exantema vesicular, e no epitélio proximal do sistema digestório (esôfago e rúmen) do gado com febre aftosa. Alguns animais apresentam conjuntivite e dermatite vesicular nas papilas mamárias (tetas) e vulva. Microscopicamente, as lesões dessas quatro doenças (febre aftosa, estomatite vesicular, exantema vesicular e doença vesicular suína) são semelhantes. Edema intracelular induzido por vírus

progride para tumefação das células da camada espinhosa, lise celular e edema intercelular, e em vesículas. O epitélio que cobre o fluido vesicular rico em vírus é ralo e até mesmo uma leve fricção pode romper as vesículas e bolhas, criando uma úlcera. A cicatrização da úlcera progride de um estágio agudo rico em fibrina e/ou neutrófilos (casca) para um estágio crônico de tecido de granulação.

As lesões e os sinais de estomatite vesicular incluem vesículas, bolhas e desprendimento de pedaços de epitélio oral com a formação de úlceras, ptialismo, claudicação, febre e anorexia. Além das lesões que se desenvolvem a partir das células inicialmente infectadas, o vírus se espalha centripetamente para epitélio suscetível adjacente, causando episódios repetidos deste ciclo lítico de infecção. As estomatites vesiculares são preliminarmente diagnosticadas com base nos sinais clínicos e lesões resultantes das ulcerações nasais e orais, conjuntivites e ulcerações da genitália e glândulas mamárias. A claudicação é secundária ao envolvimento da banda coronária do casco. O diagnóstico definitivo é importante, sendo realizado por laboratórios federais equipados para atender a supostos surtos. A quarentena federal de rebanhos infectados é um importante mecanismo de controle, seguido de erradicação, abate e descarte das carcaças.

Doenças Vesiculares Específicas

A febre aftosa é uma doença extremamente importante e uma ameaça para artiodáctilos no mundo todo, mas não aparece no gado nos Estados Unidos desde 1929, quando foi erradicada após um surto na Califórnia. O vírus se espalha rapidamente, principalmente por aerossol. No estágio inicial, a doença é caracterizada por vesículas no plano nasal, na cavidade oral e na língua. O picornavírus da febre aftosa se liga a células suscetíveis via integrinas na superfície da célula. O fluido de vesículas rompidas se espalha para áreas de pele com erosões, como, por exemplo, a pele de uma glândula mamária. Quando bandas coronárias e cascos são afetados, a formação de vesículas nas bandas coronárias pode eventualmente levar à perda do casco. Apesar de a doença não ser fatal, a dor e inapetência que a acompanham levam à perda de peso. Se deixado cicatrizar, o casco irá crescer novamente em uma estrutura com forma semelhante a uma bola. Animais jovens com febre aftosa apresentam miocardite viral sem outros sintomas. A vacinação é de curta duração (seis meses) e leva tempo para tornar-se eficaz em animais individuais; dessa maneira, não há proteção imediata. Infecções persistentes ocorrem no búfalo e em gado infectado previamente já vacinado.

A estomatite vesicular é comum em bezerros, suínos e em algumas espécies selvagens, mas não acomete ovelhas ou cabras. É a única doença vesicular à qual os cavalos são suscetíveis. Em latitudes setentrionais, ela é geralmente uma doença de

ocorrência em temperaturas quentes, sugerindo que os insetos atuam como vetores. Assim como o nome implica, a doença se caracteriza pela formação de vesículas na cavidade oral. Clinicamente, a doença é frequentemente reconhecida pela inapetência do animal afetado, acompanhada de ptialismo.

O exantema vesicular é uma doença específica de suínos, que é indistinguível clínica e patologicamente da febre aftosa. Essa doença é exclusivamente americana e acreditava-se que estivesse erradicada dos suínos desde 1956 com decretos federais exigindo o cozimento do lixo usado na alimentação de suínos. A evidência indica que os sorovares do exantema vesicular de suínos sejam variantes do vírus San Miguel de leões-marinhos. Esse calicivírus marinho ocorre em populações de leões-marinhos e focas da costa da Califórnia ao Alasca (consulte a Figura Web 7-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

A doença vesicular suína é indistinguível de outras doenças vesiculares e é exótica nos Estados Unidos. No momento procura-se desenvolver microarranjos de DNA para facilitar a rápida identificação de doenças vesiculares específicas a partir de uma única amostra.

Estomatites Erosivas e Ulcerativas

As erosões são definidas como a perda de parte da espessura do epitélio superficial, enquanto as úlceras são perdas de toda a espessura epitelial com exposição da membrana basal. Assim, erosões podem progredir para úlceras, que podem se tornar úlceras perfuradas em órgãos ocos. As estomatites erosivas e ulcerativas podem ter uma variedade de causas. Agentes responsáveis incluem os vírus da diarreia viral bovina (DVB) (Fig. 7-3), da peste bovina, da febre catarral maligna (Fig. 7-4), do calicivírus felino e da doença da língua azul, e, em equídeos, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais. Outras causas incluem uremia (Fig. 7-5), corpos estranhos ingeridos, como praganas de cereais ou capins, o complexo granuloma eosinofílico felino e a deficiência de vitamina C em primatas e cobaias (consulte a Figura Web 7-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Frequentemente, para se chegar a um diagnóstico definitivo das lesões orais, elas devem ser avaliadas no contexto de sinais clínicos, juntamente com achados histopatológicos e testes auxiliares. Além disso, as estomatites vesiculares podem progredir secundariamente à abrasão, a ponto de não poderem mais ser distinguidas das estomatites ulcerativas.

Fig. 7-3 Erosões e úlceras, infecção por vírus da diarreia viral bovina, palato duro, bovino.

Erosões e úlceras causadas por esse pestivírus são particularmente evidentes na superfície da mucosa epitelial do palato duro caudal. Essas lesões são características de estomatites ulcerativas que, diferentemente das doenças vesiculares por vírus, não formam vesículas.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Fig. 7-4 Erosões e úlceras, febre catarral maligna, palato duro, pulvino dentário e papilas bucais, bovino.

As erosões e úlceras (áreas vermelhas na superfície mucosa) são decorrentes do vírus da febre catarral maligna, um herpes-vírus, mas são características de muitas estomatites ulcerativas.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Fig. 7-5 Úlceras urêmicas, palato duro, cão.

Úlceras presentes nos sulcos palatinos transversos e gengiva periodontal são secundárias a danos vasculares, associados a concentrações aumentadas de ureia e creatinina no plasma sanguíneo devido à insuficiência renal. Animais afetados frequentemente apresentam odor amoniacal ou urêmico no hálito.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Estomatites por Parapox-vírus

As duas principais doenças nessa categoria — estomatite papular bovina e ectima contagioso — são zoonoses. A estomatite papular bovina é reconhecida por pápulas nas narinas, focinho, gengiva, cavidade oral, palato e língua (Fig. 7-6). Lesões também podem ocorrer no esôfago, rúmen e omaso. Microscopicamente, a acantólise é responsável pela mácula e pela degeneração destas células em bolhas, que podem conter inclusões intracitoplasmáticas eosinofílicas de parapox-vírus em um estágio mais avançado (Fig. 7-7; e Fig. 1-12). A erosão das células infectadas, acompanhada por um infiltrado neutrofílico é rapidamente curada a partir do epitélio basal não afetado. A doença é mais comum em animais imunossuprimidos, como os animais com infecção persistente pelo vírus BVD. Nos seres humanos, a doença é chamada de *nódulos do ordenhador* e é caracterizada por pápulas nas mãos e braços.

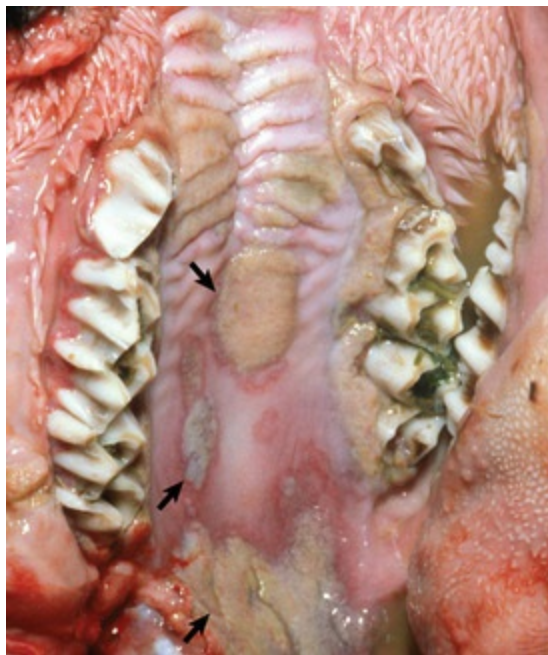



Fig. 7-6 Placas epiteliais, estomatite papular, mucosa do palato duro, bezerro.

Placas e pápulas epiteliais induzidas por vírus (parapoxivírus) estão presentes no epitélio da mucosa do palato duro e gengiva adjacente *(setas)*.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

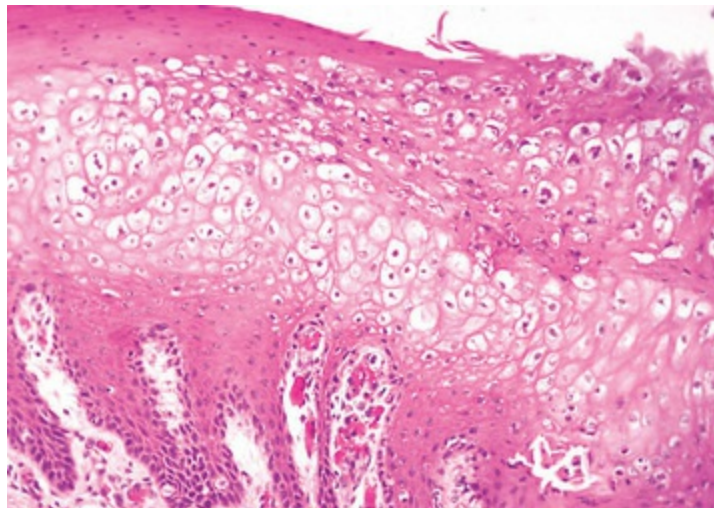



Fig. 7-7 Degeneração hidrópica, estomatite papular, mucosa do palato duro, bovino.

Há edema citoplasmático maciço das células epiteliais do estrato espinhoso. Em um estágio mais tardio, essas células podem conter inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas de parapoxivírus (não visível aqui). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

O ectima contagioso, “ferida da boca”, “boqueira”, ou dermatite pustulosa infecciosa, é uma condição de ovelhas e cabras caracterizada pela progressão dos estágios típicos dos poxvírus – máculas, pápulas, vesículas, pústulas, crostas e cicatrizes em áreas de abrasões de pele, incluindo cantos da boca (Fig. 7-8; e Fig. 17-43), boca, úbere, tetas, bandas coronárias e ânus. Ocasionalmente, a mucosa do

esôfago e rúmen também pode ser afetada. O vírus é bastante resistente e pode sobreviver de 50 a 60 dias no verão e por mais tempo em temperaturas baixas. Em temperatura ambiente, crostas contendo o vírus podem ser infecciosas após 10 anos. Os corpúsculos de inclusão eosinofílicos intracitoplasmáticos são visíveis ao exame microscópico das lesões recentes da doença. A condição em seres humanos é denominada *orf*.

Fig. 7-8 Ectima contagioso, membranas mucosas orais, cordeiro.

Note as crostas ao redor da narina e lábios. Múltiplas pústulas e pústulas rompidas coalescentes recobertas por crostas estão presentes na pele. O parapoxivírus induz a proliferação epitelial (acantose), seguida de formação de vesícula. Essas vesículas se rompem e são rapidamente recobertas por crostas. As lesões se desenvolvem no local do trauma, como ocorre no cabrito lactente, onde o dano ao epitélio oral superficial permite a entrada do vírus na pele.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Estomatites Necrosantes

As estomatites necrosantes ocorrem em bovinos, ovinos e suínos. Nos bovinos, é algumas vezes referida como *difteria dos terneiros* (Fig. 7-9). A estomatite necrosante é o estágio final de todas as outras formas de estomatite quando elas são complicadas pela infecção por *Fusobacterium necrophorum,* bactéria anaeróbia Gram-negativa com formas variando de cocos a bastonetes filamentosos. As toxinas bacterianas são responsáveis pelas lesões extensas. A estomatite necrosante é caracterizada por foco arredondado de cor amarelo-acinzentado circundado por halo de tecido hiperêmico localizado na cavidade oral, laringe, faringe ou língua. A estomatite necrosante se caracteriza histologicamente por foco bem delimitado de necrose de coagulação. Como se espera em focos de inflamação há ao redor um halo de leucócitos e hiperemia. Os sinais clínicos incluem inchaço das bochechas, inapetência, pirexia e

halitose. As infecções graves podem se tornar sistêmicas, resultando em lesões ao longo do sistema digestório e do tecido linfoide associado.

Fig. 7-9 Estomatite necrosante, difteria do bezerro, língua, bezerro.

A superfície dorsal da língua está ulcerada, e as úlceras são recobertas por membrana diftérica. A difteria do bezerro é causada por infecção pela bactéria *Fusobacterium necrophorum* secundária a abrasão e/ou trauma ao epitélio da mucosa da cavidade oral ou laringe.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

A noma é uma forma grave de necrose isquêmica oral associada à presença de espiroquetas e bactérias fusiformes. Apesar de rara, é observada mais comumente em primatas, incluindo seres humanos, e cães. É caracterizada por gengivite necrosante grave que pode se espalhar para o osso adjacente, causando osteólise e, às vezes, morte.

A gengivite ulcerativa (boca das trincheiras), causada por espiroquetas anaeróbicas, acomete seres humanos, alguns primatas não humanos e, raramente, filhotes de cães. Além do *Fusobacterium* spp. *Borrelia vincentii* pode ser um agente causal. Animais debilitados e aqueles com infecções intercorrentes estão sob risco aumentado para esses invasores secundários, que podem fazer parte da flora oral normal. Clinicamente semelhante à estomatite necrosante, a gengivite ulcerativa é caracterizada por inflamação aguda e necrose, dor e ulceração oral, halitose, fragilidade da mucosa oral e ptialismo. O diagnóstico morfológico é gengivite necrosante aguda. Diferentemente da estomatite necrosante, os agentes causais são prontamente identificados nos esfregaços de tecidos ou na cultura.

Estomatites Eosinofílicas

Granulomas ou úlceras orais ("úlcera de roedor") ocorrem frequentemente em gatos. Lesões semelhantes ocorrem esporadicamente em uma variedade de raças de cães. Nos gatos, elas são denominadas granulomas eosinofílicos orais. Apesar da etiologia dessa condição ser desconhecida, a aparência histológica das lesões sugere um mecanismo imunomediado, possivelmente uma reação de hipersensibilidade a um antígeno desconhecido. Anticorpos contra materiais intercelulares podem ser frequentemente demonstrados em gatos afetados. Na maioria dos casos, há aumento de eosinófilos circulantes, tanto nos cães quanto nos gatos.

Nos gatos, as lesões labiais são comumente visíveis próximas ao filtro e podem se estender pela pele pilosa adjacente. Lesões orais podem ocorrer em qualquer local da cavidade oral, incluindo gengiva, palatos duro e mole, oro e nasofaringe, língua e, ocasionalmente, tecidos linfoides regionais, excluindo as amídalas, que não têm vasos linfáticos aferentes (Fig. 7-10; e Fig. 17-21, *C)*. Nos cães, os granulomas eosinofílicos são tipicamente massas elevadas, ulceradas, necróticas e com odor ruim localizadas no epitélio ventral e lateral da língua e no palato. A lesão característica é a colagenólise (como o colágeno é acelular, ele não pode sofrer necrose). O tecido inflamatório ao redor apresenta células inflamatórias mistas, com número crescente de eosinófilos, mastócitos e células gigantes multinucleadas (consulte a Figura Web 7-14 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As lesões pertencentes ao complexo granuloma eosinofílico dos gatos incluem úlcera eosinofílica, granuloma linear (colagenolítico) e placa eosinofílica. As duas últimas lesões são estritamente cutâneas e não afetam a cavidade oral. Nenhuma ligação etiológica comprovada foi estabelecida entre essas condições cutâneas (granulomas lineares e placas eosinofílicas) e os granulomas eosinofílicos orais. A causa das lesões caninas é desconhecida.

Fig. 7-10 Granuloma eosinofílico, pele, lábio superior, gato.

Ulceração bilateral do lábio superior está presente. O lábio superior esquerdo foi afetado mais extensivamente *(seta)*.

(Cortesia de Dr. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Estomatite Linfoplasmocítica

A estomatite linfoplasmocítica é uma condição idiopática do gato assim denominada devido à aparência histológica das lesões (Fig. 7-11). Existem hipóteses correlacionando essa condição com a presença de bactérias ou calicivírus associados à infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV) e/ou infecção por FIV. É uma condição crônica caracterizada por gengivas vermelhas, inflamadas, hálito fétido e inapetência. A mucosa oral pode estar hiperplásica e ulcerada. Uma resposta imunológica deficiente pode ser responsável pela persistência de bactérias orais e pelo acúmulo de linfócitos e plasmócitos.

Fig. 7-11 Estomatite linfoplasmacítica, gengiva, gato.

Essa condição crônica de gatos é caracterizada por gengivas vermelhas, inflamadas, hálito fétido e inapetência. A mucosa oral também pode estar hiperplásica e ulcerada. *Detalhe,* existe infiltrado misto de células inflamatórias, incluindo muitos linfócitos e plasmócitos na lâmina própria abaixo do epitélio. Coloração H&E.

(Figura, Cortesia de Dr. C. Patrick Ryan, Veterinary Public Health, Los Angeles Department of Health Services; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia. Detalhe, Cortesia de Dr. J.F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)

Estomatite Paradental Ulcerativa Crônica

A estomatite paradental ulcerativa crônica, uma condição de cães também conhecida como *estomatite ulcerativa* e *estomatite linfocítica plasmocítica,* é causada pela aposição

de “úlceras do beijo” à placa dentária, ou seja, úlceras que ocorrem nas superfícies opostas à placa dentária. A condição é dolorosa e resulta em inapetência e anorexia. Os cães afetados salivam e apresentam halitose. Essa condição ocorre em cães mais velhos de qualquer raça, mas os malteses e os Cavalier King Charles spaniels são particularmente suscetíveis. As lesões linfocíticas-plasmocíticas observadas no exame histológico são sugestivas de etiologia inflamatória em vez de infecciosa, possivelmente causada por mediadores liberados da placa. Se não tratada, pode ocorrer reabsorção óssea.

Hiperplasia e Neoplasia da Mucosa Oral

Doenças Hiperplásticas

A hiperplasia gengival é o crescimento excessivo de tecido gengival, principalmente da submucosa fibrosa. A hiperplasia pode ser tão grave que os dentes incisivos ficam enterrados na gengiva (Fig. 7-12). A hiperplasia gengival é mais comum em raças de cães braquicefálicos e está presente em 30% de cães da raça Boxer com mais de 5 anos de idade.

Fig. 7-12 Hiperplasia gengival, gengiva, cão.

Gengiva hiperplásica encobriu o dente incisivo inferior. Cálculo dental (tártaro, marrom) também está presente, tanto nos dentes incisivos superiores e inferiores, caninos e molares.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Macroscopicamente, a hiperplasia gengival pode ser indistinguível de um épulis (Fig. 7-13). Épulis é um termo não específico que designa o crescimento da gengiva. Os vários tipos de épulis apenas podem ser distinguidos por exame histopatológico. Estes incluem épulis fibromatoso com origem no ligamento periodontal — um tumor benigno do mesênquima dentário. Essa distinção não é apenas um exercício acadêmico porque, apesar de todos os épulis serem considerados benignos, uma

forma, o épulis acantomatoso ou ameloblastoma acantomatoso, invade o osso e pode ser bastante destrutivo. Este crescimento surge dos restos epiteliais de Malassez ou do epitélio do germe dentário. Felizmente, esse tipo de épulis pode ser controlado terapeuticamente. É controverso se os épulis representam hiperplasia fibrosa e epitelial ou neoplasias benignas do germe dentário.

Fig. 7-13 Épulis firomatoso, mandíbula esquerda, dente molar, cão.

Esse crescimento é um épulis (tipo fibromatoso); entretanto, os épulis são frequentemente indistinguíveis da hiperplasia gengival. O épulis é um termo utilizado para designar o crescimento da gengiva que é firme, periodontal e usualmente solitário, em contraste à hiperplasia gengival. Essa distinção não é apenas um exercício acadêmico porque, apesar de todos os épulis serem considerados benignos, um tipo, o ameloblastoma acantomatoso, é localmente invasiva. Ela invade o osso e pode ser bastante destrutiva.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Neoplasia

No cão, 70% dos tumores do sistema digestório se localizam na cavidade oral e na orofaringe. Esses tumores variam em uma escala de comportamento biológico de simples hiperplasia epitelial a neoplasias malignas com metástases a locais distantes. Os carcinomas de células escamosas ocorrem na cavidade oral, particularmente em gatos velhos, nos quais correspondem a 60% das neoplasias orais. Eles geralmente ocorrem na superfície ventrolateral da língua e nas amígdalas. Os carcinomas de

células escamosas na língua ocorrem mais comumente em felídeos, e o carcinoma de células escamosas tonsilar é mais comum em canídeos. Apesar de frequentemente parecer histologicamente agressivo, apenas uma pequena porcentagem das neoplasias linguais desenvolve metástase, mais comumente para linfonodos regionais: o mandibular e o retrofaríngeo medial. Infelizmente, a maioria dos carcinomas tonsilares frequentemente apresenta metástase, inicialmente para linfonodos regionais e depois para locais distantes.

Os carcinomas de células escamosas variam tanto em tamanho quanto em aparência macroscópica — de superfície plana a proliferativa (Fig. 7-14). Esses tumores são frequentemente bastante agressivos localmente, invadindo tecidos subjacentes. Alguns tumores apresentam células mais diferenciadas, queratina frequentemente em formações concêntricas (pérolas córneas) e desmossomos visíveis (pontes intercelulares), enquanto outros são pouco diferenciados, com significativa atividade mitótica. Nestes últimos casos, marcadores intracelulares imuno-histoquímicos para citoqueratina são úteis na determinação do diagnóstico definitivo. A quantidade de tecido fibroso em um tumor individual é variável. Alguns carcinomas induzem uma resposta esquirrosa, enquanto outros apresentam áreas de necrose causadas pelo rápido crescimento tumoral, pelas células em proliferação firmemente compactada levando a “necrose de colisão” e pela perda da contiguidade com o suprimento sanguíneo.

Fig. 7-14 Carcinoma de células escamosas, palato, marmota.

Uma massa de células epiteliais escamosas neoplásicas em proliferação desarranjou e substituiu a mucosa e o tecido subjacente ao palato duro e gengiva esquerda.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Cerca de 90% dos melanomas da cavidade oral de cães são malignos. Existe certa predileção por determinadas raças como terrier escocês, airedales, cocker spaniels, golden retrievers, Bedlington terriers, suínos Duroc e outros. A maioria dos melanomas apresenta pigmento intracelular abundante e visivelmente negro. Alguns melanomas sem pigmento, denominados *melanomas amelanóticos,* apresentam um grande desafio diagnóstico, tanto para o clínico quanto para o patologista (Fig. 7-15). A coloração imuno-histoquímica para proteínas relacionadas à tirosinase (TRP-1, TRP-2), Melan-A e antígeno melanocítico PNL2 são úteis para a identificação imuno-histoquímica de tumores amelanóticos. Os melanomas são formados por melanócitos originários da crista neural. A morfologia celular dos melanomas varia de fusiforme a epitelioide. Dessa maneira, algumas neoplasias são histologicamente difíceis de ser diferenciadas do carcinoma de células escamosas, e outras dos fibrossarcomas.

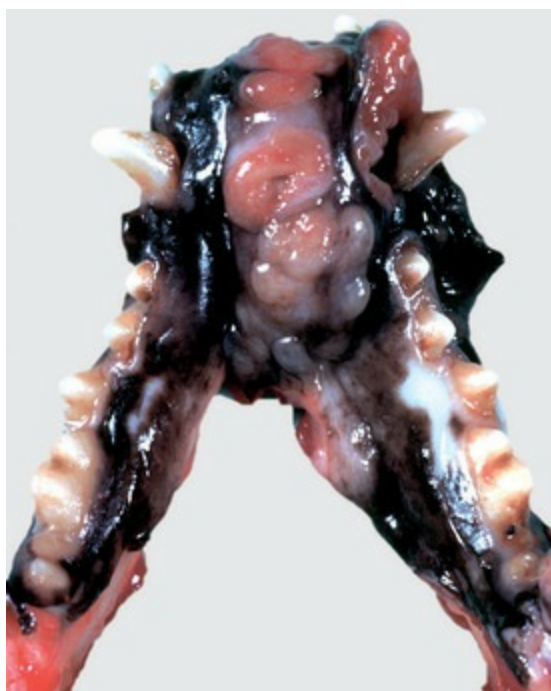



Fig. 7-15 Melanoma amelanótico, sínfise mandibular, cão.

Massa neoplásica proliferativa, não pigmentada e ulcerada está presente na mucosa oral da sínfise mandibular e se projeta para a cavidade oral, provavelmente resultando em maloclusão. Os dentes incisivos foram perdidos. Note a ausência de pigmentação (melanina) neste tumor.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

A papilomatose oral canina é uma condição transmissível induzida por papovavírus que geralmente ocorre em animais jovens com menos de 1 ano. As

lesões normalmente regridem espontaneamente. A imunidade é duradoura. As lesões são papiliformes ou em forma de couve-flor e podem se tornar lesões floridas. Elas são geralmente brancas e friáveis, e ocorrem na cavidade oral, língua, palato, laringe e epiglote. Esses tumores orais são normalmente múltiplos, variando do branco ao acinzentado, exofíticos e pedunculados, com a superfície externa queratinizada e estroma fibroso na porção central. As células epiteliais que compreendem a lesão podem ser acantóticas, hiperplásicas e estar sobre um estroma hiperplásico de tecido conjuntivo. O estrato espinhoso também se encontra hiperplásico e balonizado. Corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos podem estar presentes.

Plasmocitomas extramedulares orais podem ocorrer em qualquer lugar nas membranas mucosas da cavidade oral, do esôfago, ou do intestino. Na cavidade oral, são neoplasias de crescimento lento, e apesar da anisocariose, mitoses e células multinucleares serem reconhecidas com frequência, raramente invadem os tecidos vizinhos e não há relatos de sua metástase. É necessário um exame histológico para o diagnóstico correto (Fig. 13-33).

Os fibrossarcomas se desenvolvem a partir de células produtoras de colágeno (fibroblastos) da cavidade oral. Os fibrossarcomas são mais comuns em gatos, sendo responsáveis por 20% das neoplasias orais dessa espécie. Podem ocorrer em qualquer lugar da cavidade oral. Em cães de raças grandes, fibrossarcomas aparentemente são histologicamente benignos na cavidade oral, invadem o osso e metastatizam.

Dentes*

Os dentes proporcionam vantagem mecânica para a preensão, trituração e/ou mastigação do alimento. Entre os animais domésticos, existem diferenças nos padrões de crescimento e número de dentes. Os dentes hipsodontes, como no cavalo, continuam a crescer ao longo da vida, e um nivelamento apropriado das superfícies oclusivas (desgaste corretivo com lima ou grosa) pode ser um procedimento necessário para prevenir a má oclusão e as pontas afiadas que podem causar lacerações à mucosa bucal adjacente à medida que o cavalo envelhece. Os dentes braquiodontes, como nos carnívoros, não continuam a crescer após a erupção ter terminado completamente. A maioria das espécies de mamíferos apresenta dentes decíduos que, próximo à maturidade, são trocados por dentes permanentes. Em muitas espécies, a idade do animal pode ser determinada pelo período de erupção dentária e exame dos padrões de desgaste e formato dos dentes.

Estrutura e Função

Em geral, os dentes molares são destinados à trituração de alimentos, enquanto os

incisivos em ruminantes (apenas mandibulares) são destinados ao corte das forragens. Os dentes caninos são destinados ao corte de carne. O dente braquiodonte consiste em uma coroa, que é a porção acima da gengiva (o colo é levemente reduzido) e as raízes estão logo abaixo da gengiva, embebidas em uma cavidade óssea (alvéolo) da mandíbula. O esmalte recobre a coroa, o cemento recobre as raízes e ambos recobrem a dentina. Além dos carnívoros, o dente incisivo (inferior) de ruminantes e os dentes dos suínos, exceto os caninos do varrão, são braquiodontes.

Os dentes hipsodontes apresentam corpo alongado, mas o colo e as raízes podem se formar tardiamente na vida. O cemento recobre os dentes, e o esmalte se encontra abaixo do cemento. Abaixo do esmalte se encontra a dentina. O cemento e o esmalte invaginam para dentro da dentina, formando o infundíbulo. As cristas do esmalte resultam do desgaste normal, sendo o esmalte a camada mais rígida. Os dentes molares e pré-molares dos ruminantes, os caninos dos varrões e os dentes dos cavalos são hipsodontes.

Nos animais com dentição simples, como os carnívoros, a raiz do dente não é recoberta por esmalte. A retração da linha da gengiva, portanto, expõe a dentina, resultando em dor e invasão por bactérias. Espécies de animais domésticos raramente apresentam cáries, apesar de o aparecimento de placas possivelmente resultar em infecções gengivais e perda de dentes.

Maloclusões

O desenvolvimento e o posicionamento anormal dos dentes podem afetar a função dentária. A maloclusão refere-se à falha dos incisivos superiores e inferiores de se oporem corretamente. Essa característica é “normal” para alguns cães, particularmente para as raças braquicefálicas. Em um extremo, as maloclusões podem levar à dificuldade na preensão e mastigação de alimentos. As maloclusões são denominadas de acordo com a posição da mandíbula. A protrusão da mandíbula inferior é denominada *prognatia,* enquanto a mandíbula inferior curta com resultante protrusão da maxila é denominada *braquignatia* e, às vezes, *hipognatia* (Fig. 7-16). Algumas vezes, esses termos são utilizados incorretamente, referindo-se à braquignatia como sendo uma prognatia superior, e à prognatia como sendo uma braquignatia superior.

Fig. 7-16 Prognatia, cabeça, equino.
A mandíbula está alongada em comparação à maxila.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

As maloclusões resultam de conformações anormais da mandíbula ou raramente de padrões anormais da erupção dentária. Em alguns animais, como roedores e coelhos, os dentes continuam a crescer por toda a vida do animal. Se esses animais não receberem alimentos ricos o suficiente em fibras em sua dieta, os dentes (tanto incisivos quanto pré-molares e molares) crescem exageradamente e tanto "travam" a mandíbula como, devido à ausência de superfície de desgaste oclusal, impedem que o animal receba nutrição adequada (consulte a Figura Web 7-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Anomalias de Desenvolvimento Dentário

Nos animais de dentes simples e raramente em outros animais, a agenesia de um dente ou de vários dentes ocorre e geralmente não possui significado clínico (Fig. 17-35). O desenvolvimento supranumerário de dentes é menos comum do que a agenesia dentária e também não possui relevância clínica. Alguns animais, como os elasmobrânquios (tubarões), continuam a produzir fileiras sobre fileiras de dentes à medida que as fileiras mais externas são perdidas. A disgenesia dentária pode ser primariamente decorrente de displasias do órgão formador do esmalte ou secundariamente a trauma, infecção ou hipertermia, toxicose ou outras irregularidades metabólicas durante a odontogênese.

Cistos dentígeros resultam da disgenesia dental, e o resultado são estruturas císticas revestidas por epitélio no tecido, incluindo o osso da mandíbula. Os cistos dentígeros desenvolvem-se da proliferação anormal dos restos epiteliais de Malassez. Os cistos aparecem em diversos tamanhos, às vezes como aumento de volume

flutuante da mandíbula ou da maxila. Na maxila, eles às vezes invadem os seios nasais. Embora raros, os cistos dentígeros são frequentemente dolorosos e, apesar de não serem lesões neoplásicas, podem ocasionar processos destrutivos da mandíbula. Os cistos dentígeros são revestidos por epitélio e podem se tornar preenchidos por queratina. Dentes rudimentares, malformados, podem ser encontrados no interior desses cistos, e fístulas dolorosas podem se desenvolver, especialmente em cavalos. Esses tratos de drenagem são vistos mais frequentemente localizados rostral e ventralmente à orelha. Os cistos dentígeros ocorrem menos frequentemente em animais adultos e saudáveis.

A hipoplasia segmentar do esmalte ocorre antes da erupção dos dentes permanentes de cães, como resultado de hipertermia e infecção por vírus da cinomose canina. O esmalte está totalmente formado quando da erupção dos dentes; dessa forma, para que ocorra a hipoplasia do esmalte, a infecção viral dos ameloblastos deve ocorrer durante a formação do esmalte, antes dos 6 meses de idade. A infecção por vírus da cinomose canina causa necrose e desorganiza o órgão do esmalte. Depois da erradicação do vírus, a estrutura e a função do órgão do esmalte voltam ao normal. Dessa forma, a hipoplasia segmental de esmalte resulta da falta de formação de esmalte durante o período da infecção viral (Fig. 7-17). Uma condição semelhante em bezerros é causada por infecção pelo vírus BVD ainda no útero.

Fig. 7-17 Hipoplasia de esmalte, dente incisivo permanente, cão.

Existe ausência da formação de esmalte resultando em discretos sulcos profundos e exposição da dentina (áreas amarelo-brilhante a bege nos dentes), que são resultantes da infecção pelo vírus da

cinomose canina e necrose dos ameloblastos durante a formação do esmalte. Os dentes permanentes do adulto (mostrados na ilustração) são infectados pelo vírus antes de sua erupção, enquanto ainda se encontram em suas cavidades ósseas (alvéolos dentários).

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Produtos químicos, principalmente antibióticos como tetraciclina, ingeridos durante o processo de mineralização podem causar descoloração permanente amarelada (Fig. 1-58). A porfiria congênita, um defeito na produção de células vermelhas sanguíneas, pode resultar na incorporação de porfirinas na dentina, resultando em descoloração rósea do dente (dente róseo) (consulte a Figura Web 7-4 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Tanto a tetraciclina quanto a porfirina fluorescem sob luz ultravioleta, demonstrando de modo substancial essas lesões.

A incorporação de fluoreto no esmalte e dentina ocorre na toxicose por fluoreto, particularmente nos bovinos e ovinos. No gado de corte existe uma relação entre a fluorose e a suplementação com selênio, onde esta é protetora em áreas com altas concentrações de fluoreto, como aquelas próximas de fundições de alumínio ou com altos níveis de fluoreto na água subterrânea. Concentrações excessivas de flúor na dieta durante a odontogênese (de 6 a 36 meses de idade) podem resultar na incorporação de flúor no esmalte e dentina do dente permanente. O resultado é um esmalte mole, semelhante a giz e normalmente amarelado, marrom-escuro ou preto (consulte a Figura Web 7-5 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A trituração oclusal de dentes moles afetados contra esmalte mais normal resulta no desgaste rápido do dente, chegando ao ponto em que ovelhas gravemente afetadas podem gastar completamente seus incisivos. Portanto, existe preocupação com relação aos efeitos cumulativos da suplementação com fluoreto nas águas de abastecimento municipal, vitaminas com adição de fluoreto, cremes dentais com adição de fluoreto, utilização de fluoreto no tratamento dentário, refrigerantes reconstituídos e engarrafados feitos a partir de água fluoretada, e assim por diante. É difícil calcular a carga total de fluoreto ingerida pelos indivíduos ou quais os efeitos que essa suplementação pode causar.

Lesões Causadas pelo Atrito e Desgaste Anormal

A perda da estrutura e função dentária normal resulta frequentemente no desgaste rápido e irregular e/ou anormal das superfícies oclusivas em muitas espécies de animais domésticos. Nas espécies com dentes hipsodontes, a atenção para com a dentição à medida que o animal envelhece é frequentemente o fator principal para a adequada condição física e saúde (Fig. 7-18). O tratamento agressivo de limar as

irregularidades da superfície oclusiva na arcada dentária (desgaste corretivo) pode notavelmente prolongar a vida de um animal. A mastigação de pedras ou outro comportamento oral compulsivo em cães pode resultar em desgaste dentário acelerado. Do mesmo modo, cavalos e animais herbívoros que pastam em solos arenosos podem sofrer desgaste dentário prematuro. Em todas as espécies, a exposição da dentina ou do canal da polpa pode levar à infecção dentária com consequências sérias.

Fig. 7-18 Atrição dental, dente molar, antílope.

Desgaste dentário associado à idade resulta em mastigação imprópria de alimentos e má nutrição. Essa condição ocorre mais comumente em cavalos e é chamada de "boca em degrau" ou "boca partida".

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Lesões Dentárias Variadas

Lesões por Reabsorção Externa do Colo Dentário de Felinos

Gatos que apresentam reabsorção externa do colo dentário frequentemente mostram dor durante a mastigação que pode ser refletida em inapetência e/ou movimentos mastigatórios anormais. A reabsorção externa de dentes outrora normais de gatos é causada pela reabsorção odontoclástica do cemento, particularmente na área do colo ou na raiz do dente. Os osteoclastos incorporados recobrem parcial ou completamente a cavidade de reabsorção formada. A cavidade resultante pode ser preenchida por placas bacterianas, resultando em intensa inflamação e na reabsorção osteoclástica do tecido dentário, incluindo a dentina e o canal do dente. A causa primária dessa condição não é conhecida.

Impactação Infundibular

A impactação do infundíbulo, também conhecida como *necrose infundibular* ou *cáries infundibulares,* pode causar doenças dentárias sérias em ruminantes e, mais raramente, em cavalos. A formação incompleta do cemento infundibular antes da erupção do dente provavelmente predispõe à impactação infundibular. O mecanismo patogênico é comparável ao das cáries dentárias em animais com dentição simples, que não é comum em animais domésticos. Os restos alimentares são retidos no infundíbulo, onde as bactérias os metabolizam para formar ácido, que provoca a desmineralização. As enzimas bacterianas digerem a matriz orgânica do esmalte e da dentina. Como resultado dessa destruição, a cavidade da polpa se torna exposta e

infectada, resultando em pulpites e endodontites. Abcessos dentários e trajetos fistulosos podem se formar e se romper nos seios paranasais. As cavidades infundibulares inflamadas frequentemente continuam a se tornar impactadas com alimento, criando um círculo vicioso.

Doença Periodontal

Mais de 200 espécies de bactérias e fungos já foram associadas à placa dentária (uma película de matriz orgânica, partículas de comida e bactérias na superfície do dente). Essa placa frequentemente se torna mineralizada (tártaro ou cálculo dentário). O material mineralizado contribui para a atrofia e inflamação da mucosa gengival e do estroma de suporte, agindo como um núcleo para o acúmulo adicional de placa. Bactérias residentes na superfície do dente produzem ácidos e enzimas que podem danificar o substrato do esmalte (cavidades) e também destruir o tecido gengival subjacente e o ligamento periodontal (doença periodontal).

O local de início da inflamação destrutiva são as fendas gengivais – formando bolsas onde as bactérias se alojam. Com o tempo, essa inflamação se espalha distalmente ao longo do dente, resultando na adesão gengival epitelial apenas na raiz do dente, profundamente no alvéolo dentário. A progressão da inflamação pode destruir o tecido conjuntivo do ligamento periodontal, resultando no afrouxamento do dente. A infecção pode se espalhar, causando osteomielite alveolar e pulpite, podendo resultar em abcessos apicais e bacteremia. Há dor oral significante, relutância para mastigar e halitose. A doença periodontal é comum em carnívoros e seres humanos. Dietas levemente abrasivas e a escovação dos dentes de carnívoros domésticos, combinadas ao exame dentário regular, são medidas preventivas para carnívoros, assim como para seres humanos.

Neoplasia Dentária

Doenças proliferativas, císticas ou neoplásicas da arcada dentária podem se originar de restos celulares que se formam a partir da lâmina dentária ou do órgão do esmalte (os restos celulares de Malassez). As neoplasias dentárias normalmente surgem nas proximidades dos dentes, tanto profundamente na mandíbula quanto no epitélio superficial. Existe um método relativamente preciso para nomear as neoplasias dentárias, com base no tecido ou célula de origem e na extensão de diferenciação e odontogênese presente no tecido neoplásico. A aparência histológica dessas neoplasias é complexa; patologistas com experiência considerável na diferenciação dessas neoplasias incomuns devem ser consultados quando um diagnóstico preciso é indicado.

Os odontomas são hamartomas que se originam no órgão do esmalte, comumente em filhotes de cães e potros (Fig. 7-19). Eles geralmente apresentam dentina e esmalte facilmente reconhecíveis, assim como ameloblastos, odontoblastos e polpa dentária.

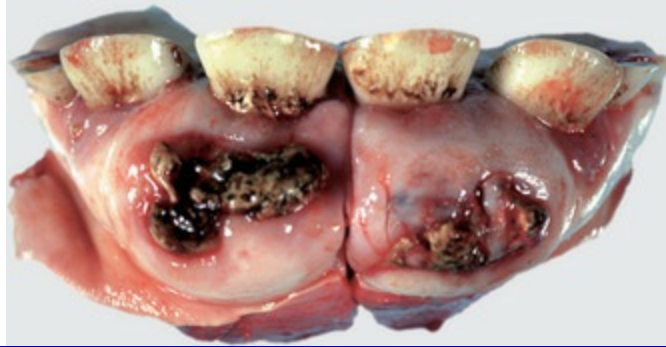



Fig. 7-19 Odontoma, dentes incisivos, bovino.

Esse é um hamartoma (nódulo benigno semelhante a um tumor) do órgão do esmalte, que nesse caso se expandiu bilateralmente nas mandíbulas rostrais. Há ulceração hemorrágica extensa sobre o tumor. O diagnóstico pode ser confirmado por exames radiográfico e histopatológico.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Ameloblastoma é um termo empregado para as neoplasias epiteliais que se originam no órgão do esmalte. Diversos subtipos, distinguidos histologicamente, são o fibroma ameloblástico, odontoma ameloblástico, tumor odontogênico epitelial calcificante, fibroma odontogênico periférico e outras neoplasias dentárias raras. O ameloblastoma aparece ao acaso na arcada dentária, geralmente em cães adultos. Ele é frequentemente osteolítico e, portanto, localmente invasivo. O exame histológico por especialista é normalmente necessário para distinguir o ameloblastoma do épulis acantomatoso (ameloblastoma acantomatoso) e do carcinoma de células escamosas.

Tonsilas

Estrutura e Função

As tonsilas palatinas são estruturas linfoides faríngeas revestidas por epitélio escamoso estratificado. Sua função é incerta, embora possivelmente participem da produção de linfócitos e formação de anticorpos (Cap. 13). Nos carnívoros, elas são encontradas nas criptas ou recessos na face dorsolateral da orofaringe caudal. Nos suínos, são achatadas e reconhecidas como minúsculos poros no epitélio superficial da região caudal do palato mole. Além das tonsilas palatinas, os equinos, ruminantes e suínos apresentam tonsilas linguais.

Portas de Entrada

As tonsilas não apresentam vasos linfáticos aferentes e não funcionam como filtros linfáticos. Portanto, somente ocorrem infecções primárias (ou diretas) ou hematogênicas (tonsilites) (Fig. 7-20), e neoplasias primárias de componentes linfoides (linfoma) (Fig. 7-21) ou epiteliais (carcinoma de células escamosas) (Fig. 7-22). Em muitas viremias de mamíferos, como a pseudorraiva nos suínos, o vírus pode ser isolado da tonsila.

Fig. 7-20 Tonsilite necrosante, tonsilas, cão.

As tonsilas palatinas estão aumentadas e descoradas. A tonsila direita está coberta por uma membrana diftérica e a tonsila esquerda está extensivamente ulcerada. Como não há linfáticos aferentes para as tonsilas, a infecção é primária (por disseminação direta) ou hematogênica.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Fig. 7-21 Linfoma (linfossarcoma), tonsila, cão.

A proliferação de linfócitos malignos aumentou as tonsilas, de forma que agora se projetam além de suas criptas.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Fig. 7-22 Carcinoma de célula escamosa, tonsila, gato.

A tonsila da direita foi substituída por grande neoplasia expansiva. A tonsila da esquerda está normal e permanece em sua cripta.

(Cortesia de Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University.)

Glândulas salivares

As glândulas salivares são encontradas em diferentes regiões da cabeça e pescoço e seu número e localização variam de acordo com a espécie. Elas são formadas a partir do ectoderma oral. Em todas as espécies, as glândulas salivares maiores são a parótida, a mandibular e a sublingual. Os carnívoros também apresentam a glândula zigomática. As glândulas salivares menores incluem as glândulas bucal, labial, lingual, palatina e outras similarmente denominadas em função de sua localização.

Estrutura e Função

A maioria das glândulas salivares é formada por discretos agregados de tecido tubuloalveolar composto. A saliva é uma mistura de secreções serosa e mucosa. A saliva lubrifica a cavidade oral e o esôfago e umidifica a ingesta. A saliva também dissolve os componentes hidrossolúveis do alimento para que as papilas gustativas possam atuar. O muco presente na saliva se liga ao alimento mastigado formando um bolo que é mais facilmente deglutido. O muco salivar também reveste o epitélio da cavidade oral, evitando lesões mecânicas nesse tecido. O fluxo salivar diminui a população bacteriana da cavidade oral. A saliva contém lisozimas que lisam as bactérias. A digestão dos carboidratos inicia-se na cavidade oral como resultado da presença da enzima α-amilase, que transforma o amido em maltose. Nos carnívoros e bovinos, existe pequena quantidade dessa enzima. A saliva também é um tampão efetivo, especialmente nos ruminantes cujos pré-estômagos não apresentam glândulas. Nos carnívoros, a evaporação da saliva é o principal mecanismo de termorregulação.

Porta de Entrada

As glândulas salivares são geralmente acometidas por patógenos de origem sanguínea, penetração direta por objetos estranhos, obstrução dos ductos excretores ou ferimentos ocasionados por mordidas. Em seres humanos, ocorrem infecções advindas dos ductos salivares, mas não há evidência de que isso ocorra em animais domésticos. As porções serosas das glândulas salivares são radiossensíveis.

Resposta à Agressão

A agressão à glândula salivar é acompanhada pela regeneração incompleta, principalmente do epitélio ductular. Frequentemente ocorre atrofia, fibrose e metaplasia escamosa do epitélio secretor, resultando às vezes na obstrução dos

ductos.

Doenças Inflamatórias

Sialoadenite, inflamação de uma glândula salivar, é relativamente rara em medicina veterinária. Embora o diagnóstico de doenças sistêmicas não seja realizado por meio da avaliação da glândula salivar, a raiva e a cinomose canina são duas importantes doenças que causam inflamação da glândula salivar. A saliva é uma via particularmente importante de disseminação do rabdovírus causador da raiva, por meio de mordidas. Há a necrose focal, inflamação de células mononucleares e às vezes inclusões (corpos de Negri) nos núcleos das células ganglionares. Em ratos, o coronavírus conhecido como *vírus da sialodacrioadenite* é o responsável pela inflamação da glândula salivar e de algumas glândulas oculares anexas. Em suínos, *Salmonella typhisuis* causa sialoadenite supurativa na parótida.

As lesões macroscópicas da sialoadenite são sutis e incluem aumento de volume e edema. A sialoadenite pode ser acompanhada por dor à palpação. Ocasionalmente, pode ocorrer formação de abscessos secundários à migração de corpos estranhos (arestas de capim) que são especialmente notados quando localizados na glândula zigomática retrobulbar, onde podem causar protrusão ocular (proptose).

Doenças ou Condições Diversas

As alterações nas glândulas salivares não são comuns nas espécies de animais domésticos. A rânula é uma distensão cística preenchida por saliva do ducto da glândula salivar sublingual ou submaxilar, que ocorre no assoalho da boca ao longo da língua (Fig. 7-23). Assim, é uma condição revestida por epitélio. A causa é geralmente desconhecida, embora em alguns casos seja devido à presença de sialólitos. A mucocele salivar, em contraste, é um pseudocisto não revestido por epitélio, mas preenchido com saliva. A causa dessa lesão também é desconhecida, porém pode ocorrer devido à ruptura traumática do ducto da glândula salivar sublingual, com consequente extravasamento e encapsulação da saliva pelo tecido conjuntivo reativo.

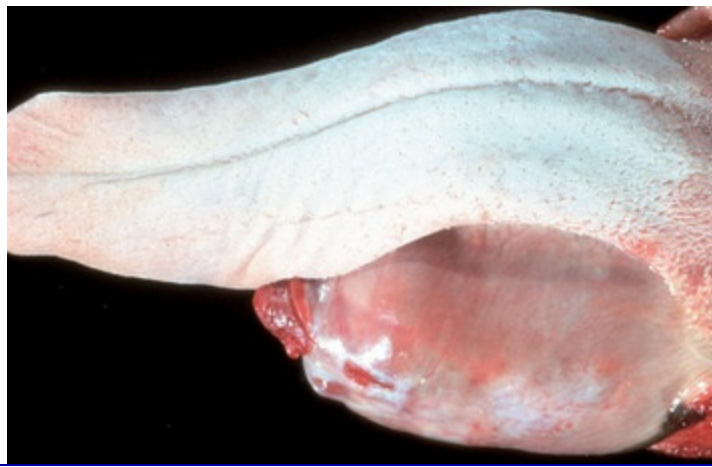



Fig. 7-23 Rânula, ducto salivar mandibular, cão.

Isso é a distensão cística do ducto da glândula salivar mandibular esquerda, ao longo da superfície ventrolateral da língua.

(Cortesia de Dr. P. Stromberg, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Os sialólitos são raros nos animais domésticos. Quando ocorrem, a causa é atribuída à inflamação da glândula salivar, com células ou exsudato inflamatório formando os núcleos para a deposição de mineral (Fig. 7-24). Assim, constituem uma causa da formação da rânula.

Fig. 7-24 Sialolito, cavalo.

Necrose por compressão causada pela grande formação semelhante a uma pedra *(setas)* destruiu a glândula onde ela foi formada.

(Cortesia de Dr. B. Cooper, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Neoplasia

Neoplasias da glândula salivar, tanto benignas quanto malignas, são incomuns, mas

ocorrem em todas as espécies (Fig. 7-25). Elas são compostas de elementos glandulares ou ductais, ou uma combinação de componentes epiteliais e mesenquimais semelhantes às neoplasias mamárias mistas. O infarto da glândula salivar, uma condição com aparência macroscópica semelhante à neoplasia, não é frequente em gatos e raramente acomete os cães. A causa do infarto é desconhecida. A aparência macroscópica de firmeza e inchaço de uma glândula infartada deve ser diferenciada microscopicamente de uma neoplasia (consulte a Figura Web 7-6 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). No infarto da glândula salivar, há focos discretos de necrose parenquimal com hemorragia periférica e células inflamatórias. A regeneração incompleta da glândula do epitélio ductal pode ser confundida com uma neoplasia, a menos que a pessoa ao fazer o diagnóstico esteja familiarizada com a condição anterior.

Fig. 7-25 Carcinoma da glândula salivar, glândula salivar parótida esquerda, gato. Um grande carcinoma proliferativo da glândula salivar substituiu a glândula normal.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Língua

A língua é um órgão muscular revestido por epitélio estratificado e é funcionalmente ligada ao esôfago via epiglote.

Estrutura e Função

A língua é necessária para preensão, mastigação e deglutição do alimento e da água. Dorsalmente, o epitélio que reveste a língua é escamoso estratificado com vários graus de queratinização; entretanto, ventralmente o epitélio não é queratinizado e fixa a língua ao assoalho da cavidade oral por meio do frênulo. As papilas queratinizadas são mais proeminentes nos ruminantes e nos gatos. Existem diversos

tipos de papilas, algumas com lamelas secundárias. As papilas valadas, por exemplo, estão na superfície dorsal da língua próximo à sua base e são estruturas planas completamente circundadas por um sulco. Algumas papilas superficiais macrosópias apresentam botões gustativos. A língua é um órgão altamente vascularizado (utilizada para perda de calor em diversos animais, especialmente carnívoros que não apresentam glândulas sudoríparas) e sensível, contendo uma variedade de glândulas serosas e mucosas, e células sensoriais (botões gustativos). A porção muscular da língua é estriada, com as fibras musculares distribuídas em feixes aleatórios. Uma estrutura semelhante a um cordão, envolto por colágeno denso, estendendo-se longitudinalmente próximo à superfície ventral mediana da língua dos carnívoros, é denominada *lissa.* A língua de suínos e equinos apresenta estrutura semelhante. A lissa parece ser uma estrutura sem função específica. Historicamente, a lissa era removida como medida de "prevenção" contra a raiva. Os corpúsculos de lissa são sinônimos para corpúsculos de Negri, e a raiva costumava ser denominada lissa. Na maioria das espécies, o tecido adiposo é mais abundante na porção caudal da língua.

Anomalias de Desenvolvimento

Doenças congênitas da língua incluem defeitos epiteliais como fissuras, epiteliogênese imperfeita, macroglossia e microglossia, língua bífida e crescimento de pelos na língua (coristoma) (consulte a Figura Web 7-7 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). O defeito glossofaríngeo letal, ou língua de pássaro dos cães, é caracterizado por língua pontuda incapaz de se enrolar ao redor do mamilo para criar a pressão negativa necessária para a amamentação; sem intervenção, o resultado é a inanição. A anquiloglossia ventral, fusão da língua ao assoalho da cavidade oral, foi reportada em cães da raça Pastor da Anatólia. A causa dessas lesões congênitas é desconhecida, mas às vezes elas ocorrem associadas a outros defeitos. Nos casos de outros defeitos congênitos, a ingestão de substâncias teratogênicas pela fêmea durante a gestação é uma possibilidade etiológica, assim como a mutação dos genes T-box.

Doença Sistêmica: Envolvimento Primário da Língua

Os agentes causadores de doença cujo principal alvo seja a língua são relativamente raros. A exceção dessa regra é o *Actinobacillus lignieresii*, um bacilo Gram-negativo habitante normal da cavidade oral. Ele é um invasor oportunista de tecido lingual danificado, principalmente em bovídeos e ocasionalmente em equídeos e pequenos ruminantes. Os granulomas que resultam da infecção contêm actinobacilos localizados centralmente, circundados por estruturas amorfas, eosinofílicas e em

forma de bastão compostas de moléculas de imunoglobulina de plasmócitos da lesão que se dispõem radialmente (Fig. 7-26). Células inflamatórias mononucleares mistas, incluindo as células gigantes multinucleadas de Langhans, geralmente circundam esses focos (fenômeno de Splendore-Hoeppli) e a infecção pode drenar e causar inflamação semelhante em linfonodos mandibulares e retrofaríngeos. A quantidade de tecido fibroso presente depende da duração do processo inflamatório e do edema. A inflamação e a fibrose causam maior firmeza da língua e macroglossia, ou "língua de pau" (Fig. 7-27). Equinos são raramente acometidos por infecções pelo *Actinobacillus lignieresii*, mas a manifestação ocorre na forma de abscessos cutâneos ou nos linfonodos, mastite e ocasional glossite.

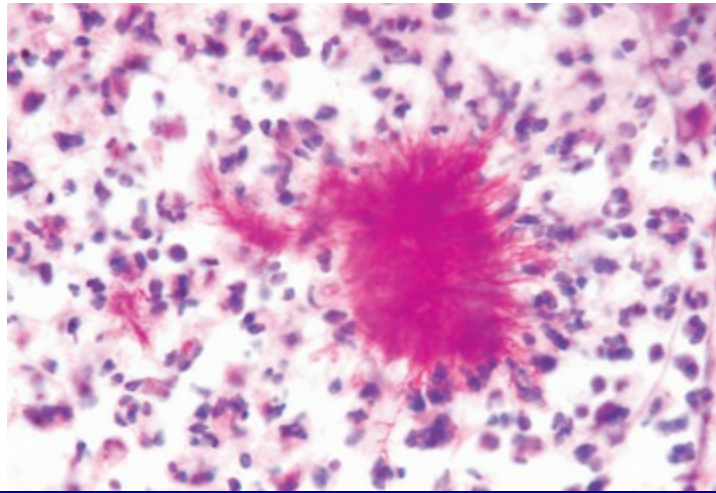



Fig. 7-26 Actinobacilose ("língua de pau"), língua, bovino.

Reação de Splendore-Hoeppli (colônias de bactérias rodeadas por "bastões" radiados de imunoglobulina) está circundada por inflamação supurativa. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Fig. 7-27 Actinobacilose ("língua de pau"), língua, bovino.

A, Superfície dorsal. Lesões inflamatórias proliferativas e ulcerativas crônicas ativas, apresentando neutrófilos misturados a células inflamatórias mononucleares (linfócitos, plasmócitos e macrófagos) e tecido fibroso estão presentes na língua. **B,** Actinobacilose crônica ("língua de pau"). A inflamação crônica resulta na perda de músculos da língua e sua substituição por tecido fibroso durante a cura. Note as bandas brancas de tecido conectivo fibroso *(pontas de seta)* e o foco de inflamação granulomatosa *(seta)*.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee. **B** Cortesia de Dr. R.J. Panciera, School of Veterinary Medicine, Oklahoma State University; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Doença Sistêmica: Envolvimento Secundário da Língua

A candidíase oral é a infecção da membrana mucosa intacta da língua e do esôfago por *Candida albicans* (levedura) (Fig. 7-28). Ela ocorre principalmente nos animais ungulados, mas também tem sido observada nos carnívoros. A candidíase não é uma doença primária, mas geralmente indica uma condição debilitante subjacente, em particular nos animais jovens. Ela ocorre como resultado de antibioticoterapia que eliminou a microbiota normal, concentrações séricas elevadas de glicose consequentes do diabetes melito, dieta rica em açúcares ou terapia endovenosa com glicose. A disponibilidade de ferro é um fator limitante para as bactérias locais, que competem com a levedura pela colonização da mucosa. Estados de imunodeficiência também contribuem para o desenvolvimento da candidíase. Todas essas situações fornecem condição tecidual favorável para a proliferação das leveduras. Raramente pode resultar em infecção sistêmica. Os fatores predisponentes para a infecção sistêmica incluem uso de múltiplos antibióticos, cateter permanente e tubos endotraqueais. Essa infecção se apresenta como uma pseudomembrana de coloração cinza-esverdeada que é facilmente removida da superfície mucosa intacta subjacente (Fig. 7-29).

A

B

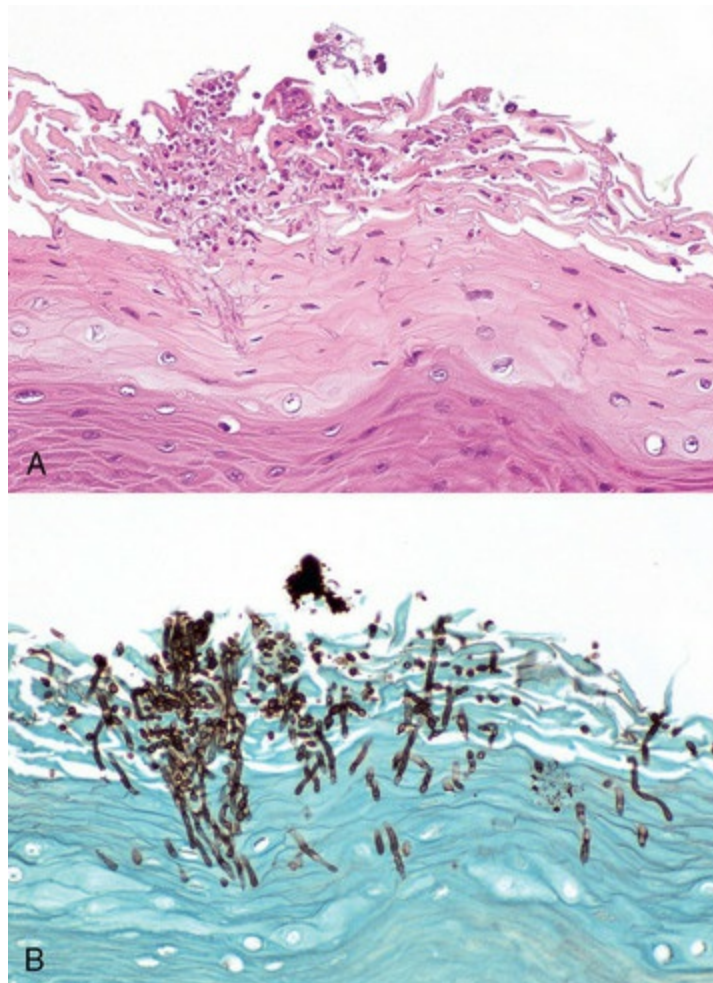



Fig. 7-28 Candidíase (candidíase oral), língua, potro.

A, Hifas de *Candida albicans* estão crescendo no epitélio superficial da língua. Coloração H&E. **B,** Mesmo espécime de **A.** Coloração por prata metenamina de Gomori.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)

Fig. 7-29 Candidíase, língua, potro.

Sobre a superfície dorsal observa-se pseudomembrana de hifas de *Candida*. A extremidade rostral da língua foi removida *(topo)* para demonstrar a mucosa normal abaixo do tapete de fungos.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Frequentemente, as lesões na língua são manifestações de doenças sistêmicas como DVB, febre aftosa, amiloidose sistêmica e uremia (Fig. 7-30; e Fig. 11-27). Estas doenças são discutidas mais detalhadamente em outros capítulos deste livro.

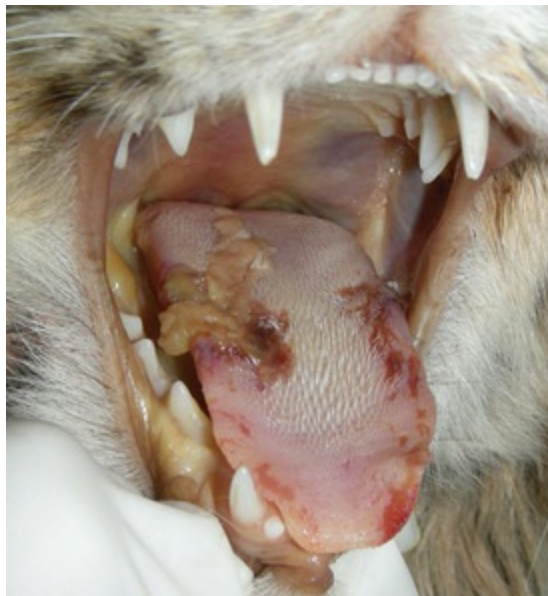



Fig. 7-30 Glossite ulcerativa, uremia (glossite urêmica), língua, gato.

Há extensa ulceração no epitélio mucoso da língua associado à insuficiência renal com elevadas concentrações de ureia e creatinina séricas.

(Cortesia de Drs. R.L. Fredrickson e R.A Doty, Faculdade de Medicina Veterinária, University of Illinois.)

Condições Hiperplásticas e Neoplásticas

A hiperplasia epitelial da borda lateral da língua é comum em leitões neonatos antes da amamentação, quando o epitélio semelhante à franja é arrancado (consulte a Figura Web 7-8 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Neoplasias da língua são raras, mas quando ocorrem são geralmente de origem epitelial. Carcinomas de células escamosas são os mais comuns (Fig. 7-31; e Fig. 6-10), mas papilomas (Fig. 7-32), rabdomiomas, rabdomiossarcomas, fibrossarcomas, melanomas e tumores de células granulares foram relatados em animais domésticos.

Fig. 7-31 Carcinoma de células escamosas, língua (superfície dorsal), cão.

Note a neoplasia proliferativa, ulcerada e hemorrágica crescendo transversalmente à superfície da língua.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Fig. 7-32 Papilomas, língua (superfície ventral), bovino.

Papilomas, frequentemente causados por papilomavírus bovino, estão presentes na superfície ventral da língua. O vírus infecta células epiteliais da mucosa traumatizada e induz a proliferação das células epiteliais.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Parasitas

Parasitas da língua são incomuns, com exceção daqueles que residem nos músculos, como o *Sarcocystis* spp. na maioria das espécies e *Trichinella spiralis* em suínos e ocasionalmente em animais selvagens carnívoros, como ursos polares. *Gongylonema* spp. pode estar presente na mucosa de suínos e ruminantes, e não apresenta importância clínica.

Esôfago

Sob circunstâncias normais, o lúmen do esôfago é um espaço potencial. A parede colapsa quando o esôfago não está transportando ingesta.

Estrutura e Função

O esôfago se estende da extremidade distal da orofaringe, atravessa o mediastino e o hiato diafragmático e termina no estômago. O esôfago é revestido por epitélio estratificado escamoso não queratinizado nos carnívoros e queratinizado nos suínos, equinos e ruminantes. A queratinização é maior nos ruminantes, menor em equinos e mínima nos suínos. As dobras mucosas longitudinais e oblíquas estão presentes em vários graus. Sulcos transversais, semelhantes a espinha de peixe, estão presentes em gatos.

A camada muscular é completamente estriada em ruminantes e cães. Em equinos, o terço distal do esôfago apresenta músculo liso. Os suínos são semelhantes aos equinos, com exceção de que o terço médio do esôfago apresenta uma mistura de

músculo estriado e liso. Nos gatos, gambás e primatas, os dois terços distais do esôfago são compostos por musculatura lisa. O músculo liso é disposto em camadas circulares internas e em camadas longitudinais externas.

As glândulas mucosas mistas estão presentes na camada submucosa nos suínos e cães. Nos suínos, as glândulas são mais abundantes na metade cranial do esôfago, e em cães estão espalhadas por todo o esôfago. As glândulas estão presentes nos gatos, equinos e ruminantes apenas na junção do esôfago com a faringe.

É importante lembrar que, ao contrário do restante do trato gastrointestinal tubular, o esôfago é o único que não apresenta serosa, com exceção da porção abdominal. Isso significa que não há serosa para liberar plasma e fibrina para selar um ferimento de perfuração feito por um corpo estranho ou por uma incisão cirúrgica. Da mesma forma, é provável que as suturas não fechem uma incisão. A combinação dessa característica com as fortes contrações peristálticas que caracterizam esse órgão explica porque cirurgias esofagianas geralmente não são realizadas e são menos bem-sucedidas. Por essas mesmas razões anatômicas, a perfuração esofágica por corpos estranhos não fecha sozinha.

A inervação esofágica vem do nervo vago. A musculatura esofágica lisa contém gânglios mioentéricos. A musculatura estriada é enervada por placas terminais motoras por fibras eferentes do nervo hipoglosso juntamente com neurofibras contribuidoras dos nervos craniais 5, 9 e 10, que controlam a função lingual voluntária.

Portas de Entrada

Materiais que passam pela cavidade oral passam pelo esôfago em direção ao estômago ou rúmen, incluindo substâncias químicas cáusticas. A penetração ou a obstrução por corpos estranhos é a porta de entrada mais comum para o mediastino (Fig. 7-33). Alguns parasitas passam parte ou todo o seu ciclo de vida no esôfago. A perfuração iatrogênica do esôfago é uma sequela comum da passagem de tubos estomacais. O refluxo gástrico é uma porta de entrada adicional para o esôfago.

Fig. 7-33 Corpo estranho com necrose, esôfago, cão.

Um osso de pernil alojado no esôfago desse cão, dorsal à base do coração, causou dilatação esofágica e necrose por compressão da mucosa esofágica.

(Cortesia de Dr. CS Patton, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Tennessee.)

Anomalias de Desenvolvimento

As desordens de motilidade do esôfago são *denominadas acalasia.* Nessa condição, a contratilidade sequencial do esôfago está defeituosa e o esfíncter esofágico inferior falha em funcionar corretamente. A acalasia resulta em dificuldade de deglutição e pode ser responsável pela regurgitação e perda de peso.

A acalasia cricofaríngea é uma desordem congênita, possivelmente neurogênica, do esfíncter esofágico superior (cricofaríngeo). Ela ocorre em cães jovens, de raças pequenas, particularmente Terriers, Cocker spaniels e Poodles miniaturas. A disfagia pós-desmame e a regurgitação após a ingestão de alimentos sólidos são características dessa desordem funcional. Os líquidos são geralmente deglutidos sem alteração. O comportamento de vômito ou engasgo do paciente após a deglutição, em cães em idade apropriada, é um bom indicador dessa condição.

A acalasia canina adquirida é extremamente incomum. Nessa condição, existe frequentemente anormalidade visível da musculatura de deglutição (cricofaríngea). Não parece haver mudança característica na musculatura afetada. A miotomia esofágica do apropriado músculo do esfíncter cricofaríngeo é paliativa para estas condições idiopáticas.

Megaesôfago

Megaesôfago ou ectasia esofágica é uma dilatação do esôfago devido a peristaltismo

insuficiente, ausente, ou descoordenado no esôfago cervical e médio. Ele já foi descrito em cães, gatos, bovinos, *ferrets,* equinos e camelídeos do Novo Mundo. As causas incluem problemas de motilidade relacionados a desordens de inervação ou denervação, obstruções físicas parciais e estenose secundária a doenças inflamatórias da musculatura do esôfago ou persistência do arco aórtico direito. Muitos casos são idiopáticos.

O megaesôfago congênito normalmente se deve ao bloqueio parcial do lúmen esofágico pela persistência do quarto arco aórtico direito. Devido à persistência do arco, um anel vascular se forma ao redor do esôfago e da traqueia impedindo a completa dilatação do esôfago. O anel é formado pela aorta, artéria pulmonar e ducto arterioso. Esse tipo de megaesôfago é a única na qual a obstrução do esôfago, e a consequente dilatação, ocorre cranialmente ao coração devido à localização da obstrução pelo anel vascular (Fig. 7-34; e Fig. 10-64). A persistência do arco aórtico direito é provavelmente hereditário em Pastores alemães, Setters irlandeses e Greyhounds. Todas as outras formas de megaesôfago resultam em dilatação cranial ao estômago.

Fig. 7-34 Megaesôfago devido à persistência do arco aórtico direito, esôfago, cão.
A dilatação esofágica cranial ao coração resulta da falha na regressão do quarto arco aórtico direito durante a vida embrionária (anomalia do anel vascular).

(Cortesia de Dr. C.S. Patton, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Tennessee.)

O megaesôfago congênito também ocorre como forma de denervação idiopática do esôfago, mais notavelmente em Dogue alemão, Setter irlandês, Schnauzer miniatura, Labrador retriever, Fox terrier pelo-de-arame, Shar Pei, Terra-nova, gatos Siameses e em alguns casos de indigestão vagal, em gado. Alguns casos de miastenia grave (ver discussão mais adiante) são congênitos e podem ter origem genética.

O megaesôfago adquirido (acalásia esofágica) é o resultado de uma falha no relaxamento do esfíncter esofágico distal do estômago (cárdia). A obstrução e a consequente dilatação ocorrem craniais ao estômago (Fig. 7-35). Apesar de a aparência macroscópica do megaesôfago adquirido em animais ser semelhante à de

seres humanos, a causa da condição em animais não envolve o esfíncter esofágico distal. As causas são idiopáticas ou secundárias à polimiosite (inflamação do músculo esofágico), miastenia grave (doença congênita ou autoimune direcionada contra os receptores de acetilcolina da junção neuromuscular), hipotireoidismo (o qual pode resultar em atrofia muscular e doença desnervatória), miopatia congênita, envenenamento por chumbo e tálio (via efeito na inervação), neuropatias periféricas, indigestão vagal, esofagites e dilatação gástrica recorrente. O maior risco é observado em cães Pastores alemães, Golden retrievers e Setters irlandeses.

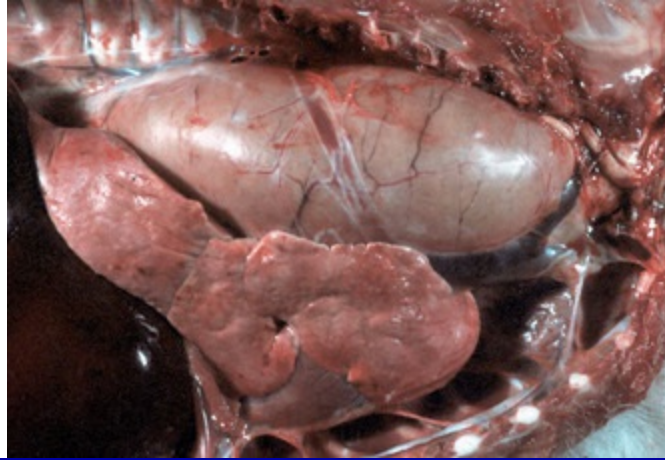



Fig. 7-35 Megaesôfago, esôfago torácico, cão.
Um esôfago torácico notavelmente dilatado, cranial ao diafragma, deslocou o pulmão direito caudoventralmente. Esse tipo de megaesôfago é frequentemente atribuído a uma anormalidade (massa, corpo estranho, distúrbio de inervação) afetando o esfíncter do cárdia.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

O megaesôfago é reconhecido clinicamente pela regurgitação após a ingestão de alimentos sólidos. Dessa forma, o megaesôfago congênito geralmente é reconhecido no desmame. Frequentemente, os animais são magros e podem apresentar pneumonia por aspiração. Radiograficamente, o esôfago se encontra dilatado anteriormente à lesão e retém contraste radiopaco (consulte a Figura Web 7-9 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A dilatação pode variar de difusa a localmente extensiva, dependendo de sua causa. Os alimentos pútridos são, às vezes, encontrados nas porções dilatadas e atônicas do esôfago. Apesar de fibras nervosas degeneradas serem ocasionalmente encontradas no nervo vago, o megaesôfago pode ocorrer sem lesões histológicas detectáveis.

Hérnia do Hiato

A protrusão do esôfago abdominal e da cárdia do estômago através do diafragma na direção da cavidade torácica nesse local é denominada *hérnia hiatal.* Esta inversão

normalmente ocorre no lúmen esofágico e é autorredutora. Às vezes ocorre uma intussuscepção gastroesofágica.

Esofagite Eosinofílica

A esofagite eosinofílica é uma doença emergente em seres humanos; em um único cão, sinais clínicos incluem regurgitação, disfagia e tosse, acompanhadas por mucosa difusamente afetada, friável, hiperêmica e ulcerada, visível por endoscopia. A inflamação é dominada por granulócitos — metade dos quais são eosinófilos. O diagnóstico é realizado pela eliminação de outras causas de esofagite inflamatória. Aproximadamente 70% de seres humanos e o único cão descrito tinham doenças cutâneas alérgicas simultâneas.

Parasitas Esofágicos

Com notáveis exceções, as doenças parasitárias do esôfago geralmente não têm importância clínica. Os parasitas mais comuns do esôfago pertencem ao gênero *Gongylonema* spp. os quais afetam ruminantes, suínos, equinos, primatas e ocasionalmente roedores. Esses nematoides residem na mucosa esofágica e são caracteristicamente delgados, vermelhos e tortuosos. Podem ter 10-15 cm de comprimento e são facilmente observados (Fig. 7-36). Os hospedeiros intermediários são baratas e besouros coprófagos.

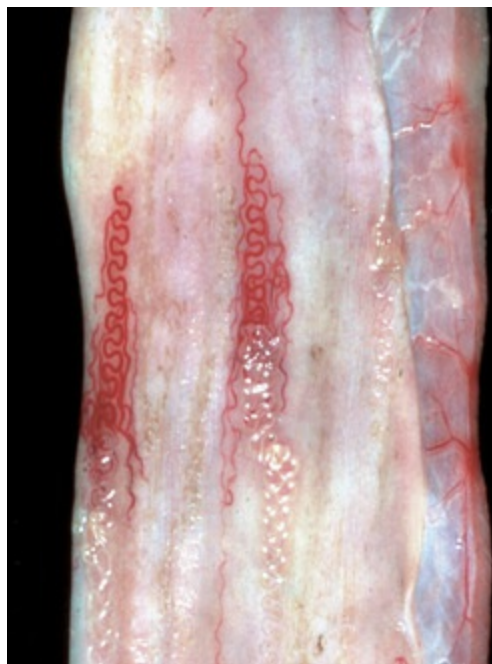



Fig. 7-36 Gongilonemíase, esôfago, bovino.

Os nematoides tortuosos no interior da mucosa são característicos de *Gongylonema*, um nematoide da superfamília Spiruroidea.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

O *Gasterophilus* spp. ocorre nos equídeos. Essas larvas de mosca apresentam um ciclo de vida interessante porque seus ovos são depositados em várias localizações na pele. O calor e a umidade da lambedura ativam as larvas. A larva penetra na mucosa oral, sofre muda e então migra para o esôfago. Elas ocorrem tanto no esôfago distal quanto no estômago, onde se fixam à mucosa por meio de ganchos orais. Eventualmente se desprendem, deixando crateras no local de fixação, e são eliminadas nas fezes.

Hypoderma lineatum é a larva da mosca do berne dos ruminantes. Esses parasitas eventualmente migram para a adventícia do esôfago e posteriormente para o tecido subcutâneo das costas.

Spirocerca lupi de canídeos é provavelmente o mais patogênico dos parasitas esofágicos. Esses nematoides alcançam a submucosa esofágica após migrar do estômago. Eles penetram através da mucosa gástrica para chegar à adventícia de artérias e então migram pela adventícia para a aorta abdominal e aboralmente para a aorta caudal onde formam um granuloma na adventícia. Dali, migram para a submucosa esofágica adjacente. Uma passagem se forma entre o lúmen esofágico e o granuloma contendo o parasita, permitindo a liberação de ovos no lúmen do sistema digestório e, eventualmente, nas fezes. Sequelas clínicas da infecção incluem disfagia, aneurismas aórticos, hemotórax e raramente fibrossarcomas ou osteossarcomas esofágicos (Fig. 7-37). Ocasionalmente, granulomas aórticos crônicos se estendem para os corpos vertebrais torácicos adjacentes de canídeos cronicamente afetados, causando espondilose deformante adjacente aos granulomas aórticos. As infestações por *Spirocerca lupi* ocorrem em climas quentes. Os hospedeiros intermediários são besouros coprófagos, e os hospedeiros paratênicos são galinhas, répteis e roedores.

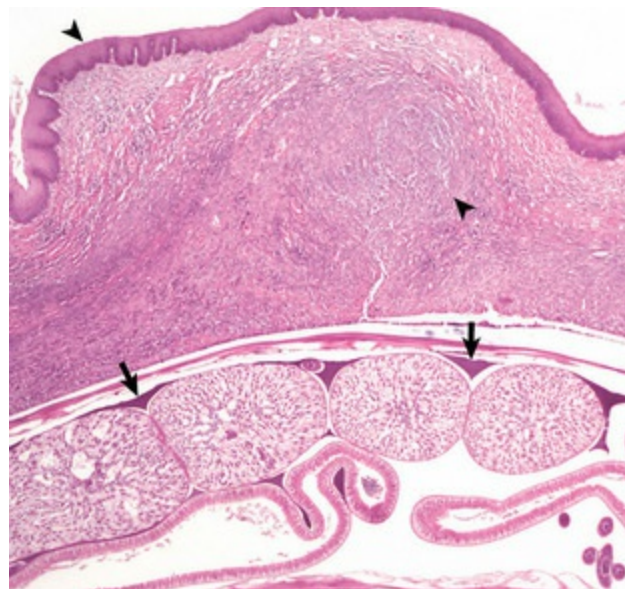



Fig. 7-37 Fibrossarcoma, esôfago, cão.

Spirocerca lupi (corte longitudinal) *(setas)* está presente na submucosa esofágica profundamente ao

fibrossarcoma, o qual o parasita induziu *(pontas de seta)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Lesões e Condições Esofágicas Diversas

A hipertrofia muscular idiopática do esôfago distal é uma lesão característica em cavalos e suínos que pode ser bastante espetacular à necropsia (Fig. 7-38), mas geralmente não possui significância clínica. A musculatura esofágica pode estar vários centímetros espessada, e a lesão pode se estender ao longo de todo o quarto distal do esôfago. Raramente, esta condição é importante nos quadros de impactação esofágica. Da mesma maneira, a dilatação das glândulas esofágicas presentes em todo o esôfago de cães idosos pode ser uma lesão macroscópica espetacular de nenhuma consequência clínica. Assim, é importante avaliar cuidadosamente essas lesões durante a necropsia ou durante a visualização por fibra ótica no animal vivo para determinar se o que parecem erosões e úlceras são apenas elevações de mucosa causadas por glândulas preenchidas por muco. Devido ao fato de as lesões serem subepiteliais, a mucosa sobrejacente é lisa e brilhante. As glândulas esofágicas dilatadas variam em número e localização, mas geralmente medem poucos milímetros de diâmetro (Fig. 7-39). Elas são mais numerosas no esôfago distal.

Fig. 7-38 Hipertrofia muscular, esôfago distal, equino.

Cortes longitudinal *(esquerda)* e transverso *(direita)* do esôfago demonstram o marcado aumento da espessura da musculatura lisa na camada muscular do esôfago distal.

(Cortesia de Dr. C.S. Patton, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Tennessee.)

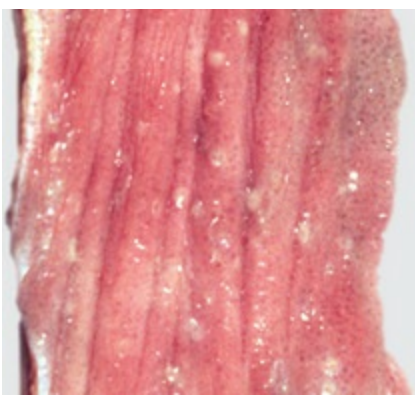



Fig. 7-39 Glândulas esofágicas císticas, esôfago distal, cão.
Múltiplos cistos esbranquiçados de mucosa estão presentes nas glândulas esofágicas da mucosa e submucosa. Esses cistos são comuns e achados de pouco significado em cães idosos.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

As erosões e úlceras esofágicas são relativamente comuns e possuem uma variedade de causas. Uma das causas mais comuns das erosões e úlceras esofágicas é o refluxo de ácido estomacal. Esse refluxo de ácidos gástricos causa uma queimadura química do esôfago distal ou aboral e é comumente denominada *esofagite por refluxo ácido* (Fig. 7-40) ou, clinicamente, azia em seres humanos. Outras causas de úlceras esofágicas incluem o uso inapropriado de tubos estomacais, os quais causam erosão linear nas cristas das dobras longitudinais da mucosa esofágica (Fig. 7-41), corpos estranhos como ossos em cães, e doenças infecciosas, como DVB (Fig. 7-42), a qual causa lesão de mucosa também em outros locais.

Fig. 7-40 Esofagite por refluxo ácido, esôfago, equino.
As linhas vermelho-escuras na superfície do esôfago são áreas de perda epitelial secundárias ao refluxo gástrico ácido. As linhas brancas e áreas verticalmente lineares na superfície do esôfago são áreas de epitélio não afetado da mucosa e provavelmente hiperplásico. Como se poderia esperar, as erosões são mais graves na mucosa esofágica adjacente a cárdia e se estendem proximalmente. Essa

distribuição é diagnóstica de esofagite por refluxo ácido.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Fig. 7-41 Ulceração esofágica induzida por trauma, esôfago, equino.

As úlceras lineares vermelhas são resultantes de abrasões decorrentes do uso inadequado de tubo gástrico, tanto por tubo de diâmetro muito grande quanto pela colocação muito vigorosa ou pela utilização de tubo com ponta muito grosseira.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Fig. 7-42 Esofagite ulcerativa, diarreia viral bovina (DVB), esôfago, bovino.

Note as múltiplas úlceras na mucosa esofágica, de tamanho (faixa de milímetros) e formato variados, causados pelo pestivírus da DVB.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A leucoplasia do esôfago e estômago é caracterizada por discretas elevações planas e esbranquiçadas da mucosa (placas epiteliais), de nenhuma significância clínica e de causa desconhecida. Elas são algumas vezes confundidas com lesões causadas por candidíase ou neoplasia. Diferentemente das lesões por candidíase, elas não são removidas facilmente, e sua regularidade, número e localização as distingue de neoplasia. Histologicamente, o estrato basal e as camadas de células espinhosas são notavelmente espessados, e as células de superfície apresentam núcleos picnóticos e alguma paraqueratose. Em seres humanos, cerca de 5% dessas lesões se tornam cancerosas. Elas são encontradas na cavidade oral e esôfago de seres humanos, e acredita-se que estão relacionadas à irritação crônica mais frequentemente associada ao tabagismo ou mastigação de tabaco. O consumo de álcool e o uso de amálgamas dentários restauradores também podem predispor à leucoplasia.

Asfixia

A *asfixia* é um termo clínico que se refere à obstrução esofágica subsequente à estenose ou obstrução. A asfixia ocorre mais frequentemente nas localizações anatômicas onde o esôfago não pode se expandir completamente. Essas localizações são dorsal à laringe, cranial à primeira costela na entrada torácica, base do coração e hiato diafragmático. A asfixia ocorre mais frequentemente como resultado da ingestão de corpos estranhos grandes como batatas, maçãs, ossos (Fig. 7-43), espigas de milho (Fig. 7-44) ou medicamentos, como cápsulas ou tabletes grandes preenchidos por gelatina (bolo seco). Se esses corpos forem alojados contra o epitélio por mais de dois dias, a interação frequentemente resultará em necrose circunferencial por pressão da mucosa esofágica (Fig. 7-45), a qual forma estenose na cicatrização. Estas estenoses podem então causar regurgitação reflexa após a ingestão de alimentos, com possível inanição ou pneumonia por aspiração.

Fig. 7-43 Úlceras e perfuração, corpo estranho, esôfago, cão.

O esôfago foi perfurado por um osso de galinha ingerido. Note que a extremidade do osso oposta ao local da perfuração causou úlcera profunda *(seta)*. Existem também várias úlceras crônicas caudais à perfuração, presumivelmente devido à abrasão por outros ossos à medida que se moviam pelo esôfago.

(Cortesia de Dr. CS Patton, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Tennessee.)

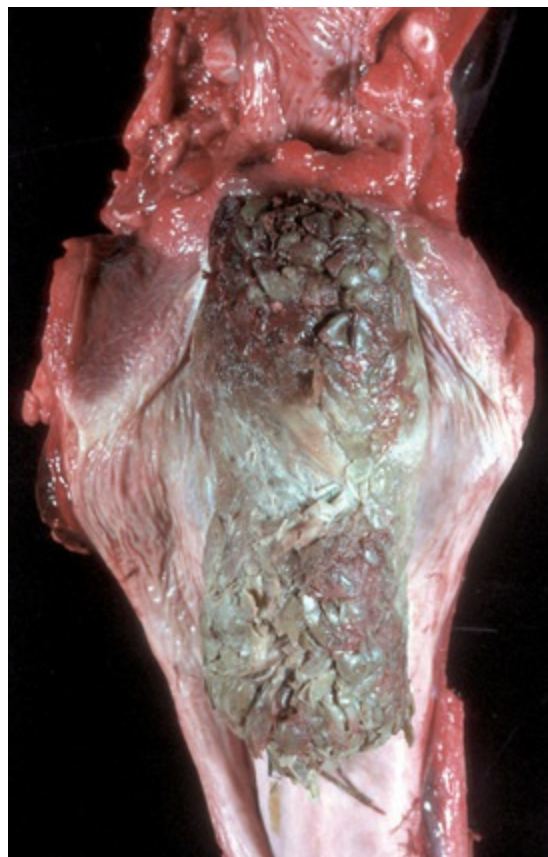



Fig. 7-44 Corpo estranho (asfixia), esôfago, bovino.

Uma espiga de milho está alojada no esôfago subjacente à laringe.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

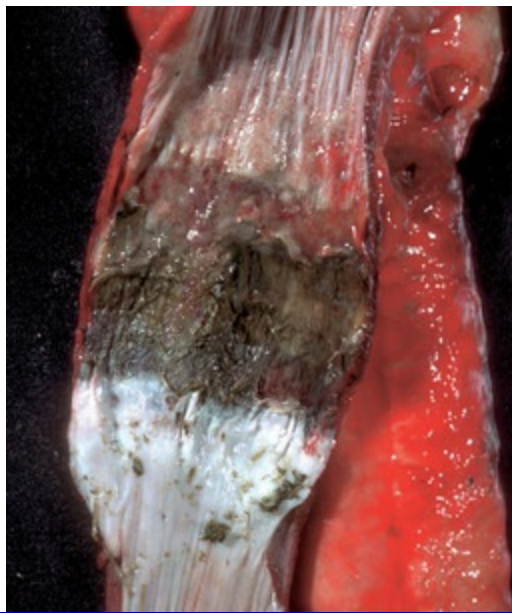



Fig. 7-45 Corpo estranho (asfixia), esôfago, equino.

Necrose por compressão da mucosa esofágica proximal, adjacente à laringe, ocorreu secundariamente à presença de um corpo estranho (palha compactada). Como regra geral, a necrose por compressão geralmente ocorre se o corpo estranho permanece no local, contra o epitélio da mucosa, por mais de 2 dias.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Em equinos mais velhos, o desgaste dentário inadequado ocasiona a mastigação incompleta dos alimentos, resultando em impactação no esôfago. Lesões neoplásicas ou inflamatórias do esôfago ou tecido periesofágico também causam obstrução. A persistência do arco aórtico direito já foi discutida como causa de estenose esofágica e megaesôfago.

Neoplasia

As neoplasias do esôfago são raras. O consumo de samambaia *(Pteridium aquilinum)*, às vezes em associação com vírus papiloma, já foi associado a carcinomas de células escamosas em bovídeos. Os sinais clínicos são semelhantes àqueles de outras causas de bloqueio esofágico e incluem disfagia, regurgitação, perda de peso e dilatação do esôfago proximal à massa neoplásica. Os tumores de esôfago são ocasionalmente palpáveis, mas são mais frequentemente intraluminais do que murais. Os tumores epiteliais incluem papilomas (Fig. 7-46) e carcinomas de células escamosas. Os últimos possuem grande potencial metastático. Tumores de musculatura lisa do esôfago, tanto benignos quanto malignos, também são raros, mas podem resultar em sinais clínicos semelhantes (Fig. 7-47). Os fibrossarcomas esofágicos de cães frequentemente se desenvolvem em áreas com infestação por *Spirocerca lupi.* O linfoma esofágico ocorre esporadicamente na maioria das espécies (Fig. 7-48).

Fig. 7-46 Papilomatose, papilomavírus bovino, esôfago, touro.

Múltiplos papilomas, característicos dessa doença induzida por vírus, ocorrem em consequência de traumatismo na mucosa esofágica e na infecção das células epiteliais. Papilomas orais podem estar concomitantemente presentes.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Fig. 7-47 Leiomioma, esôfago, cão.

Massa neoplásica consistindo em proliferação de células musculares lisas da submucosa está saliente no lúmen distal do esôfago, causando obstrução.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

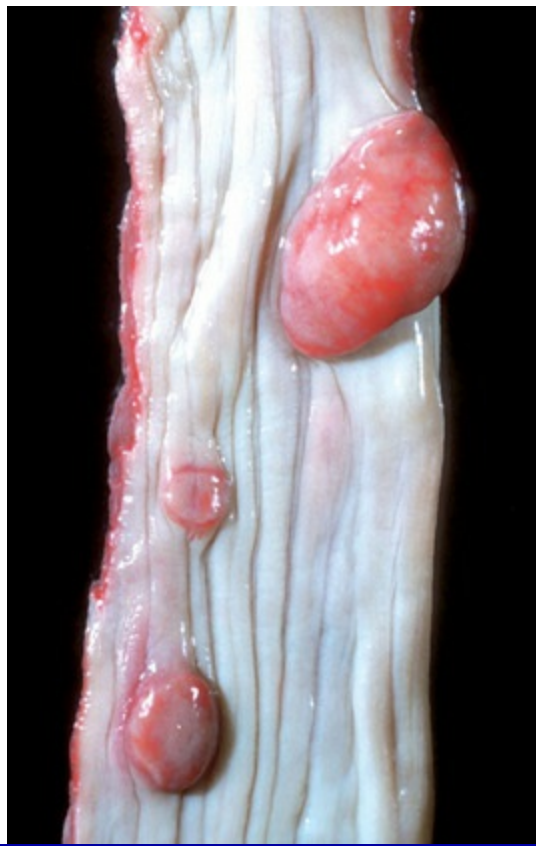



Fig. 7-48 Linfoma (linfossarcoma), esôfago, cão.

Massas neoplásicas de linfócitos malignos em proliferação na submucosa estão salientes no lúmen esofágico, causando obstrução parcial. Note que o epitélio da mucosa está intacto (liso e brilhante).

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Rúmen, retículo e omaso

Os três compartimentos do proventrículo (estômago anterior) dos ruminantes são o retículo, o rúmen e o omaso. O proventrículo é subdividido por pregas e compartimentos. A motilidade normal dos pré-estômagos, portanto, sua inervação, é crítica na manutenção da homeostase digestiva. Os compartimentos são aglandulares. A microbiota residente é responsável pela digestão e fermentação da celulose. Em geral, o rúmen é uma grande câmara de fermentação onde os micro-organismos quebram os alimentos, através de ações mecânicas e químicas, em ácidos graxos de cadeia curta, os quais são diretamente absorvidos para o sangue ao longo do revestimento epitelial. Estes ácidos graxos fornecem mais da metade da energia dos nutrientes absorvidos pelo trato alimentar. O retículo e o omaso atuam mecanicamente para promover a redução da ingesta a pequenas partículas.

Estrutura e Função

O rúmen possui pequenas papilas que variam, devido à dieta, em até 1,5 cm de comprimento. Seu comprimento, formato e grau de queratinização são afetados pela

dieta, e são mais longos com dietas ricas em fibras e mais curtos com mais concentrados na ração. Estas alterações são mais óbvias no compartimento ventral – o saco ventral ruminal. O retículo possui aparência de favos de mel, e o omaso consiste em uma série de lâminas longitudinais, cerca de 100, semelhantes às páginas de um livro. A mucosa estratificada escamosa não glandular do retículo, rúmen e omaso podem apresentar inflamação aguda quando o pH do conteúdo é ácido e o meio alterado permite o supercrescimento de bactérias e fungos.

O revestimento epitelial do proventrículo funciona como uma barreira protetora para os compartimentos, para o metabolismo da ingestão e para a absorção de ácidos graxos voláteis. Como o orifício retículo-omasal é mais dorsal do que o assoalho dos compartimentos, o retículo pode aprisionar corpos estranhos, especialmente aqueles densamente metálicos. Estes podem irritar ou penetrar à mucosa ("reticulite traumática"). Problemas com a motilidade e desequilíbrios da microbiota ruminal são as anormalidades funcionais mais frequentes do proventrículo. Frequentemente, as mudanças na microbiota são precipitadas por uma mudança no substrato ingerido, promovendo o crescimento de organismos particulares. Essas mudanças alteram o pH ruminal e, portanto, afetam a integridade do revestimento da mucosa dos compartimentos do proventrículo ou causam produção excessiva de gás, resultando em distensão ruminal.

Partes do compartimento um (C1) e do C2 e C3 do proventrículo de camelídeos são revestidas por epitélio glandular mucinoso. As concreções da ingestão são encontradas algumas vezes no interior dos sáculos que contêm as glândulas. Os sáculos também são os locais de armazenamento de água e de outros solutos. As porções não glandulares de C1 e C2 são revestidas por epitélio escamoso estratificado não queratinizado sem papilas. O proventrículo de camelídios do Novo Mundo se contrai de duas a três vezes mais do que outros ruminantes (e na ordem reversa) e em cada ciclo as saculações se esvaziam e são novamente preenchidas. Isso resulta em alta eficiência digestiva ao longo das saculações.

Timpanismo (Timpania Ruminal)

A timpania ruminal ou timpanismo é, por definição, uma superdistensão do rúmen e retículo por gases produzidos durante a fermentação. A mortalidade de animais afetados é de aproximadamente 50%. A predisposição hereditária para o timpanismo pode existir no gado devido a casos relatados de timpanismo em gêmeos monozigóticos. O timpanismo pode ser dividido em timpanismo primário e secundário.

A timpania primária também é conhecida como *timpanismo em pastagem de*

leguminosas, timpanismo dietético ou *timpanismo espumoso.* Geralmente ocorre cerca de três dias após o animal ter iniciado uma nova dieta. Certas leguminosas, como alfafa, trevo ladino e concentrados de grãos, promovem a formação de espuma estável. Os ácidos não voláteis de leguminosas e a fermentação ruminal reduzem o pH ruminal para 5-6, o qual é ótimo para a formação do timpanismo. A espuma misturada ao conteúdo ruminal bloqueia fisicamente o cárdia, impedindo a eructação e levando à distensão do rúmen pelos gases da fermentação. Os sinais clínicos incluem distensão da fossa paralombar esquerda, abdome distendido (Fig. 1-27), frequências cardíaca e respiratória elevadas, e, mais tardiamente na doença, redução dos movimentos ruminais. Quando ocorre a morte, esta é atribuível à distensão do abdome, que comprime o diafragma, movendo-o cranialmente (proximalmente), com redução no tamanho da cavidade pleural e problemas respiratórios. Também há aumento na pressão intra-abdominal e na intratorácica, resultando na diminuição do retorno venoso para o coração e, finalmente, na congestão cranial generalizada para a entrada torácica.

As lesões do timpanismo primário são frequentemente difíceis de detectar se houver um intervalo entre a morte e o exame após a morte, pois a espuma pode desaparecer. Contrariamente, a fermentação pode ocorrer após a morte em um animal sem timpanismo, resultando em produção abundante de gás. O indicador *post mortem* mais confiável de timpanismo antes da morte é a nítida linha de demarcação mais evidente na mucosa entre o esôfago distal pálido e sem sangue para a entrada torácica e o esôfago proximal congesto cranialmente (proximalmente) a ela. Às vezes, essa linha pode se formar mesmo após a morte, antes da coagulação do sangue. Essa divisão é conhecida como uma *linha do timpanismo* (Fig. 7-49).

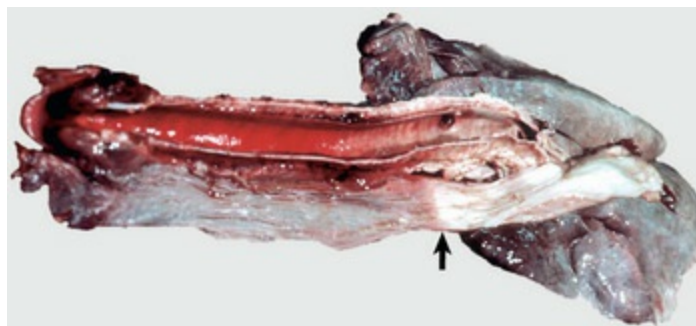



Fig. 7-49 Linha de timpanismo, esôfago e traqueia na abertura torácica, bovino.

Existe uma nítida demarcação entre a mucosa caudal (pálida) e a cranial (congesta) do esôfago *(seta)*. Essa demarcação é causada pelo comprometimento do retorno venoso, resultado de rúmen bastante distendido deslocando o diafragma cranialmente e causando aumento da pressão intratorácica, desse modo impedindo o fluxo de sangue venoso para o tórax. Nesta ilustração, demarcação semelhante pode ser vista na mucosa da traqueia. Os tecidos subcutâneos do pescoço e da cabeça também estão congestos.

(Cortesia de Department of Veterinary Pathology, Cornell University.)

A timpania secundária é causada por obstrução ou estenose física ou funcional do esôfago, resultando em falha na eructação. Exemplos de causas físicas são o papiloma esofágico, linfoma, corpos esofágicos estranhos e linfonodos mesentéricos ou traqueobrônquicos aumentados, geralmente por linfoma ou tuberculose. A indigestão vagal ou outras disfunções de inervação são exemplos de disfunções funcionais.

É questionável se camelídeos do Novo Mundo sofrem de timpania.

Corpos Estranhos

Os corpos estranhos podem se acumular ou se alojar no rúmen. Eles incluem tricobezoares (bolas de pelos) e fitobezoares (bolas de planta). Os tricobezoares são, algumas vezes, uma sequela do hábito de bezerros, alimentados no balde, de sugarem a pele uns nos outros para satisfazer seus instintos de amamentação. Os tricobezoares podem se formar no útero devido ao pelo circulante no líquido amniótico e que pode ser engolido pelo feto. Os fitobezoares resultam de um excesso de fibras indigeríveis.

A ingestão de pregos e fios de arame, comum em locais onde os fardos de feno e palha são agrupados utilizando arame, pode levar à perfuração da parede do retículo com resultante reticulite, peritonite ou até mesmo pericardite (reticulopericardite, reticuloperitonite traumática) (Fig. 7-50). Frequentemente, em áreas dos Estados Unidos onde ruminantes estão sob alto risco de reticulopericardite ou reticuloperitonite traumática devido às práticas de criação, são colocados ímãs no rúmen para evitar que arames ou pregos ingeridos possam penetrar na mucosa do retículo. Ocasionalmente, os ruminantes ingerem placas de baterias e sofrem de envenenamento por chumbo.

Fig. 7-50 Reticulite traumática, retículo, bovino.

Vários fios de arame ingeridos perfuraram a parede do retículo *(seta)* e se alojaram na camada muscular. Cada fio de arame é circundado por um trato sinuoso que drena para a superfície do retículo. Uma úlcera crônica se formou ao redor de cada área penetrada pelos fios de arame.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Doenças Inflamatórias

A inflamação do rúmen, ruminite, é geralmente considerada sinônimo de acidose láctica. A acidose láctica é sinônimo de sobrecarga de grãos, sobrecarga ruminal, superingestão de carboidratos e ruminite química. Todos os ruminantes são suscetíveis. A fisiopatologia da acidose láctica normalmente envolve mudança brusca da dieta para alimentos de fácil fermentação ou a mudança na quantidade de alimento consumido. A última situação ocorre com maior frequência durante a mudança de clima, especialmente em bovinos estabulados, quando uma repentina tempestade fria estimula a ingestão de alimento em animais que previamente haviam perdido o apetite devido às elevadas temperatura e umidade ambientais.

A microbiota ruminal é geralmente rica em bactéria Gram- negativa capaz de degradar celulose necessária para a digestão do feno. A mudança brusca para uma dieta rica em carboidrato altamente fermentável promove o crescimento de bactérias Gram-positivas, *Streptococcus bovis* e *Lactobacillus* spp. O ácido láctico produzido pela fermentação dos carboidratos ingeridos reduz o pH ruminal para menos de 5 (normal = 5,5-7,5). Esse pH ácido elimina a microbiota ruminal normal e lesiona a mucosa ruminal. Concentrações elevadas de ácidos graxos dissociados levam à atonia ruminal. Quando ocorre a morte, esta se deve à desidratação secundária ao aumento do efeito osmótico dos solutos ruminais (ácidos orgânicos), levando ao movimento de fluidos pela mucosa ruminal danificada em direção ao rúmen, à acidose (proveniente da absorção de lactato do rúmen) e ao colapso circulatório. A mortalidade entre animais com acidose láctica varia de 25% a 90% e geralmente ocorre em 24 horas.

Durante a necropsia, os conteúdos ruminal e intestinal são aquosos e ácidos. Frequentemente é encontrada abundância de grãos no rúmen. A mucosa das papilas ruminais se encontra marrom e friável, e se desprende facilmente, especialmente do saco ruminal ventral. Deve-se ter cuidado ao interpretar estes últimos achados como sendo uma lesão, pois a mucosa ruminal frequentemente se desprende com facilidade em animais que estão mortos em ambiente de elevada temperatura, mesmo que por algumas poucas horas. Degeneração hidrópica e necrose de coagulação do epitélio ruminal, seguida de influxo de neutrófilos, são achados microscópicos comuns. Animais que sobrevivem à acidose láctica desenvolvem cicatrizes radiadas, visíveis por sua cor ser diferente da mucosa circundante não afetada. As cicatrizes são pálidas; a mucosa não afetada pode ser de cor marrom-claro ou escuro, chegando a ser negra, dependendo da dieta original.

Camelídeos do Novo Mundo parecem ser mais sensíveis a dietas com alta concentração de carboidratos do que os ruminantes. Como seus compartimentos não têm papilas, a ulceração disseminada da mucosa escamosa ocorre em casos de

acidose láctica. Camelídeos do Novo Mundo retêm alimentos em seu estômago por mais tempo que os ruminantes, possivelmente aumentando a fermentação e a produção de ácido. Eles dependem do esvaziamento de fluidos para preservar o meio. Alimentos de alta energia podem impedir a mobilidade rapidamente, promovendo uma queda no pH.

A ruminite bacteriana geralmente ocorre secundária à acidose láctica ou lesão mecânica à mucosa ruminal. As bactérias que colonizam a parede ruminal lesionada podem ser transportadas para a circulação portal e para o fígado, resultando em abscessos hepáticos múltiplos. A *Arcanobacterium (Actinomyces) pyogenes* é uma causa comum de abscessos bacterianos no fígado. O *Fusobacterium necrophorum,* também transportado do rúmen para o fígado, resulta em necrobacilose, a qual produz lesões hepáticas distintas.

Infecções micóticas do rúmen também ocorrem devido ao dano à mucosa ruminal, causado por acidose láctica e lesão mecânica ruminal. A ruminite micótica também resulta da administração de antibióticos, usualmente em bezerros, mas também em bovinos adultos, que reduzem a quantidade da flora normal e permitem a proliferação de fungos. Nos casos de ruminite micótica, as lesões são geralmente circulares e bem delineadas, decorrentes principalmente do infarto ocasionado pela trombose secundária à vasculite fúngica (Fig. 7-51). Fungos patogênicos incluem *Aspergillus, Mucor, Rhizopus, Absidia* e *Mortierella* spp. Esses fungos podem se disseminar de forma hematogênica para a placenta e causar placentite micótica, a qual leva ao abortamento.

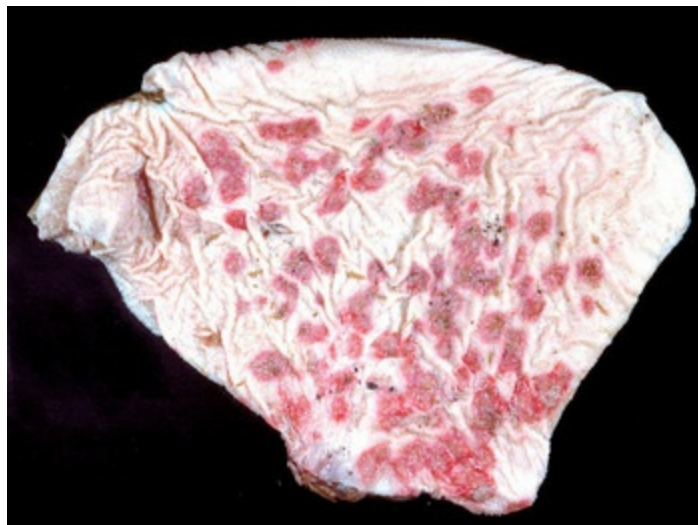



Fig. 7-51 Ruminite micótica, rúmen, bezerro.

Note os inúmeros focos de necrose e hemorragia (infartos) bem demarcados na mucosa ruminal, que podem ser causados por fungos angioinvasivos como *Aspergillus, Mucor, Rhizopus, Absidia,* e *Mortierella* spp. Esse tipo de infecção micótica é normalmente precedido por ruminite química (ácido láctico) (superalimentação).

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A *candidíase ruminal* ocorre como achado incidental durante a necropsia. Geralmente existe condição debilitante subjacente, terapia com glicose, sobrecarga de substitutos do leite (rúmen azedo), ou eliminação da microbiota ruminal residente induzida por antibióticos. A candidíase ruminal é raramente diagnosticada em animal vivo.

Doenças ou Condições Diversas

As papilas ruminais variam em comprimento, tornando-se mais longas com dieta rica em fibras (Fig. 7-52). Tais dietas também podem fazer com que a papila tome a forma de língua ou folha. Animais que consomem dietas com menos de 10% de fibras podem desenvolver paraqueratose ruminal. Esses rúmens apresentam papilas endurecidas, marrons e frequentemente agregadas. Essa lesão apresenta pouca ou nenhuma consequência clínica.

Fig. 7-52 Paraqueratose, rúmen-retículo, bezerro.

Uma dieta que era quase desprovida de fibra resultou em atrofia e paraqueratose das papilas ruminais. As papilas normais possuem o formato de folhas, mas algumas dessas papilas se tornaram digitiformes, em forma de couve-flor, ou agregadas. O epitélio paraqueratótico foi corado de marrom a negro por componentes da dieta devido à ausência de abrasão na trituração do alimento. Essas lesões são mais marcadas no assoalho ventral do saco ventral do rúmen.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Os papilomas ruminais são induzidos pelo vírus papiloma em alguns casos, mas, em alguns países, a samambaia foi implicada como um cofator dessas neoplasias ruminais nos proventrículos (Fig. 7-53).

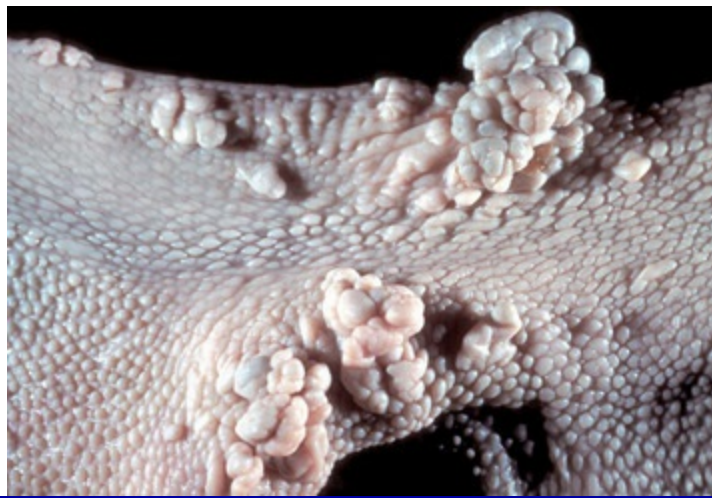



Fig. 7-53 Papilomas, rúmen, bovino.
Papilomas escamosos de superfície lisa estão presentes na parede dorsal.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A indigestão vagal resulta em alteração funcional do escoamento do proventrículo. O dano ao nervo vago pode ocorrer em qualquer local ao longo de sua extensão, e pode resultar em estenose pilórica funcional e dilatação omasal. Entre as causas da indigestão vagal incluem danos ao nervo vago devido à reticuloperitonite traumática, abscessos hepáticos com peritonite secundária, vólvulo abomasal e broncopneumonia. A obstrução mecânica do esvaziamento dos compartimentos do proventrículo ou do abomaso pode ser decorrente de linfoma ou papilomas, ou da obstrução devido à ingestão de corpos estranhos e indigeríveis. Algumas vezes, a dieta e o nanismo são associados à indigestão vagal. Muitos casos são idiopáticos. Os sinais clínicos incluem distensão ruminorreticular. A presença de distensão abomasal depende da localização exata do dano ao nervo vago. A indigestão vagal é dividida nos quatro tipos a seguir, com base na localização anatômica da obstrução funcional.

- O tipo I usualmente se deve a lesões inflamatórias ao redor do nervo vago, em qualquer local, levando à falha da eructação e consequente timpanismo.
- O tipo II é a condição funcional ou anatômica que resulta na falha do transporte omasal para o abomaso. As causas usuais são adesões e abscessos na parede medial do retículo, associado ou secundário a reticuloperitonite traumática. O linfoma abomasal e a obstrução física do canal omasal (p. ex., neoplasia ou placenta ingerida) também podem ser causas.
- O tipo III é causado por impactação física do abomaso pelas fibras e, portanto, tem origem na dieta. Os deslocamentos do abomaso e o vólvulo também são causas potenciais.
- O tipo IV está relacionado à gestação, talvez como resultado da mudança de

posição do abomaso secundária ao útero em expansão, causando compressão dos ramos abdominais do nervo vago.

Parasitismo Ruminal

A paranfistomíase é a infestação do proventrículo de ruminantes por trematódeos em regiões de latitudes quentes ao redor do mundo. Esses trematódeos pertencem aos gêneros *Paramphistomum, Calicophoron* e *Cotylophoron*. Eles são semelhantes à papila ruminal em tamanho e aparência (Fig. 7-54). Apesar de a presença de parasitas adultos nos compartimentos gástricos geralmente não apresentar significância clínica, grandes infestações de larvas no intestino delgado proximal, antes da migração para o rúmen e retículo, podem causar hipoproteinemia, anemia e morte. As larvas penetram profundamente na parede do intestino delgado e algumas vezes a atravessam, podendo ser encontradas na cavidade peritonial. O hospedeiro intermediário é um caramujo. As cercárias encistam-se na vegetação aquática e são ingeridas pelo ruminante.

Fig. 7-54 Paranfistomíase, rúmen, bovino.

As estruturas cônicas róseas localizadas no centro da ilustração são paranfistomídeos (trematódeos do rúmen). Eles são considerados inócuos, mas número elevado de vermes imaturos no duodeno pode causar grave duodenite catarral. Note as papilas ruminais com formato normal de folha, indicativas de dieta rica em fibras.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Estômago e abomaso

Apesar de existirem algumas diferenças, os estômagos de animais com estômago simples e o abomaso de ruminantes (terceiro compartimento dos camelídeos do Novo Mundo) são muito similares em estrutura e função. A região fúndica e a do corpo formam a porção cranial revestida por inúmeras dobras espirais e produz ácido e pepsina. A porção aboral, a região pilórica, é revestida por epitélio com glândulas secretoras de muco e células G que produzem gastrina. Os estômagos apresentam microbiota nativa. A maioria desses micro-organismos não pode ser cultivada pelos métodos tradicionais. O C3 de camelídeos do Novo Mundo é mais tubular que o abomaso, com mais motilidade semelhante ao peristaltismo do que mista. Os primeiros dois terços do C3 são fermentativos, com pH próximo de 6,5. Na flexura caudal, a mucosa se espessa de 7 para 10 mm e o pH é de aproximadamente 2,0. A porção final ao redor do toro pilórico apresenta pH alcalino.

Estrutura e Função

A mucosa gástrica de animais com estômago simples contém várias pregas ou rugas gástricas, que podem estar achatadas quando o estômago está distendido. Fovéolas ou fossetas gástricas comunicam-se com o lúmen do estômago e transportam secreções das células gástricas. O estômago glandular funciona na digestão enzimática e hidrolítica de alimentos ingeridos. A cobertura epitelial tem a espessura de uma célula, e os tipos celulares incluem células epiteliais colunares mucosas, células epiteliais de superfície secretoras de bicarbonato, células mucosas do colo dispostas em glândulas tuboalveolares, células parietais secretoras de ácido, células principais secretoras de pepsinogênio e células neuroendócrinas (enterocromafins, argentafins) que secretam gastrina, enteroglucagon, e somatostatina (Fig. 7-55). As células neuroendócrinas não se comunicam com o lúmen gástrico. As células mucosas do colo são as células precursoras de todos os outros tipos epiteliais no estômago e são responsáveis pela substituição de células epiteliais de superfícies à medida que são perdidas, ao final de seu ciclo normal de vida ou devido a algum tipo de agressão.

Fossa gástrica (fovéola)
Superfície da célula mucosa
Célula parietal
Ístmo
Pescoço
Célula mucosa do pescoço
Glândula oxíntica
Célula endócrina
Base (fundo)
Célula principal

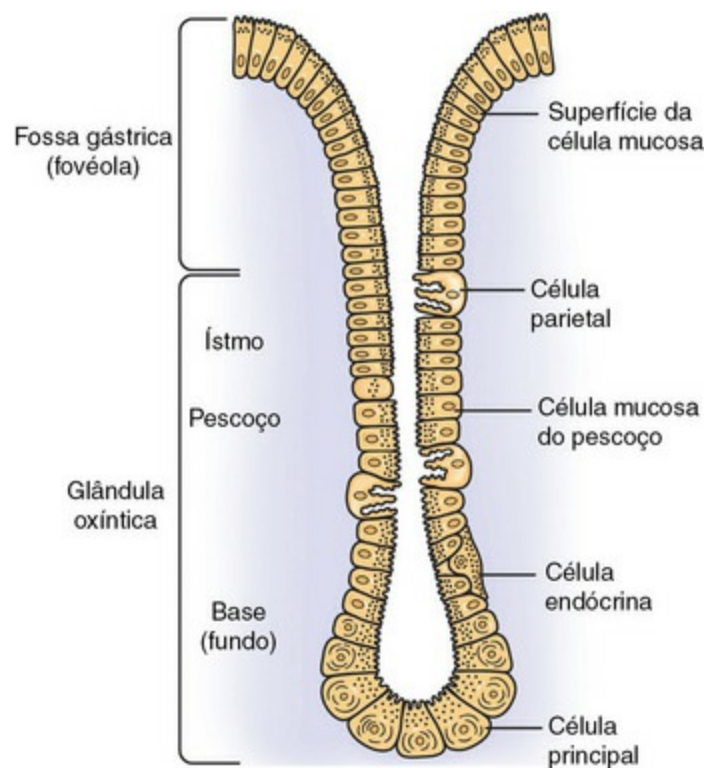



Fig. 7-55 Esquema ilustrativo, microanatomia do estômago.

(Adaptado de Ito S, Winchester RJ: J Cell Biol 16:541, 1963.)

Múltiplas placas linfoides submucosas estão presentes nos animais monogástricos. Em ruminantes, uma única placa linfoide está presente na prega que separa o omaso do abomaso.

Em algumas espécies, como os equinos e os ratos, a parte cranial ou proximal do estômago (parte não glandular ou *pars nonglandularis*) é revestida por epitélio escamoso estratificado, enquanto a porção distal (*pars glandularis*) é revestida por epitélio glandular. No cavalo, a linha divisória entre as duas é denominada *margo plicatus*. A parte não glandular do suíno é uma área pequena quadrangular a retangular, de epitélio escamoso estratificado que circunda a abertura esofágica.

Mecanismos de Defesa

A barreira da mucosa gástrica possui importância significativa na prevenção da autodigestão e supercrescimento bacteriano. No entanto, existe a microbiota residente que é difícil de ser cultivada em meios artificiais. O supercrescimento de micro-organismos é evitado sob condições fisiológicas normais pela motilidade abomasal ou gástrica, prostaglandina E_2 (PGE_2), a camada protetora de muco e bicarbonato, imunoglobulina A secretora (IgA), fator transformador de crescimento α (TGF-α), fator de crescimento epidérmico, pH luminal extremamente ácido e um esfíncter pilórico eficaz que evita a regurgitação de secreções duodenais, hepáticas e pancreáticas para o estômago ou abomaso. A camada epitelial intacta e o fluxo

sanguíneo adequado também previnem o dano induzido pelo ácido.

Dilatação Gástrica e Vólvulo

A dilatação gástrica simples ocorre em uma variedade de animais e nos seres humanos (Fig. 7-56). Em cães, particularmente nas raças grandes e de peito profundo, ocorrem à síndrome de dilatação gástrica aguda e vólvulo. Essa alteração ameaça a vida e não deve ser confundida com uma simples dilatação gástrica, que é comum em filhotes de cães após superalimentação. Fatores predisponentes à dilatação gástrica aguda incluem fonte de distensão por gás, fluido ou alimento, obstrução da cárdia que impede a eructação e a êmese; e obstrução do piloro, que impede a passagem de conteúdo gástrico para o intestino delgado. A fonte de gás ainda não é bem conhecida. Teorias incluem a produção de gás pelo *Clostridium perfringens,* esporos que estão presentes nos alimentos, dióxido de carbono (CO_2) por mecanismos fisiológicos da digestão ou aerofagia simples.

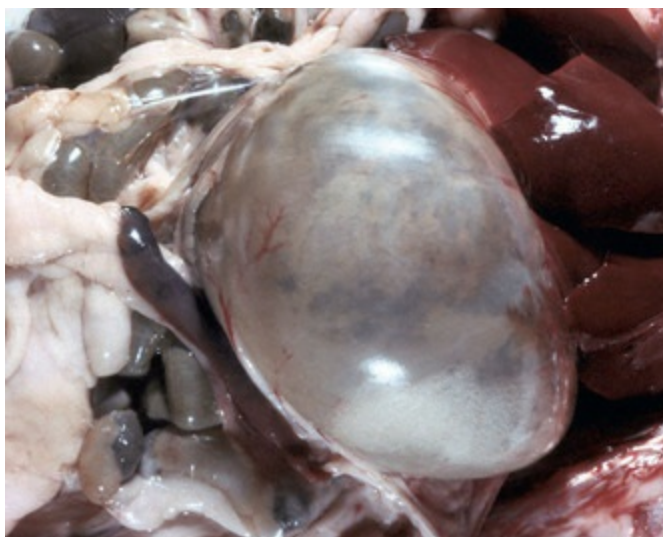



Fig. 7-56 Dilatação gástrica simples, estômago, coelho.

O estômago está marcadamente dilatado e preenchido por gás. A dilatação ocorre mais comumente após aerofagia ou superalimentação e é aliviada por eructação ou vômitos.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

O resultado de repetidos episódios de dilatação gástrica é a distensão e relaxamento do ligamento gastro-hepático. A dilatação recorrente combinada à superalimentação, exercício pós-prandial e talvez predisposição hereditária resultam em rotação gástrica. A rotação gástrica é reconhecida por deslocamento esplênico e esôfago torcido, resultando em compressão vascular e redução da drenagem venosa e hipoxemia (Figs. 7-57 e 7-58). O estômago geralmente está rotacionado no sentido horário no eixo ventrodorsal, quando o abdome é visualizado pela superfície ventral.

A rotação é de 180-360 graus. A combinação de hipoxemia gástrica, desbalanço ácido-básico, obstrução do piloro e cárdia, e aumento da pressão intragástrica leva a ondas antiperistálticas seguidas de atonia, isquemia cardiovascular, arritmias e choque. A redução do retorno venoso portal leva a isquemia pancreática e liberação de fator depressor do miocárdio, colapso cardíaco e morte.

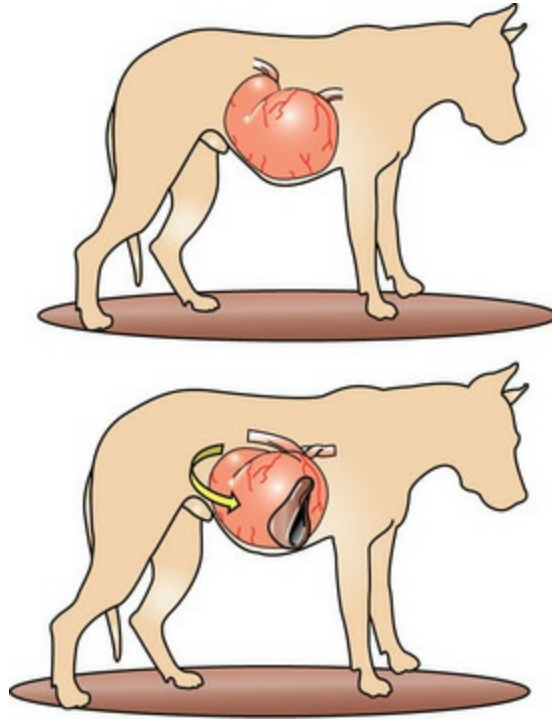



Fig. 7-57 Esquema ilustrativo, dilatação gástrica e vólvulo, estômago, cão.

O estômago está distendido com gás e alimento *(exemplo superior)*. Ele rotaciona *(seta)* no eixo mesentérico *(exemplo inferior)* no sentido horário (180, 270 ou 360 graus no eixo ventrodorsal, quando o abdome é visto da superfície ventral), resultando em vólvulo gástrico com obstrução esofágica que impede a eructação e, portanto, contribui ainda mais para a dilatação gástrica. O baço, ligado ao estômago pelo ligamento gastroesplênico, rotaciona com o estômago e, portanto, é dobrado para trás sobre si mesmo, localizado no abdome cranial direito contra o diafragma *(exemplo inferior)*. A veia esplênica é comprimida, resultando em baço congesto, pois o suprimento sanguíneo arterial permanece patente por mais tempo que a drenagem venosa.

(Modificado de Van Kruiningen HJ, Gregoire K, Meuten DJ: J Am Anim Hosp Assoc 10:294-324, 1974.)

Fig. 7-58 Dilatação gástrica e vólvulo, abdome, cão.

O estômago está preenchido por gás e sua serosa está congesta. O duodeno e o baço congesto foram deslocados para a direita.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Evidências epidemiológicas sugerem que alimentos secos para cães, que possuem óleos ou gorduras entre os primeiros quatro ingredientes listados em sua fórmula, aumentam o risco de síndrome de dilatação gástrica e vólvulo. A dilatação gástrica e o vólvulo são, às vezes, associados à eversão gástrica ou intussuscepção para dentro do esôfago distal. Esta última condição também pode ocorrer independentemente de dilatação gástrica e vólvulo.

Deslocamento Abomasal

Normalmente, o abomaso situa-se sobre o processo xifoide na linha média abdominal ventral. O deslocamento abomasal ocorre usualmente para o lado esquerdo, apesar de deslocamentos para o lado direito também ocorrerem (Fig. 7-59). O deslocamento abomasal para a esquerda é geralmente uma desordem não fatal observada em gado de leite altamente produtivo, durante as seis semanas após o parto. A excessiva atividade pode predispor bovinos não gestantes ao deslocamento. No período pós-parto, a atonia abomasal pode ocorrer como resultado da alimentação rica em grãos (ácidos graxos voláteis reduzem a motilidade) e hipocalcemia. Enquanto isso, o útero grávido pode ter deslocado o rúmen e o abomaso cranialmente e para a esquerda, rompendo a ligação do omento maior com o abomaso. O abomaso então ocupa o quadrante cranial esquerdo do abdome e desloca o rúmen medialmente. Essa mudança leva à obstrução parcial do fluxo de saída do abomaso. A alcalose metabólica contribui para a atonia ruminal e prejudica a movimentação da ingesta. A hipocloremia associada é resultante da secreção de cloreto de hidrogênio (HCl) e é comum juntamente com a hipocalemia. Nos casos de deslocamento crônico podem ocorrer úlceras abomasais e aderências peritoniais.

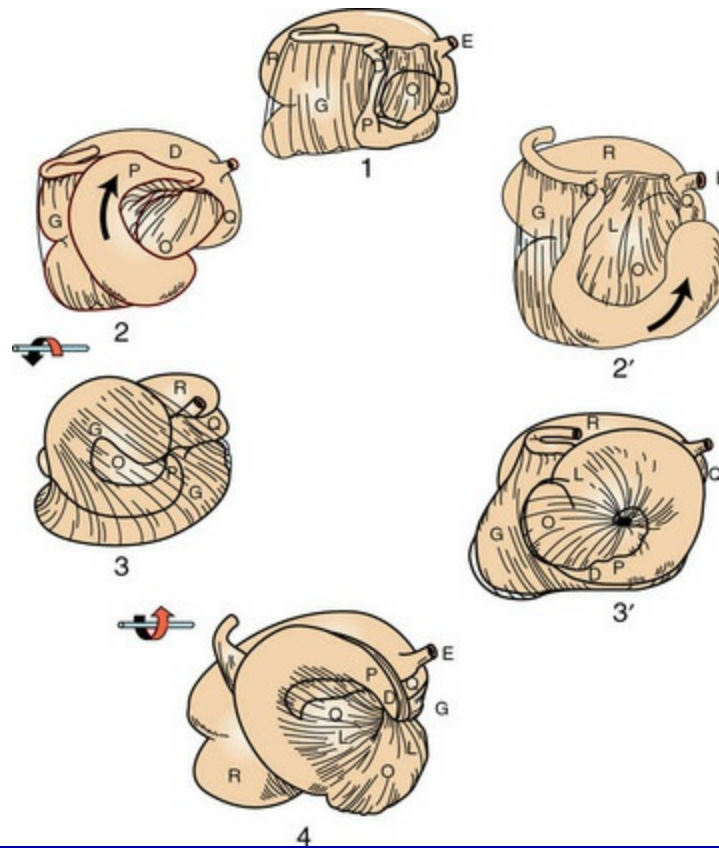



Fig. 7-59 Diagramas esquemáticos ilustrando dois modos de rotação possíveis do omaso, abomaso, e a parte cranial do duodeno em vólvulos.

1, relações normais; *2,* dilatação simples e deslocamento para a direita; *3,* vólvulo de 180 graus ao redor do eixo longitudinal do omento menor, sentido anti-horário quando visto da parte posterior; 2′, rotação de 90 graus do abomaso em plano sagital, sentido anti-horário quando visto da direita; 3′, rotação de 180 graus do abomaso e omaso ao redor do eixo transverso do omento menor, carregando o duodeno cranialmente, medial ao omaso; *4,* vólvulo anti-horário de 360 graus, estágio final resultante de qualquer um dos modos de rotação. *D,* Duodeno; *E,* esôfago; *G,* omento maior; *L,* omento menor; *O,* omaso; *P,* piloro; *Q,* retículo; *R,* rúmen.

(Modificado de Habel RE, Smith DF: J Am Vet Med Assoc 179:447-455, 1981.)

Cerca de 15% dos deslocamentos abomasais ocorrem do lado direito. O abomaso pode estar superdistendido, deslocado dorsalmente e rotacionado no seu eixo mesentérico, e 20% destes casos desenvolvem vólvulo abomasal. Deslocamentos para o lado direito ocorrem em bovinos de leite após o parto e em bezerros.

As características clínicas de deslocamento abomasal, tanto para a direita quanto para a esquerda, incluem anorexia, caquexia, desidratação, ausência de fezes, cetonúria e sibilo metálico alto característico, subsequente à percussão sobre o abomaso. O vólvulo abomasal idiopático ocorre ocasionalmente em ruminantes e bezerros (consulte a Figura Web 7-10 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Dilatação Gástrica e Ruptura

A dilatação gástrica ocorre em equinos como resultado da ingestão de alimento fermentável ou de grãos, situação análoga que ocorre no gado com sobrecarga de grãos e acidose láctica. Em equídeos, dilatação gástrica aguda e ruptura ocorrem mais frequentemente como evento terminal na obstrução e deslocamento intestinal. Devido à dilatação e ruptura gástrica poderem ocorrer após a morte, o desafio diagnóstico é determinar se a ruptura ocorreu antes ou após a morte. O único indicador confiável do momento da ruptura, em relação à morte do animal, é a presença de hemorragia e evidência de inflamação, como feixes de fibrina ao longo das margens da ruptura (normalmente na curvatura maior), pois a resposta inflamatória ocorre apenas em animais vivos (Figs. 7-60 e 7-61).

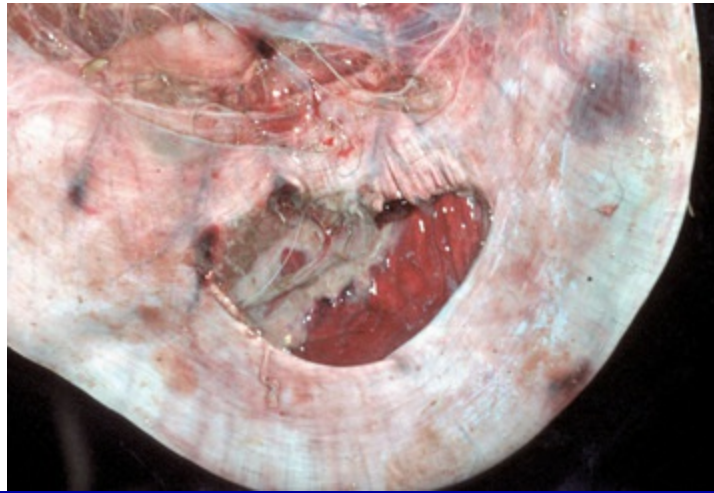



Fig. 7-60 Ruptura, abomaso, bezerro.

Hemorragias multifocais ao longo da margem superior da ruptura e na subserosa adjacente à curvatura maior indicam que a ruptura ocorreu antes da morte.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

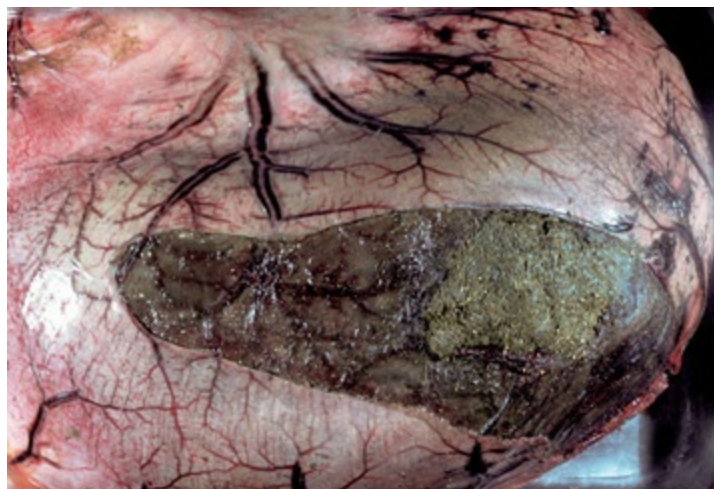



Fig. 7-61 Ruptura, estômago, equino.

A hemorragia visível na margem direita da ruptura indica que esta ocorreu antes da morte. Note também que a ruptura da camada muscular é mais longa que a da mucosa, a qual ainda recobre a

ingesta nos lados direito e esquerdo. As superfícies mucosa e serosa estão congestas.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Na Europa setentrional, a dilatação gástrica aguda ocorre em equinos a pasto como parte de uma síndrome denominada doença da pastagem ou disautonomia. O esôfago e o estômago estão frequentemente dilatados e atônicos. Apesar de evidências sorológicas sugerirem associação da doença da pastagem com a enterotoxina do *Clostridium perfringens* tipo A, a degeneração não inflamatória dos gânglios autonômicos também já foi descrita. Essa condição pode ser experimentalmente produzida no equino utilizando-se sangue total de animais afetados, sugerindo que uma toxina solúvel pode ser o agente causador.

A dilatação gástrica crônica também está associada à ingestão de substâncias pobremente digeríveis. O estabulamento frequente e o hábito de aerofagia também podem contribuir.

A disautonomia também ocorre em carnívoros domésticos secundária à morte gangliônica nos nervos craniais, nervos espinhais e nervos autonômicos. Os peptídios gangliônicos associados estão reduzidos à quantidade consistente com as aberrações funcionais. Ganglioneurites apresentam síndrome similar à disautonomia em diferentes espécies e são infrequentemente diagnosticadas. Os sinais gastrointestinais de disautonomia incluem xerostomia, reduzido tônus anal, êmese e regurgitação. Ver o Capítulo 14 para uma descrição das lesões histológicas.

Dilatação abomasal e/ou ruminal crônica pode ocorrer em bovinos com doença de superalimentação, distocia, exaustão, alimentos de qualidade inferior ou congelados, úlceras abomasais com ou sem linfoma abomasal e indigestão vagal. Uma sequela da abomasite pode ser infecção micótica semelhante àquela que ocorre no rúmen (Fig. 7-62).

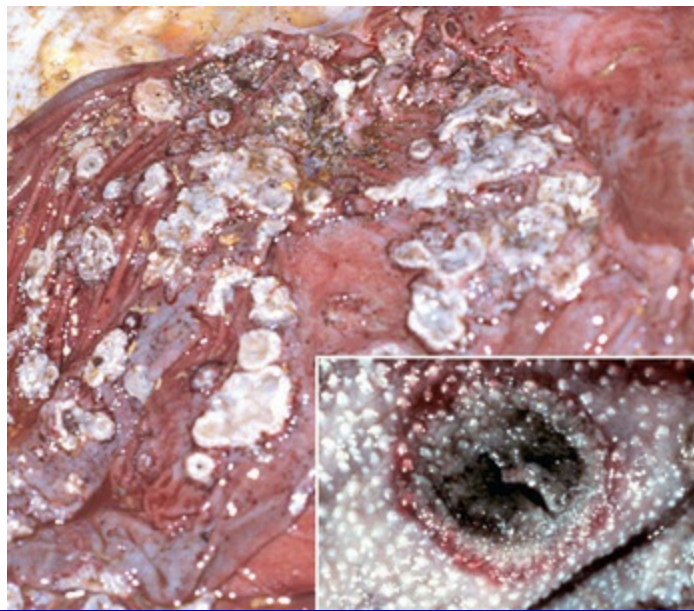



Fig. 7-62 Abomasite e omasite micótica, bezerro.

A superfície mucosa do abomaso apresenta úlceras discretas e coalescentes, recobertas por membranas diftéricas amarelo-esbranquiçadas com margem externa vermelha de hiperemia e inflamação ativa. Essas lesões são indicativas de infartos e provavelmente secundárias a vasculites e tromboses por fungos angioinvasivos como *Aspergillus, Mucor, Rhizopus, Absidia* e *Mortierella* spp. As membranas diftéricas são uma mistura de debris celulares necróticos do infarto, células inflamatórias e hifas dos fungos. Detalhe: Omasite micótica. A lesão é semelhante à do abomaso. A membrana diftérica foi perdida devido ao peristaltismo omasal, mas o centro necrótico (infarto) e a margem externa vermelha de hiperemia e inflamação ativa são proeminentes.

(Figura, Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. Detalhe cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Em macacos, ocorre aumento da frequência de dilatação gástrica aguda frequentemente durante os finais de semana, quando pode haver mudança no controle alimentar decorrente da ação de tratadores não familiares com os animais. Estudos implicaram o supercrescimento de *Clostridium perfringens* secundário ao aumento do consumo de alimentos fermentáveis na patogenia da dilatação gástrica em primatas.

A dilatação gástrica crônica em canídeos é usualmente secundária a ulceração gástrica, linfomas gástricos murais, uremia afetando a estrutura e função gástrica, estenose ou obstrução do piloro, dilatação gástrica aguda, doença do disco intervertebral ou vagotomia. A dilatação gástrica crônica é caracterizada por redução na ingestão de alimentos, motilidade gástrica diminuída e aumento do acúmulo de gás no estômago, algumas vezes resultando em distensão abdominal semelhante ao timpanismo.

Dilatação Abomasal e Timpanismo

Dilatação abomasal e timpanismo é uma síndrome de gado jovem que ocorre mais

comumente em linhagens leiteiras com histórico de um ou mais fatores a seguir: apenas uma alimentação com leite por dia, leite frio ou sucedânio do leite, falta de acesso livre a água, inconsistência de horário de alimentação, doses com soluções eletrolíticas com elevada energia, e, às vezes, falha na transferência passiva de imunidade. Supõe-se que a patofisiologia seja a fermentação abomasal de ingesta de alta energia por bactérias produtoras de gás. Hiperglicemia e a glicosúria resultantes estão presentes. Hemorragia, edema, necrose e, às vezes, enfisema do abomaso e outros compartimentos do proventrículo são encontrados na necropsia.

Impactação

A impactação do estômago monogástrico e do abomaso possui uma variedade de causas. Lesões intratorácicas, como pneumonia, pleurite, linfadenopatia, e linfoma mediastinal, podem infiltrar e danificar o nervo vago, resultando em problemas com motilidade abomasal/gástrica e esvaziamento. Fibras, bolas de pelo e outros materiais estranhos também podem causar impactação. Tricobezoares e fitobezoares gástricos nos animais monogástricos são semelhantes àqueles que ocorrem no rúmen (consulte a Figura Web 7-11 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

O defeito de esvaziamento abomasal é principalmente uma condição de ovelhas Suffolk de 2 a 6 anos de idade. O defeito é caracterizado por abomaso dilatado e impactado. Os sinais clínicos incluem anorexia, perda de peso e níveis elevados de cloreto ruminal. Acredita-se que o último sinal clínico seja secundário ao refluxo abomasal. A observação de cromatólise e necrose neuronal nos gânglios celíacos e mesentéricos são alterações consistentes com neurotoxicose. O processo é provavelmente mediado por excitotoxinas, apesar de não ter sido excluída infecção por vírus. Grupos de animais afetados em um mesmo rebanho são sugestivos de relação causal com o ambiente. A inflamação é mínima. O defeito de esvaziamento abomasal pode ser uma forma de disautonomia adquirida.

Doenças Inflamatórias

A inflamação do estômago simples ou do abomaso é denominada gastrite e abomasite, respectivamente, e deve ser distinguida da hiperemia e petéquias simples, as quais são frequentemente lesões agônicas inespecíficas. A gastrite é frequentemente associada aos sinais clínicos de vômito, desidratação e acidose metabólica. Hemorragia, edema, quantidade elevada de muco, abscessos, granulomas, penetração por corpos estranhos, parasitas, células inflamatórias de vários tipos, erosões, ulcerações e necrose caracterizam as lesões na superfície mucosa e subsequente reação inflamatória.

O *Clostridium septicum* é uma causa da abomasite hemorrágica com enfisema de submucosa em ovinos e bovinos, uma doença conhecida como *braxy*. Apesar de essa doença ser mais comum no Reino Unido e em outros países da Europa, também ocorre na América do Norte. Geralmente, a doença segue a ingestão de alimentos congelados contaminados com o agente causador, o *Clostridium* spp. As lesões são produzidas pela exotoxina da bactéria, e a morte, portanto, se deve a uma exotoxemia.

Organismos semelhantes à Sarcina foram relatados em associação ao timpanismo abomasal em vários bezerros. As *Sarcinas* sp. são cocos anaeróbios, Gram-positivos, não móveis encontrados em grupos com arranjo cúbico ou em pacotes. Eles são suspeitos de serem patógenos gástricos em uma variedade de espécies animais. As lesões são semelhantes às observadas em quadros de enterotoxemia por clostrídio (*braxy*).

Em muitas septicemias de suínos, o êmbolo bacteriano se aloja nos vasos da submucosa gástrica e causa trombose, resultando em hiperemia, hemorragia, infarto e ulceração. Isso ocorre na salmonelose, disenteria suína, doença de Glasser e colibacilose. Certos intoxicantes, como a vomitoxina produzida pelo *Fusarium* spp., podem causar lesões semelhantes (Fig. 7-63).

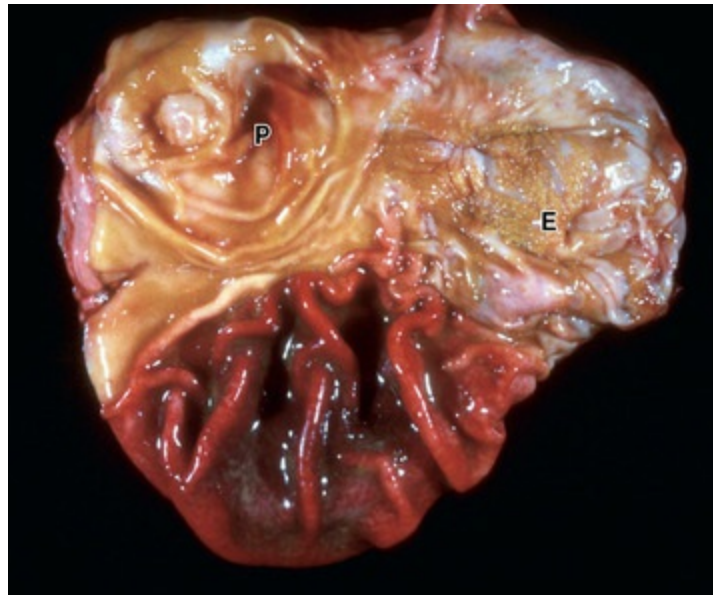



Fig. 7-63 “Gastrite hemorrágica” aguda, estômago, suíno.

A região fúndica gástrica está hemorrágica. Esse tipo de lesão gástrica é frequentemente vista em suínos em septicemia aguda, por exemplo, por *Salmonella*, e a congestão grave é atribuída ao infarto venoso devido à endotoxemia. *E,* óstio esofágico; *P,* piloro.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A micose profunda que causa gastrite granulomatosa se deve ao *Histoplasma capsulatum* (consultar Doenças Intestinais de Carnívoros). Muito raramente, o

Mycobacterium tuberculosis causa gastrite granulomatosa em uma variedade de espécies. Na gastrite granulomatosa ocorre desconforto epigástrico após a alimentação (pós-prandial), êmese, caquexia progressiva, fraqueza, vômitos com sangue (hematêmese) e obstrução pilórica devido ao espaço ocupado pela reação inflamatória.

Tanto na histoplasmose quanto na tuberculose, os linfonodos regionais (gástrico, esplênico e hepático) podem ser afetados. As lesões gástricas com espessamento nodular ou difuso e as lesões linfoides apresentam predominantemente macrófagos. Células inflamatórias mononucleares, fibroblastos, granulócitos (incluindo eosinófilos) e células gigantes multinucleadas também estão presentes. Frequentemente, os organismos causais podem ser demonstrados na inflamação granulomatosa, mas colorações especiais para pesquisa de bacilo álcool-acidorresistente para visualizar micobactérias, e a coloração pelo ácido periódico de Schiff (PAS) ou a coloração pela prata metenamina de Gomori podem ser necessárias para demonstrar os fungos.

A gastrite eosinofílica é incomum em todas as espécies de animais domésticos, mas foi relatada em carnívoros domésticos e em seres humanos. As bases etiológicas para essa condição são em geral pouco entendidas. Existem três tipos de gastrites caracterizadas por influxo de eosinófilos:

- Um infiltrado eosinofílico focal característico está, algumas vezes, associado a larvas de nematoides encistadas, especialmente *Toxocara canis*. As larvas de *Toxocara canis* são transmitidas aos filhotes de cães pela amamentação, pela contaminação da cama por fezes ou pela terra ou outros fômites albergando ovos ou larvas. Após a ingestão, as cutículas, as fezes e a saliva da larva de parasita são antigênicas. Em cães e gatos, a reação tecidual a essas larvas na mucosa e submucosa do intestino e nas células gástricas epiteliais resulta em hiperplasia, provocando proliferação polipoide da mucosa antral. Às vezes pode ocorrer obstrução pilórica.
- Em outros casos de gastrite eosinofílica, a infiltração de eosinófilos é mais difusa, e acredita-se que se deva a uma reação de hipersensibilidade. O antígeno não é conhecido. Em muitos desses casos, existe eosinofilia periférica, especialmente quando associada à infiltração eosinofílica do intestino delgado (gastroenterite eosinofílica). Esse tipo de gastrite eosinofílica pode se tornar transmural, com necrose e formação de cicatrizes.
- O terceiro tipo, gastrite eosinofílica esquirrosa de cães e gatos, em sua maioria possui causa desconhecida. A fibrose associada às alterações esquirrosas no estômago e linfonodos resulta em êmese persistente, perda de peso e

desnutrição.

As lesões macroscópicas da gastrite eosinofílica são particularmente inespecíficas e consistem em espessamentos murais difusos ou nodulares. As lesões microscópicas são caracterizadas por infiltrados de eosinófilos na mucosa e submucosa, e visualizados extensivamente pelas camadas musculares do estômago. Lesões semelhantes às vezes estão presentes em segmentos do intestino delgado e cólon. No cão, algumas vezes pode existir perivasculite eosinofílica necroproliferativa e linfadenopatia eosinofílica. Na forma esquirrosa, o infiltrado eosinofílico é acompanhado por fibroplasia transmural e formação de cicatrizes.

Doenças Hipertróficas ou Hiperplásticas

A gastrite hipertrófica, caracterizada pelo espessamento das pregas gástricas, é o resultado da hiperplasia das glândulas gástricas. Acredita-se que esse efeito seja uma resposta à retenção crônica de fluido gástrico e ao refluxo de bile intestinal. Alterações glandulares semelhantes são vistas na gastrite linfoplasmocítica imunomediada de cães. A gastrite hipertrófica também já foi descrita em primatas, equinos, suínos e roedores. O nematoide *Nochtia nocti* causa essa lesão no estômago de macacos. A gastrite hipertrófica equina é uma lesão focal ou difusa associada aos nematoides *Habronema* spp. e *Trichostrongylus axei*, respectivamente.

A gastropatia hipertrófica crônica gigante de cães afeta as raças Basenji, Beagle, Boxer e Bull terrier, entre outras. A doença é semelhante à doença de Ménétrier em seres humanos. Os sinais clínicos incluem perda de peso, diarreia, vômitos e hipoproteinemia. A gastrite crônica resulta em aumento da permeabilidade da mucosa às proteínas séricas, com subsequente gastropatia com perda proteica. Diferentemente das pregas de mucosa gástrica normais, na gastropatia hipertrófica gigante a mucosa não se achata com a distensão do órgão (Fig. 7-64). Microscopicamente, a mucosa está hipertrófica e hiperplásica. A incorporação de pregas da submucosa e muscular da mucosa é variável, assim como a presença de células inflamatórias, principalmente linfócitos e plasmócitos. A causa dessa condição é desconhecida.

Fig. 7-64 Gastropatia hipertrófica crônica gigante, estômago, cão.

Uma formação cerebriforme redundante da mucosa está presente no centro da mucosa gástrica. A inflamação crônica na formação resulta em aumento da permeabilidade da mucosa às proteínas séricas e subsequente gastropatia com perda proteica.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Uma úlcera é um defeito da mucosa na qual foi perdida toda a espessura epitelial, até ou através da membrana basal. A penetração pelas camadas teciduais restantes até a cavidade peritonial é denominada úlcera perfurada. A perda parcial da espessura epitelial é denominada *erosão.* As úlceras crônicas diferem das úlceras agudas pela presença de uma borda endurecida, causada por fibrose, e tentativas de regeneração epitelial. A identificação de úlceras gástricas não é desafiadora, tanto à necropsia quanto por endoscopia. Elas são cavidades nitidamente delimitadas frequentemente recobertas por exsudato. A trombose de vasos sanguíneos é algumas vezes adjacente a úlceras em ruminantes com vasculite micótica secundária à acidose láctica. Portanto, isso é um infarto.

A patogenia da maioria das úlceras gástricas e duodenais em seres humanos foi demonstrada como resultante de uma bactéria helicoidal, *Helicobacter pylori.* A mesma bactéria foi epidemiologicamente ligada ao adenocarcinoma gástrico. *Helicobacter mustelae* age de modo similar em furões. Apesar de organismos gástricos semelhantes ao *Helicobacter* (OGSH) serem prontamente demonstrados em cães e gatos, sua associação com a formação de úlceras não foi estabelecida. Aparentemente, os estômagos de animais sem gastrite ou úlcera são tão exageradamente colonizados por essa bactéria quanto os de animais com úlceras (Fig. 7-65). Mais de 90% dos gatos estão infectados por dois *Helicobacter* spp. *Helicobacter felis* pode ser cultivado *in vitro*, mas o não cultivável *Helicobacter heilmannii* está presente com maior frequência. Os efeitos patológicos e clínicos parecem depender tanto da intensidade de fatores de virulência bacterianos quanto da resposta do hospedeiro a esses agentes. Investigações sugerem que possa existir ligação entre a presença de *Helicobacter* e

outras doenças, incluindo doenças coronária e neurológica.

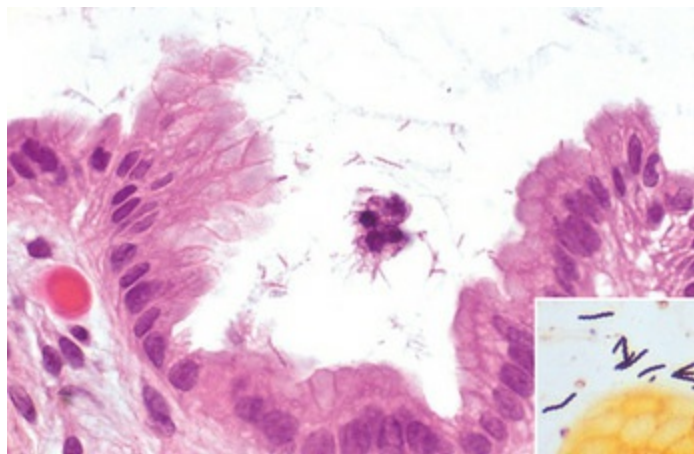



Fig. 7-65 *Helicobacter* spp. infecção, estômago, gato.

Inúmeras bactérias em espiral estão presentes na camada mucosa superficial. Não existe inflamação na mucosa adjacente; entretanto, em algumas áreas, o epitélio está hiplerplásico. Coloração H&E. Detalhe: A forma helicoidal dos organismos helicobacter é demonstrada pela coloração pela prata de Steiner.

(Figura: Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University. Detalhe: cortesia de Dr. C.S. Patton, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Tennessee.)

São muitas as teorias para as causas da maioria das úlceras gástricas em animais. Nenhuma foi comprovada. Pode haver um componente hereditário para a suscetibilidade à úlcera. As condições necessárias para o desenvolvimento da úlcera reduzem-se ao desbalanço entre a secreção ácida e a proteção da mucosa. Esse desbalanço ocorre como resultado do seguinte:

- Perturbações locais ou trauma à barreira mucosa epitelial; este ferimento pode ser causado pelo refluxo de sais de bile do duodeno ou pela ingestão de solventes de lipídios, como o álcool.
- Acidez gástrica normal ou elevada.
- Perturbações locais no fluxo sanguíneo (induzidas por estresse e desvios arteriovenosos mediados pelo sistema nervoso simpático) que resultam em isquemia.
- Esteroides e AINEs que deprimem a formação ou concentração de prostaglandina (PGE_2, PGI_1), diminuindo as secreções de fosfolipídios, que são protetoras.

Todos estes mecanismos permitem a entrada de pepsina e ácido clorídrico na submucosa.

Hiperacidez gástrica grave e úlceras gástricas estão, às vezes, associadas à

presença de tumores de células da ilhota produtores de gastrina. Alguns desses tumores produtores de gastrina se formam no duodeno, mas a maioria tem origem no pâncreas. Essas neoplasias liberam histamina na corrente sanguínea, a qual se liga a receptores nas células parietais do estômago, elevando a secreção de HCl. A ulceração gástrica produzida em associação a esses tumores é conhecida como síndrome de *Zollinger-Ellison*.

Em cães, a ulceração gástrica causa vômitos, inapetência, dor abdominal e anemia secundária ao sangramento gástrico (Fig. 7-66). Melena (sangue digerido nas fezes) também pode ocorrer se a ulceração persistir, e quantidades significativas de sangue são perdidas para o sistema gastrointestinal. Ulceras gástricas em cães e gatos geralmente são idiopáticas, mas podem ocorrer em animais com tumores de mastócitos que estimulam a secreção de HCl gástrico para os vasos sanguíneos circundantes ou outra neoplasia que se infiltra e enfraquece a parede gástrica.

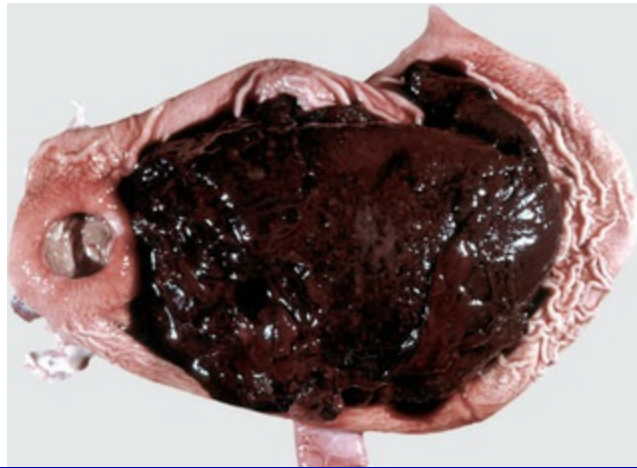



Fig. 7-66 Úlcera, estômago, cão.

O estômago contém grande volume de sangue coagulado e não coagulado, proveniente de uma úlcera gástrica (idiopática) com bordas arredondadas visíveis no lado esquerdo da fotografia. A hemorragia foi tão intensa que o cão morreu de exsanguinação.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

As úlceras são idiopáticas em potros. Potros com úlceras gástricas podem apresentar dor abdominal, bruxismo (ranger do dente), ptialismo e refluxo gástrico, e podem deitar em decúbito dorsal. Úlceras gástricas associadas à administração de AINEs são comuns em equinos, e em menor escala em outras espécies (Fig. 7-67). A síndrome da úlcera gástrica equina ocorre em 40% a 90% dos equinos de competição e de desempenho, com as úlceras mais graves ocorrendo nos animais trabalhados ao máximo. Mais de um terço dos equinos utilizados de forma menos enérgica desenvolvem úlceras brandas.

Fig. 7-67 Úlceras gástricas, estômago, equino.

Administração de anti-inflamatóriios não esteroidais (AINEs) causou ulceração extensa do epitélio escamoso estratificado da mucosa não glandular. A ulceração se estende da cárdia *(centro)* ao *margo plicatus (direita)*.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Bovinos com úlceras abomasais apresentam anorexia parcial ou completa, redução da produção de leite, desconforto palpável à pressão aplicada na área xifoide direita e melena. Em qualquer espécie, o vômito em borra de café (hematêmese) ou a excreção de melena é altamente sugestivo de úlcera gástrica. Úlceras abomasais de ruminantes variam em significância de subclínicas a fatais (Figs. 7-68 e 7-69). Em bezerros, as úlceras estão associadas a mudanças na dieta ou irritação mecânica do abomaso por fibras. Mudanças na dieta envolvem a substituição do leite por fibras ou sucedânios do leite, em conjunto com estresse. No gado de leite, as úlceras estão associadas à alimentação rica em grãos (acidose láctica) na época da parição, deslocamento do abomaso, DVB, impactação, torção e linfoma gástrico. Como o gado tem um omento eficaz que sela úlceras abomasais, pode viver por mais tempo a menos que ocorra uma grande perfuração, resultando em peritonite séptica.

Fig. 7-68 Úlceras, abomaso, bovino.

As úlceras consistem em uma área central de necrose circundada por característica margem

hiperêmica vermelha externa e inflamação ativa. O contorno arredondado discreto dessas úlceras sugere que elas sejam infartos, possivelmente decorrentes de vasculite e trombose causadas por fungos angioinvasivos.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

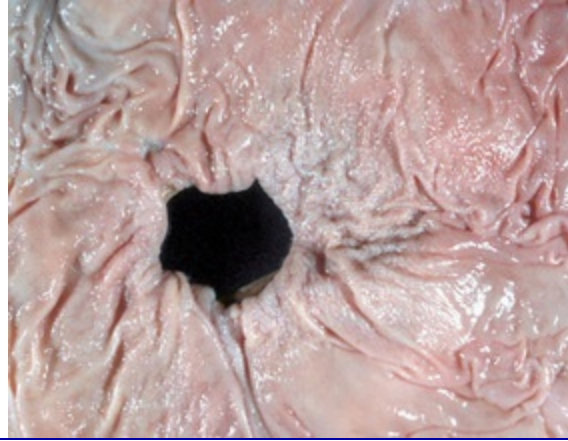



Fig. 7-69 Úlcera perfurada, abomaso, bovino.

As bordas arredondadas da úlcera indicam tentativa de reparo e, portanto, cronicidade. A morte ocorreu devido à peritonite.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Em suínos, as úlceras gástricas são comuns e ocorrem nos animais confinados alimentados com grãos finamente moídos. Essas úlceras são sempre limitadas ao epitélio escamoso estratificado da porção esofágica da mucosa gástrica que circunda a cárdia (Fig. 7-70). A morte pode resultar da exsanguinação para o lúmen gástrico. Evidências sugerem que apenas a dieta rica em carboidratos não é suficiente para produzir erosões e úlceras, mas principalmente a dieta apropriada em combinação com bactérias fermentativas comensais, como os *Lactobacillus* e *Bacillus* spp. produz lesões. As lesões progridem da paraqueratose para a hiperqueratose por meio de queratólise para gastrite erosiva ou perfuração do estômago.

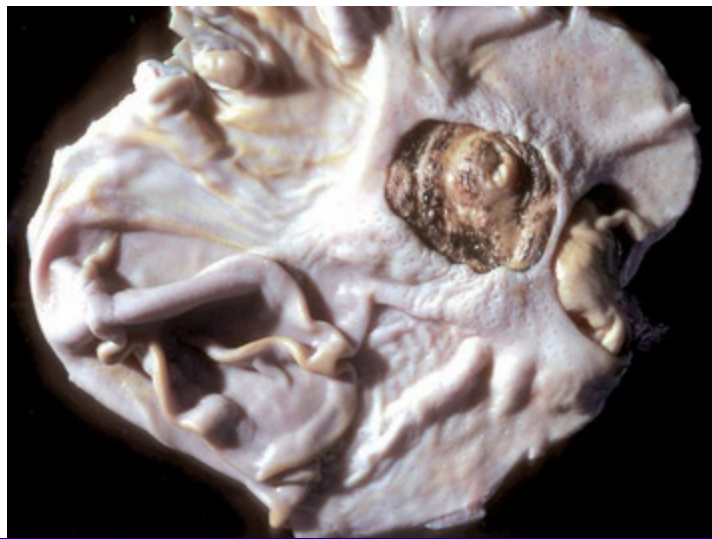



Fig. 7-70 Úlcera gástrica (*pars esophagea*), estômago, suíno.

Esse tipo de úlcera gástrica ocorre exclusivamente em suínos e mais comumente em suínos crescendo em confinamento. A lesão é limitada ao epitélio escamoso estratificado ao redor da cárdia (*pars esophagea*). Úlceras nesse local caracteristicamente apresentam causa multifatorial, incluindo ingestão de grãos finamente moídos ou alimento peletizado (possivelmente deficientes em vitamina E), fermentação de açúcares no alimento e estresse do confinamento. Essas úlceras frequentemente sangram e podem causar exsanguinação.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Doenças ou Condições Diversas

A gastrite urêmica corre mais frequentemente em carnívoros como consequência de doença renal crônica (Fig. 7-71; Fig. 1-54, Fig. 11-28, e Fig. 11-29). Em ungulados, é um evento raro, sendo geralmente secundária à doença renal obstrutiva (uremia pós-renal). A gastrite urêmica é caracterizada pela mineralização das glândulas, vasos e lâmina própria da mucosa gástrica, e algumas vezes resulta na formação de úlcera.

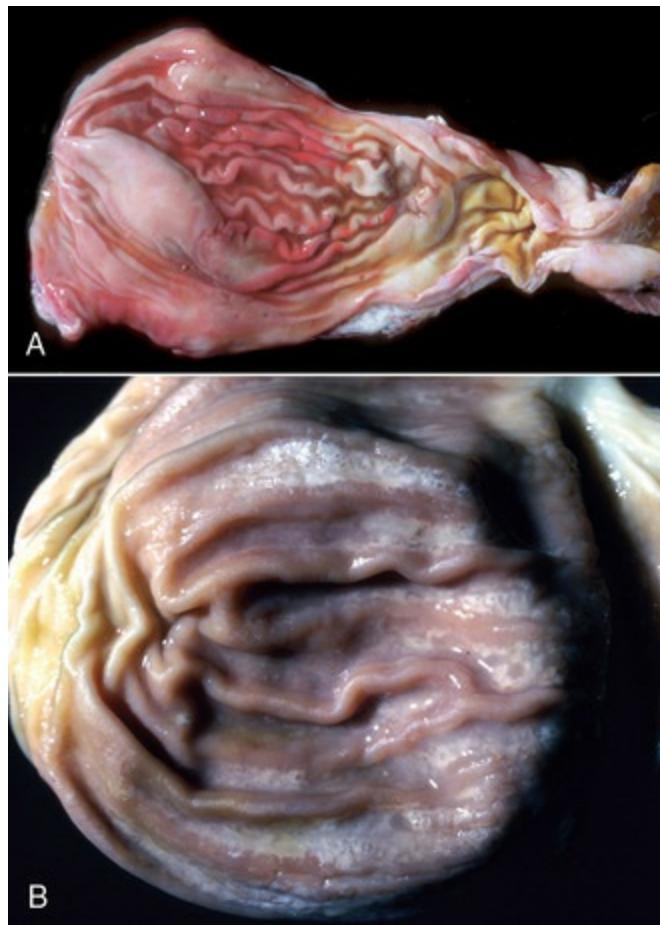



Fig. 7-71 Gastropatia urêmica (também denominada gastrite urêmica), estômago, gato.

A, A lesão principal aqui é a congestão e o edema da mucosa gástrica, causada por lesão aos capilares da lâmina própria, associada a concentrações elevadas, na circulação sistêmica, de produtos do metabolismo derivados de nitrogênio devido à insuficiência renal. **B,** Com a cronicidade, ocorre a mineralização da mucosa gástrica, visível como pontos esbranquiçados finos e linhas na mucosa.

*(**A** cortesia de Dr. C.S. Patton, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)*

A amiloidose ocasionalmente está presente no estômago em associação com depósitos amiloides sistêmicos. Amiloidose A generalizada (AA) com depósitos gástricos de amiloide foi relatada em morcegos, gatos siameses e abissínios, caprinos, macacos Rhesus, ovinos e tigres siberianos.

A estenose pilórica pode ser anatômica ou fisiológica devido à inabilidade do esfíncter pilórico de funcionar corretamente. Essa condição pode ser congênita ou adquirida. Essa lesão ocorre mais frequentemente em cães (particularmente raças braquicefálicas), gatos siameses, equinos e seres humanos. Estenoses pilóricas congênitas podem ser hereditárias, pelo menos em seres humanos. A estenose pilórica é reconhecida primeiramente em animais recentemente desmamados pelos vômitos em jato, retenção de conteúdo gástrico, gastromegalia e presença de fortes ondas peristálticas (consulte a Figura Web 7-12 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Hipertrofia muscular pilórica, edema submucoso

variável, ectasia vascular e degeneração de células ganglionares mioentéricas (disautonomia) podem ser identificadas histologicamente em alguns casos. A estenose pilórica funcional pode ser uma característica da indigestão vagal de ruminantes. Em geral, as muitas causas da estenose pilórica não são bem entendidas.

A gastropatia hipertrófica pilórica gigante, que não deve ser confundida com a gastropatia hipertrófica gigante dos Basenjis e outros cães, é uma condição idiopática descrita mais frequentemente em cães idosos de raças pequenas. Para os inexperientes, as características macroscópicas e microscópicas dessa lesão pilórica imitam facilmente casos de carcinoma (Fig. 7-72). Microscopicamente, observam-se notável hiperplasia foveolar e glandular com hipertrofia variável da musculatura lisa, pequenas erosões de mucosa e ulcerações. Geralmente existe infiltrado linfoplasmocítico em grau variado na lâmina própria.

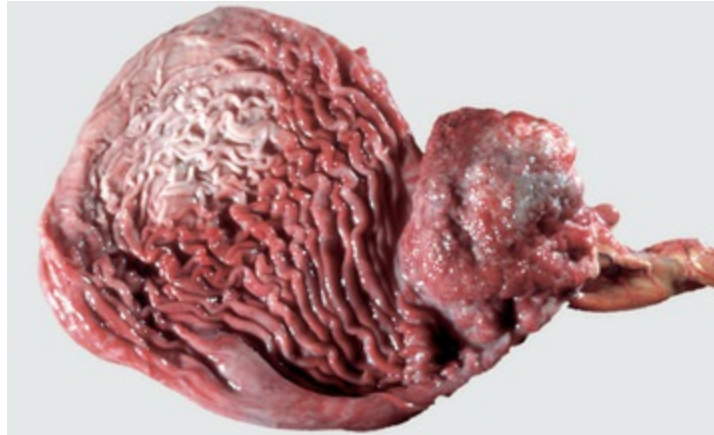



Fig. 7-72 Gastropatia hipertrófica crônica gigante, estômago, cão.
A massa de tecido glandular hiperplásico no piloro pode ser confundida com neoplasia.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Parasitas

Equinos

Muitos parasitas causam doença no estômago, especialmente em ungulados. Anti-helmínticos modernos tornaram essas doenças relativamente fáceis de ser evitadas e controladas, tanto em animais individualizados quanto em rebanhos.

Bernes equinos, *Gasterophilus intestinalis* e *Gasterophilus nasalis*, são espécies de bernes comumente vistos em equinos sob regimes inadequados de desverminação (Fig. 7-73). Ambas as espécies migram nos tecidos da cavidade oral e frequentemente residem em espaços infectados adjacentes aos dentes. *Gasterophilus intestinalis* coloniza a porção estratificada do estômago. A mosca adulta coloca os ovos nos pelos dos membros distais do equino. *Gasterophilus nasalis* deposita seus ovos ao redor das

narinas do equino. A larva eclode após ser umedecida e aquecida pela lambedura. Elas são ingeridas e se desenvolvem no estômago glandular e no duodeno. Ambas as espécies se fixam à mucosa por pinças anteriores. As larvas são eliminadas nas fezes, se tornam pupa e se desenvolvem em moscas adultas.

Fig. 7-73 Gasterofilose, estômago, equino.

Larvas de mosca (bernes) de *Gasterophilus intestinalis* estão fixadas ao epitélio da porção não glandular do estômago. Note a hipertrofia muscular do esôfago distal. Apesar de não mostrado nesta ilustração o *Gasterophilus nasalis,* um parasita gástrico equino semelhante, se fixa ao epitélio da porção glandular do estômago.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Draschia megastoma é encontrada em nódulos com cavidade cística na mucosa glandular adjacente ao *margo plicatus* (Fig. 7-74). A infecção é às vezes denominada *habronemiasis*, com base na nomenclatura taxonômica antiquada pela qual os nematoides eram classificados como *Habronema* spp. Os ovos produzidos nos cistos são liberados através do poro no nódulo para o lúmen gástrico. Os ovos são eliminados nas fezes e consumidos por larvas de moscas as quais são os hospedeiros intermediários. Tanto a *Draschia* quanto a *Gasterophilus* spp. podem causar úlceras gástricas. Considerando sua localização e as formas de sobrevivência no estômago, é notável que elas não causem danos sérios com maior frequência.

Fig. 7-74 Gastrite granulomatosa focal, nódulos parasitários por *Draschia*, estômago, equino. Grande nódulo parasitário está presente na mucosa glandular adjacente ao *margo plicatus (centro direito da ilustração).* Os nematoides foram espremidos do nódulo e estão visíveis na superfície *(seta).* Histologicamente, a mucosa está expandida pela inflamação granulomatosa focal apresentando grupos de *Draschia megastoma* adulta.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Ruminantes (Bovino, Ovino, Caprino)

Haemonchus contortus, conhecido como o *"verme de mastro de barbearia",* é relativamente comum no abomaso de ruminantes. O nome comum desse parasita está relacionado à visão macroscópica do entrelaçamento do intestino, preenchido por sangue, e o útero esbranquiçado na fêmea do verme (Fig. 7-75). Pastos com contaminação excessiva por inúmeras larvas de terceiro estádio são locais de infecção. Os cordeiros estão particularmente sob risco. As larvas presentes no pasto são ingeridas pelo hospedeiro e penetram no abomaso, onde podem permanecer dormentes no interior de glândulas gástricas. Após o desenvolvimento para o estágio adulto, elas saem para a superfície abomasal e se prendem por meio de uma estrutura bucal similar a dente. Os ovos são eliminados nas fezes, completando o ciclo de vida. *Haemonchus* são hematófagos e podem causar anemia grave, hipoproteinemia e resultante edema. Esse edema está caracteristicamente presente no espaço intermandibular, se assemelhando a uma garrafa ("mandíbula de garrafa"). Como em qualquer processo resultando em anemia e hipoproteinemia, ocorre palidez de membranas mucosas, letargia e diarreia. O diagnóstico é feito pela contagem de ovos nas fezes, durante a necropsia, e pela semiquantificação da carga parasitária abomasal juntamente com as lesões de anemia e hipoproteinemia presentes. Na necropsia, a carcaça é pálida e tem edema generalizado e fluido em todas as cavidades do corpo secundárias à hipoproteinemia. O conteúdo abomasal é fluido e transparente. Focos de hemorragia na mucosa estão presentes em locais de fixação dos vermes.

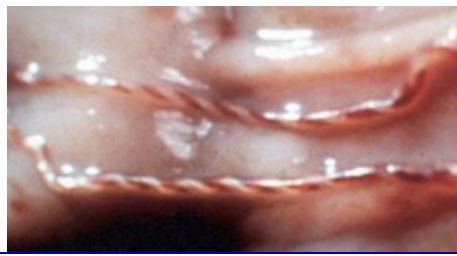



Fig. 7-75 *Haemonchus contortus*, abomaso, ovelha.

O trato reprodutivo em espiral branco envolvendo o intestino cheio de sangue é responsável pela aparência listrada, derivando então o nome popular “verme de mastro de barbearia”.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Em climas temperados, a ostertagiose é considerada a doença parasitária mais importante do gado *(Ostertagia ostertagia)* e pequenos ruminantes *(Ostertagia circumcincta)*. Os animais afetados são economicamente inviáveis. *Ostertagia* spp. possui um ciclo de vida direto semelhante ao do *Haemonchus* spp. Os nematoides são menores que os *Haemonchus* e são uniformemente marrons. As larvas de terceiro, quarto e quinto estádios residem no interior das glândulas gástricas abomasais. *Ostertagia* spp. está frequentemente presente em conjunto com *Trichostrongylus* spp. em outras localizações gastrointestinais. O parasitismo gastrointestinal intercorrente com outros tricostrongilídeos possui um efeito aditivo nos sinais clínicos. Podem resultar em falha no ganho de peso, inapetência, diarreia, hipoproteinemia e edema ventral. A aparência multinodular do abomaso de animais altamente infestados se assemelha ao couro marroquino (Fig. 7-76). Essa aparência de superfície pavimentada por pedras arredondadas se deve ao aumento das glândulas gástricas devido à hiperplasia de células mucosas e de nódulos linfoides na submucosa abomasal, elevando a mucosa sobrejacente. A abomasite produzida pela *Ostertagia* spp. é caracterizada por infiltração de células inflamatórias mononucleares e eosinófilos na lâmina própria. Também existe número elevado de leucócitos globulares, redução no número de células parietais e principais, e hiperplasia das células mucosas abomasais. O diagnóstico diferencial inclui linfoma.

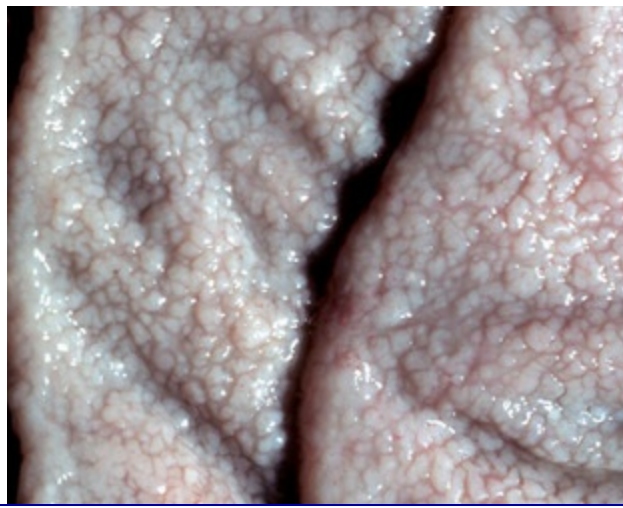



Fig. 7-76 Ostertagiose, abomaso, bovino.

A aparência granular da mucosa abomasal é característica da ostertagiose crônica e se deve à hiperplasia das glândulas gástricas, as quais também podem conter larvas de ostertagia.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

A coccidiose abomasal já foi relatada em uma ovelha. Lesões da mucosa são nodulares e hemorrágicas com hiperplasia das células mucosas do colo, atrofia de células parietais e fibrose linfoplasmacística da lâmina própria associada a esquizontes gigantes de taxonomia incerta.

Suínos

Hyostrongylus rubidus em suínos é um parasita gástrico que causa o espessamento da mucosa, com acúmulo de muco e hiperplasia de células mucosas e inflamação da lâmina própria por linfócitos, plasmócitos e eosinófilos. O parasita é filiforme e vermelho. Clinicamente, a hiostrongilose está associada à "síndrome da porca magra." Macroscopicamente, a mucosa gástrica fica espessada, catarral, e com forma levemente pavimentada, semelhante à ostertagiose dos ruminantes. Microscopicamente, observa-se metaplasia mucosa de glândulas gástricas parasitadas e das adjacentes. Folículos linfoides submucosos se desenvolvem em infestações crônicas.

Carnívoros (Cães e Gatos)

Vários gêneros de nematoides, principalmente *Ollulanus, Gnathostoma e Cylicospirura,* causam gastrite em cães e gatos, mas estas infecções são raras. *Physaloptera* spp. são frequentemente implicados como sendo parasitas gástricos de carnívoros, pois são algumas vezes encontrados no estômago durante exame endoscópico ou necropsia. Ocasionalmente eles são responsáveis por vômitos. Assemelham-se aos ascarídeos, mas geralmente se fixam pelos ganchos anteriores à válvula gástrica na mucosa duodenal proximal (Fig. 7-77). Os hospedeiros intermediários são besouros

coprófagos.

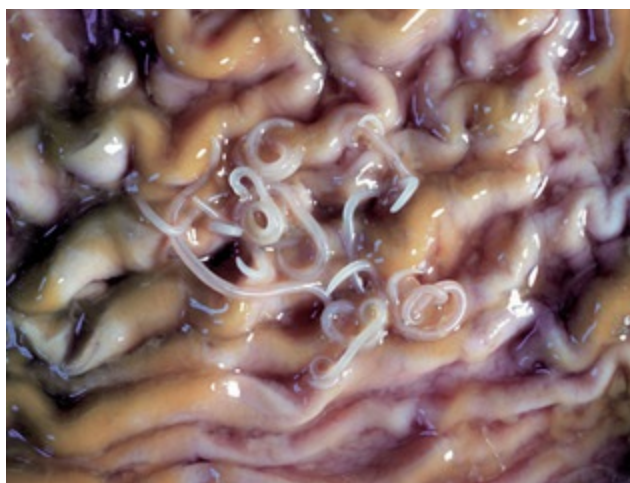



Fig. 7-77 Fisalopteriose, estômago, cão.

Nematoides robustos enrolados, *Physaloptera canis* estão presos firmemente à mucosa gástrica por pseudolábios dentados.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Neoplasia

A neoplasia gástrica, apesar de incomum, se manifesta de modos diferentes em animais domésticos. O leiomioma e mais raramente o leiomiossarcoma surgem da camada muscular (Fig. 7-78). O linfoma pode ser primário, infiltrativo ou multicêntrico na origem (Figs. 7-79 e 7-80; e Fig. 13-85). Em bovinos, o linfoma é frequentemente causado pelo vírus da leucemia bovina e possui predileção por abomaso, átrio direito e útero (Fig. 7-81). O carcinoma de células escamosas da porção estratificada escamosa (esofágica) do estômago é relativamente comum no equino (Fig. 7-82). Neoplasias glandulares, adenomas e adenocarcinomas ocorrem em todas as espécies, mas são relatados mais frequentemente em cães e gatos. Cães e gatos raramente desenvolvem tumores gástricos de mastócitos.

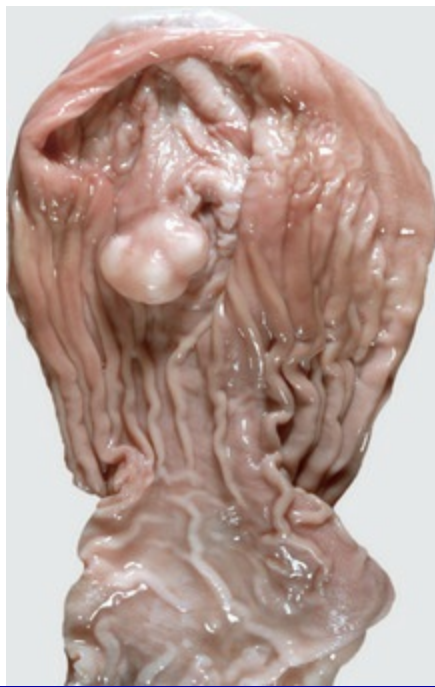



Fig. 7-78 Leiomioma, estômago, cão.

Esse tumor começou na musculatura lisa da camada muscular e está recoberto por mucosa intacta.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Fig. 7-79 Linfoma, estômago, gato.

Grande massa neoplásica e expansiva está presente na submucosa do estômago *(margem superior)* e recoberta por epitélio mucoso intacto. Note a outra massa neoplásica, a qual está ulcerada *(abaixo à direita)*. Esta última lesão é de alguma forma atípica nessa doença porque a ulceração é incomum e ocorre no estágio final da doença, quando a formação é relativamente grande e proeminente no lúmen gástrico. Na maioria dos casos de linfoma gástrico, o epitélio mucoso está intacto e não ulcerado.

(Cortesia de Dr. C.S. Patton, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Tennessee.)

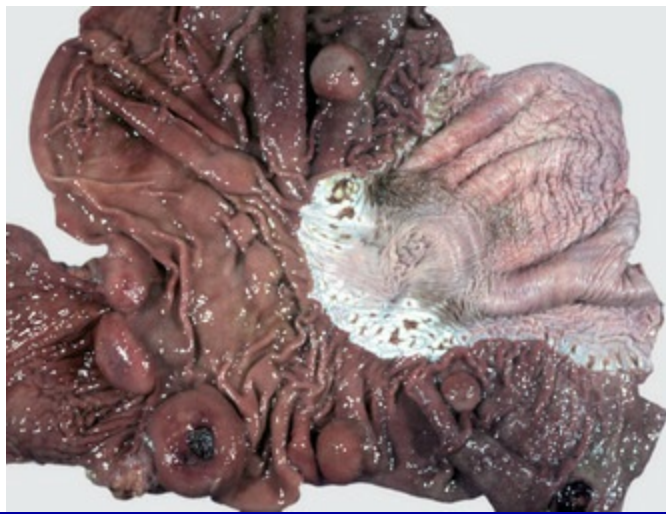



Fig. 7-80 Linfoma, estômago, cavalo.

Nódulos submucosos grandes com superfície lisa, dois dos quais possuem úlcera hemorrágica central, estão presentes na porção glandular do estômago. Úlceras na porção escamosa estratificada do estômago são locais de fixação de *Gasterophilus intestinalis*.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

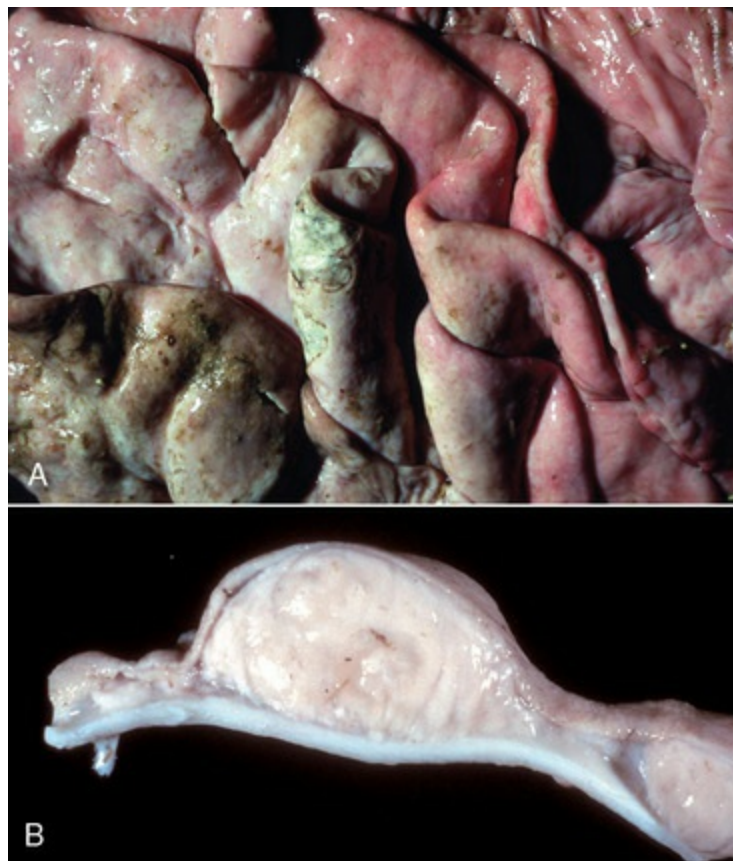



Fig. 7-81 Linfoma, abomaso, bovino.

A, Superfície da mucosa de pregas abomasais. Note que as pregas estão espessas e têm cor branco-rosa clara que resultam da infiltração de linfócitos neoplásticos. Mucosas sobrejacentes estão erodidas e ulceradas. **B,** Seção transversa. Esta seção transversa demonstra uma massa submucosa branca. A mucosa intacta está localizada no topo do espécime.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee. **B** cortesia de Dr. H.*

Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

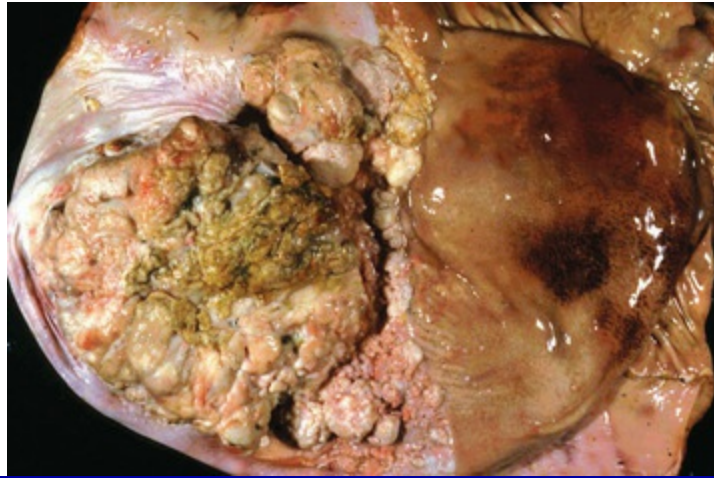



Fig. 7-82 Carcinoma de células escamosas, estômago, equino.
Massa neoplásica grande proliferativa e ulcerativa começou do epitélio da mucosa não glandular (escamosa) do estômago.

(Cortesia de Dr. A. Paulman, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Intestino

O intestino pode ser considerado um tubo localizado no interior da cavidade corporal que conduz material (ingesta) pelo corpo. A anatomia e a organização histológica geral deste tubo digestivo são demonstradas na Figura 7-83. Pela ação de enzimas, da microbiota residente e secreções adicionais do fígado e do pâncreas, a ingesta é digerida, substâncias úteis são absorvidas pelo corpo e as sobras são excretadas. Para realizar estas funções, o intestino necessita de uma grande área de superfície, o que é obtido dos três modos a seguir:

1. Enrolar o intestino dentro do abdome.
2. Inúmeras pregas que contêm vilosidades, as quais aumentam notavelmente o número de células que entram em contato com o material ingerido (Fig. 7-84).
3. Cada enterócito apresenta uma borda com microvilosidades, aumentando ainda mais a área de superfície disponível para os processos de digestão e absorção.

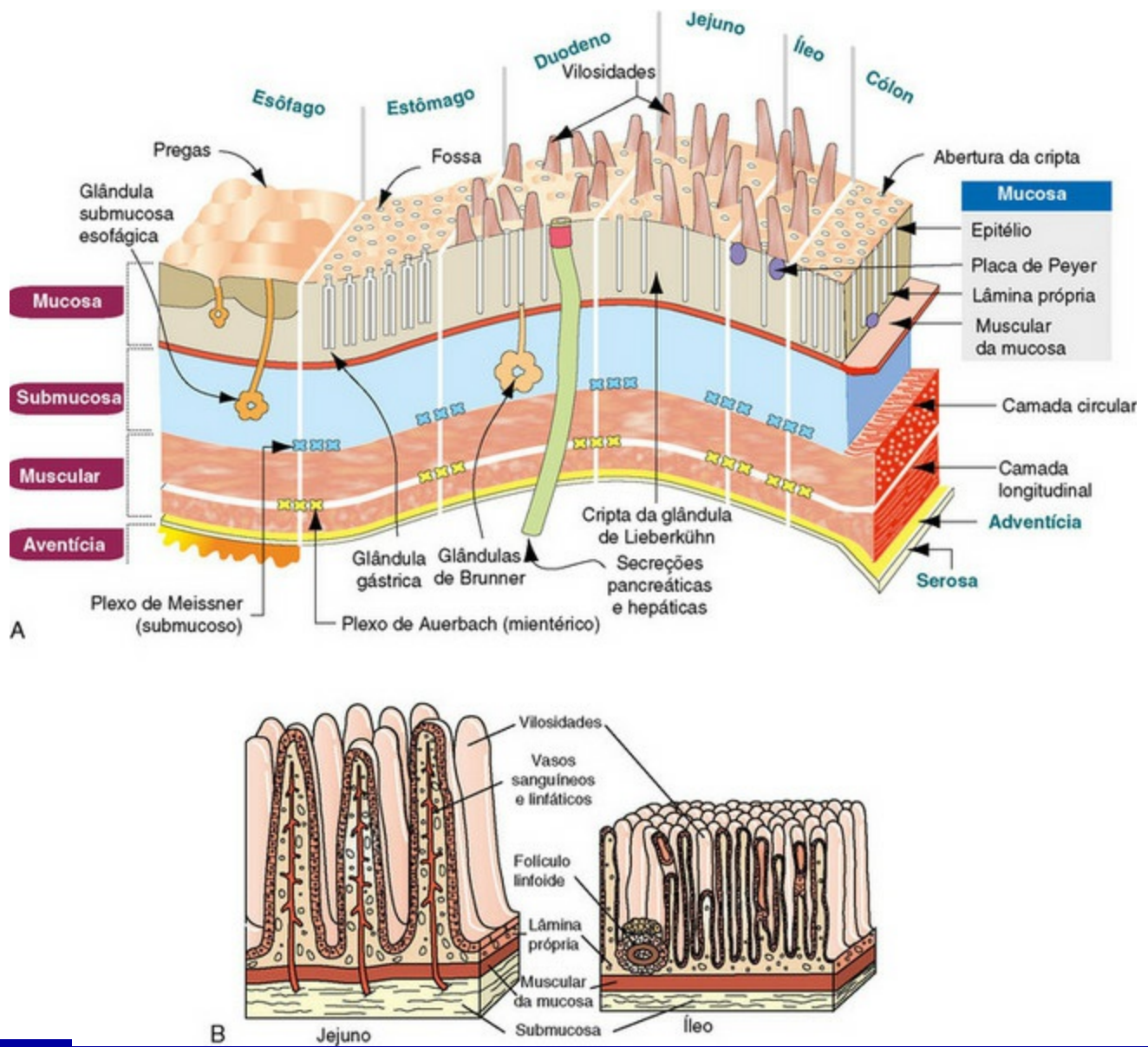



Fig. 7-83 Diagrama esquemático da organização anatômica e histológica do tubo digestivo. **A,** Tubo digestivo inteiro. **B,** Maior magnificação do jejuno e íleo.

*(**A** de Kierzenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, St Louis, 2002, Mosby.)*

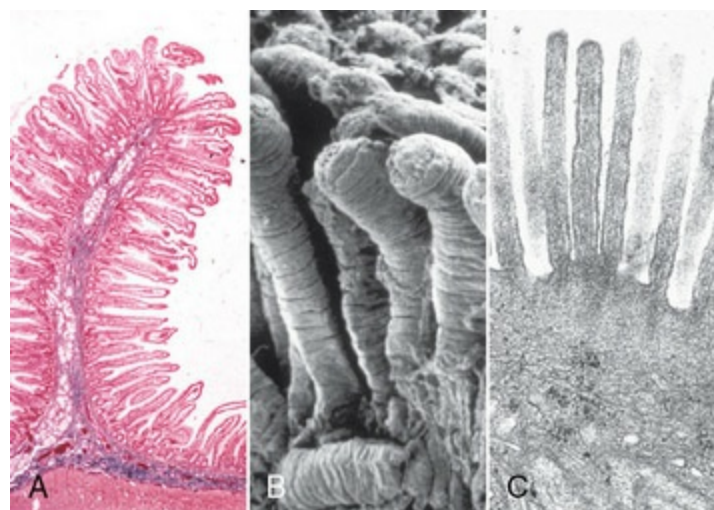



Fig. 7-84 Organização do intestino.

As superfícies digestiva e absortiva do intestino são marcadamente aumentadas pela presença das vilosidades e microvilosidades nos enterócitos. **A,** Vilosidades intestinais. Células epiteliais das vilosidades estão presentes na membrana basal (não visualizada) sobre eixo de lâmina própria. Coloração H&E. **B,** Intestino delgado, vilosidades intestinais, microscopia eletrônica de varredura. Pulverização catódica de carbono. **C,** Microvilosidades de enterócitos. TEM. Coloração por citrato de uranila e acetato de chumbo.

(De Damjanov I, Linder J: Anderson's pathology, ed 10, St Louis, 1996, Mosby.)

Os herbívoros apresentam um intestino mais longo do que os animais carnívoros ou onívoros e necessitam de uma câmara de fermentação, que seria o rúmen ou o ceco, para a digestão da celulose. Dentro das camadas de musculatura lisa e das vilosidades fica a rede neural do sistema nervoso entérico.

Estrutura e Função

A mucosa intestinal é composta por três camadas – uma camada única de células epiteliais revestindo o lúmen intestinal, células mesenquimais da lâmina própria, e a muscular da mucosa. A lesão de qualquer uma dessas estruturas pode resultar em disfunção digestiva e consequente diarreia.

Estas células funcionam como uma barreira permeável seletiva, permitindo a absorção de nutrientes, eletrólitos e água, e excluindo patógenos, toxinas e outros antígenos. O conhecimento desses tipos celulares, bem como de suas funções nos processos de digestão e absorção, é importante para a compreensão dos mecanismos das doenças intestinais. De modo semelhante, o conhecimento da biologia desses tipos celulares é importante para predizer os sinais clínicos e planejar as estratégias terapêuticas para o tratamento das doenças intestinais.

Células Epiteliais

Existem seis tipos principais de células epiteliais polarizadas revestindo o intestino. Essas células absortivas são denominadas enterócitos, células epiteliais indiferenciadas ou da cripta, células caliciformes, células de Paneth, células enterocromafins (neuroendócrina, argentafins) e células M (micropregueadas) (Fig. 7-85).

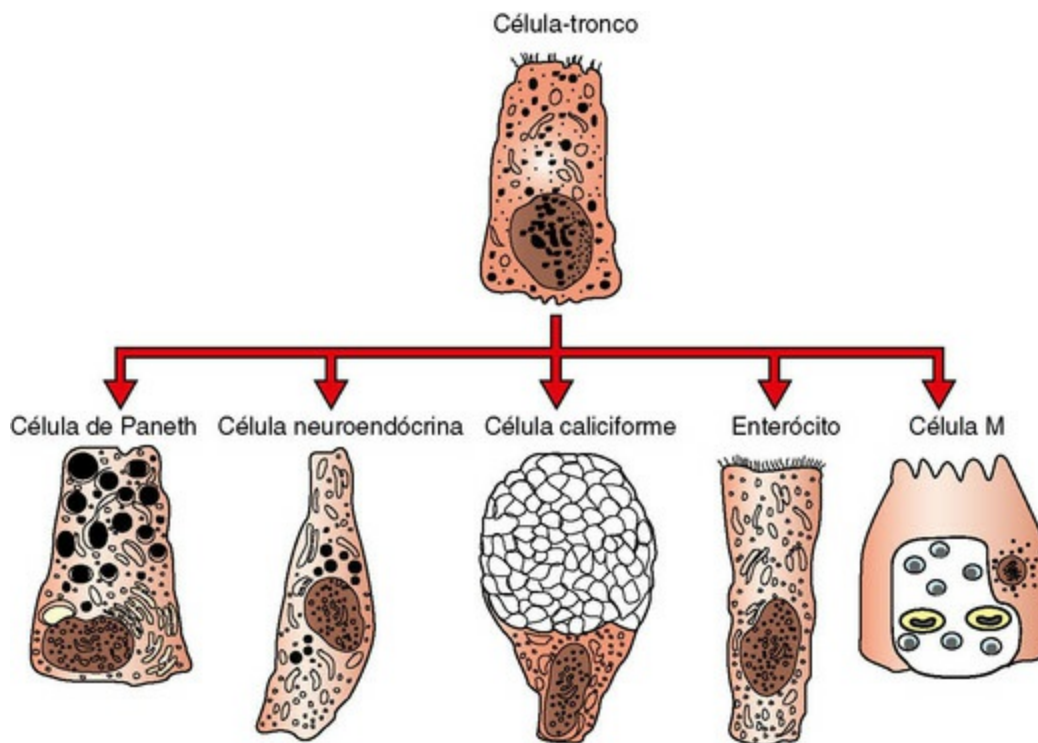



Fig. 7-85 Esquema ilustrativo dos tipos de células epiteliais do intestino delgado.
Células progenitoras, localizadas nas criptas intestinais, dão origem a todos os outros tipos de células epiteliais que revestem a cripta e cobrem as vilosidades.

(De Damjanov I, Linder J: Anderson's pathology, ed 10, St Louis, 1996, Mosby.)

Os enterócitos são células colunares altas com microvilosidade luminal. Elas apresentam glicocálix superficial no qual há enzimas digestivas e absortivas. As células maduras não proliferam, contudo inibem por retroalimentação a mitose das células da cripta por calônios. As células estão ligadas umas às outras por junções firmes compostas por mais de 40 proteínas ancoradas aos filamentos de actina, dos quais os mais predominantes são ocludina, moléculas de adesão juncional e claudinas. Muitos nutrientes são absorvidos através dos espaços intercelulares laterais. Enterócitos se movem pela cripta e vilosidades intestinais até a zona de extrusão no ápice da vilosidade, onde enterócitos estéreis são descartados no bolo fecal por um mecanismo apoptótico chamado *anoikis*. A taxa de renovação dos enterócitos é a mais rápida entre todas as populações de células fixas no corpo. Em suínos recém-nascidos, por exemplo, a taxa de renovação é de 7-10 dias. Em suínos com 3 semanas de vida, que alcançaram a microbiota máxima, essa taxa acelera para 2-3 dias.

As células epiteliais indiferenciadas da cripta apresentam pouca ou nenhuma capacidade digestiva. Elas são as células progenitoras responsáveis pela substituição de todos os outros tipos celulares epiteliais. Possuem microvilosidades curtas e esparsas. As células das criptas são consideradas a fonte do componente secretor que atua como receptor para IgA e IgM, produzidas pelos plasmócitos presentes na

lâmina própria intestinal. A taxa de migração das células da cripta em direção ao ápice da vilosidade depende de inúmeros fatores, sendo um deles a adaptação à microbiota intestinal. Nos animais livres de micro-organismos ou gnotobióticos, a taxa de reposição dos enterócitos é semelhante à observada em neonatos. As células da cripta são a fonte de secreção de íons de cloro para o interior do lúmen intestinal.

Células caliciformes secretam muco. Estão presentes tanto nas vilosidades quanto nas criptas. Seu número tende a aumentar aboralmente por toda a extensão do intestino.

Em algumas espécies, particularmente primatas, equinos e roedores, as células de Paneth estão localizadas próximo à base das criptas. Não se sabe ao certo se há células de Paneth presentes em suínos. Ao contrário de todas as outras células da superfície intestinal, estas células migram em direção às criptas em vez de irem para os ápices das vilosidades. Considera-se que as células de Paneth apresentam função secretora e fagocítica. Elas sintetizam criptidina e lisina. Essas substâncias são tóxicas para as bactérias e provavelmente protegem as células proliferativas da cripta de infecção. As células de Paneth também têm ação parácrina, abrindo canais de ânions em enterócitos, causando a secreção de cloro a partir de enterócitos da cripta. Foi sugerido que as células de Paneth desempenham um papel na eliminação de metais pesados, pois elas são seletivamente lesionadas pelo metilmercúrio. Coletivamente, as células de Paneth consistem em uma massa celular semelhante àquela do pâncreas.

As células enterocromafins, também conhecidas como *células enterocromafin* e *células argentafin* em função de sua afinidade pela coloração com prata, ocorrem primariamente na cripta e produzem serotonina, peptídeo glucoinsulotrópico, catecolaminas, gastrina, somatostatina, serotonina, colecistoquinina, secretina, bombesina, enteroglucagon e, provavelmente, outros em resposta a estímulos mecânicos. Preferencialmente, elas secretam esses produtos no tecido e não no lúmen intestinal; dessa maneira são consideradas verdadeiramente endócrinas. A serotonina, por exemplo, ativa tanto os neurônios aferentes primários intrínsecos e extrínsecos que iniciam o peristaltismo e os reflexos secretores que são transmitidos para o sistema nervoso central (SNC). Ocasionalmente, as células enteroendócrinas formam neoplasias denominadas *carcinoides*.

As células M são assim denominadas porque apresentam uma superfície micropregueada ou membranosa. Elas formam o epitélio em forma de domo que reveste o tecido linfoide associado ao intestino (GALT). Realizam importantes funções na captação de proteínas e antígenos peptídeos do lúmen intestinal e no transporte desses antígenos não digeridos até o GALT onde são captados por células dendríticas locais e macrófagos. Da mesma maneira, a células M também servem de porta de entrada para alguns patógenos, incluindo bactérias como *Salmonella,*

Yersinia e *Rhodococcus* spp., e alguns vírus como o DVB.

Células Mesenquimais

As células mesenquimais estão presentes na lâmina própria. Surgem do mesênquima primitivo, não do ectoderma ou endoderma. Seu número aumenta com a exposição ao antígeno, embora exista uma população residente desse tipo celular em animais normais.

O tecido linfoide intestinal representa 25% da massa linfoide do organismo (Fig. 7-86) e consiste naquele presente na lâmina própria e no GALT. Esse volume é maior do que o observado no baço. Apesar do fato de uma pessoa comum ingerir 700 toneladas de antígenos durante a vida, o intestino está adaptado para não responder a esses antígenos alimentares. Linfócitos da lâmina própria desempenham uma função na diferenciação de células na cripta intestinal. Começa a haver um acúmulo de dados que identificam os diferentes tipos de linfócitos T efetores e reguladores na lâmina própria e a organização funcional do GALT (Fig. 7-87).

Fig. 7-86 Tecido linfoide normal associado ao intestino (GALT), suíno.

O tecido linfoide na superfície antimesentérica do intestino é delineada por setas e forma um quarto da massa linfoide total do animal.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

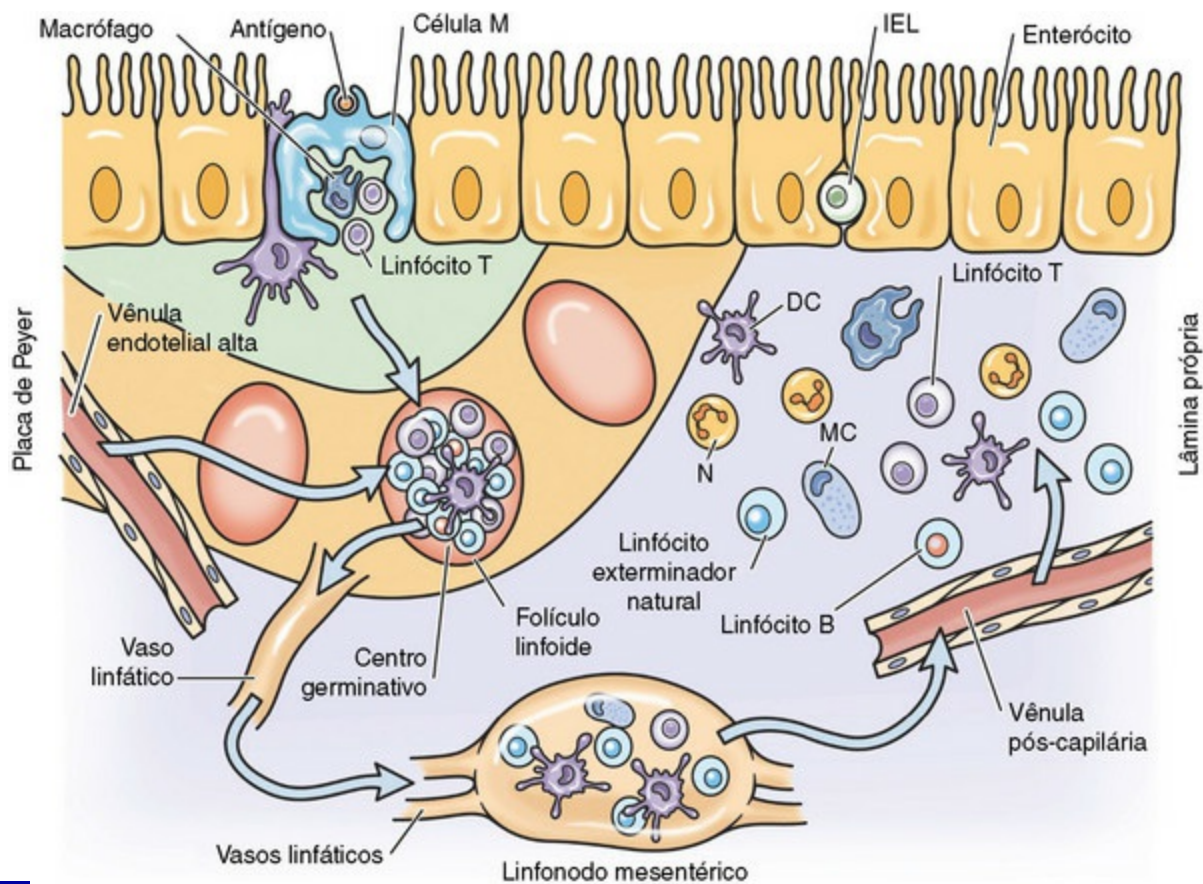



Fig. 7-87 Esquema ilustrativo da GALT.

DC, Célula dendrítica; *IEL,* linfócito intraepitelial; *M,* célula micropregueada; *MC,* mastócito; *N,* neutrófilo.

(Adaptado de Cominelli F, Arseneau KO, Blumberg RS, et al.: The mucoso immune system and gastrointestinal inflammation. In Yamata T, editor: Textbook of gastroenterology, ed 5, West Sussex, UK, 2009, Wiley-Blackwell.)

Na lâmina própria do intestino, os neutrófilos são transitórios. No sangue e em outros tecidos, os neutrófilos apresentam meia-vida curta, e sua rota normal de eliminação do organismo é migrar através da parede do trato alimentar até o lúmen, sendo digeridos ou excretados do organismo juntamente com o bolo fecal.

Os eosinófilos, quando presentes na lâmina própria e submucosa intestinal, indicam uma reação de hipersensibilidade, geralmente em resposta a antígeno alimentar ou a parasita.

Mastócitos englobam de 2% a 3% das células da lâmina própria e em condições normais ajudam a regular a barreira epitelial intestinal. Eles ajudam a controlar o fluxo sanguíneo e a coagulação, a contração da musculatura lisa, a estimulação do sistema nervoso entérico, e o peristaltismo. Também ajudam a regular a produção de eletrólitos e de muco pelos enterócitos. Reconhecem parasitas e micro-organismos por meio de mecanismos dependentes de anticorpos e de reconhecimento de receptor. Mastócitos liberam mediadores próinflamatórios e atraem células inflamatórias por meio da liberação de citosina que age de maneira parácrina.

Os leucócitos globulares são grandes linfócitos granulares com localização intraepitelial ou no interior da lâmina própria. Eles são observados em todas as espécies e ocasionalmente dão origem a neoplasias, particularmente em gatos. A função normal dessas células é desconhecida.

Mecanismos de Defesa

Os mecanismos de defesa do trato intestinal são diversos. Entre esses mecanismos estão a microbiota bacteriana residente (não patogênica), as secreções intestinais e extraintestinais, a acidez gástrica, a motilidade intestinal, a renovação epitelial, os sais biliares, os mecanismos imunológicos e, embora seja um mecanismo secundário, as células de Kupffer do fígado.

As secreções da cavidade oral, a saliva, e do intestino, ricas em mucina, impedem a aderência dos micro-organismos à mucosa do sistema digestório. Além de capturar fisicamente patógenos, o muco intestinal serve para cobrir receptores de glicolipídios e glicoproteína na superfície dos enterócitos (camada de água estacionária), prevenindo assim a adesão de patógenos e danos por toxinas. As mucinas são viscosas, e, portanto, auxiliam na proteção do epitélio contra as forças de cisalhamento de partículas movidas contra elas por ondas peristálticas. Como são extensivamente glicosiladas, as mucinas podem se ligar entre si e prender bactérias, tornando-as mais suscetíveis à eliminação pela passagem através do sistema digestório.

A acidez gástrica normal elimina inúmeros micro-organismos antes que tenham a chance de alcançar o intestino delgado. Os animais muito jovens são aclorídricos; dessa maneira podem ser mais suscetíveis a alguns micro-organismos, como a *Escherichia coli patogênica.* As bactérias helicoidais no estômago são a maior causa de úlceras gástricas em seres humanos. Embora micro-organismos semelhantes sejam encontrados no estômago dos animais domésticos, em particular nos carnívoros, seu papel na gastrite de animais ainda é incerto. Aparentemente, a acidez gástrica normal não mata todas as bactérias potencialmente patogênicas (bactérias helicoidais) presentes no estômago e intestino delgado proximal dos animais domésticos.

A microbiota bacteriana residente (não patogênica) se liga de modo competitivo aos possíveis locais de fixação nos enterócitos, ocupando assim os sítios antes das bactérias patogênicas. Estes simbiontes procarióticos coevoluíram com seus hospederios e são parte integral dos mecanismos homeostáticos. A morte destas bactérias pelo uso de antibióticos às vezes permite que patógenos colonizem o intestino e produzam doenças. Assim, animais gnotobióticos são mais suscetíveis a infecções. O microbioma aumenta o genoma do hospedeiro ao contribuir para a

fisiologia normal, resistência à doença e suscetibilidade. Bactérias no intestino excedem em dez vezes o número total de células somáticas e germinativas do corpo. Probióticos são “bactérias amigas” que às vezes são usadas terapêutica ou profilaticamente em uma variedade de produtos e nutracêuticos. Estas “bactérias amigas” também competem com os patógenos pelo substrato, alterando o pH do microambiente e tornando difícil o crescimento de bactérias competitivas, produzindo ácidos graxos de cadeia curta e substâncias inibidoras do crescimento (bactericinas) que são tóxicas para outras bactérias. As colicinas são bactericinas sintetizadas pela *E. coli.* O crescimento bacteriano também é inibido pela lactoferrina e pela peroxidase provenientes do pâncreas, e pela lisozima e defensinas provenientes das células de Paneth. A transferrina no soro e a lactoferrina produzida por enterócitos e neutrófilos em sítios de infecção servem para isolar o ferro necessário para o crescimento bacteriano.

O peristaltismo intestinal é um mecanismo protetor, pois a perda desta motilidade pode levar ao supercrescimento de bactérias presentes no intestino e a maior suscetibilidade às toxinas que não são eliminadas do intestino. Em parte, a diarreia pode ser considerada um mecanismo de defesa, uma vez que há a eliminação de bactérias e toxinas do organismo. Inversamente, algumas bactérias secretam toxinas que prejudicam a motilidade intestinal dando aos patógenos maior oportunidade de se ligar aos enterócitos.

Entre as populações de células do organismo, as células epiteliais do intestino apresentam as maiores taxas de renovação. Isso significa que patógenos com um ciclo de vida maior do que dos enterócitos não serão bem-sucedidos, pois sua célula hospedeira será eliminada antes que o patógeno consiga se reproduzir. Além disso, evidências experimentais indicam que microvilosidades dos enterócitos formam vesículas unilaminares contendo enzimas digestivas como a catalase e a fosfatase alcalina em sua superfície. Estas vesículas são descartadas no lúmen intestinal onde podem interagir com o(s) patógeno(s), evitando assim o contato dos patógenos com os enterócitos, pois estas vesículas são excretadas nas fezes.

Sais biliares inibem o crescimento de muitos organismos. Células de Kupffer do fígado agem como uma linha de defesa secundária. Como todo o sangue proveniente do intestino entra pela porta e é drenado pelos sinusoides hepáticos, as células de Kupffer encontram-se perfeitamente posicionadas para fagocitar bactérias e endotoxinas com as quais entram em contato. Em suínos, caprinos e bovinos (artiodáctilos), essas funções são desempenhadas pelos macrófagos pulmonares intravasculares.

A IgA e a IgM secretoras constituem importantes mecanismos da imunidade humoral e atuam amplamente, impedindo a fixação dos patógenos ao epitélio

intestinal. As células epiteliais da cripta sintetizam o componente secretor da IgA. A IgA funciona por meio da adesão a células M que regulam o movimento transepitelial de antígenos enquanto mascaram outros antígenos (Fig. 7-88).

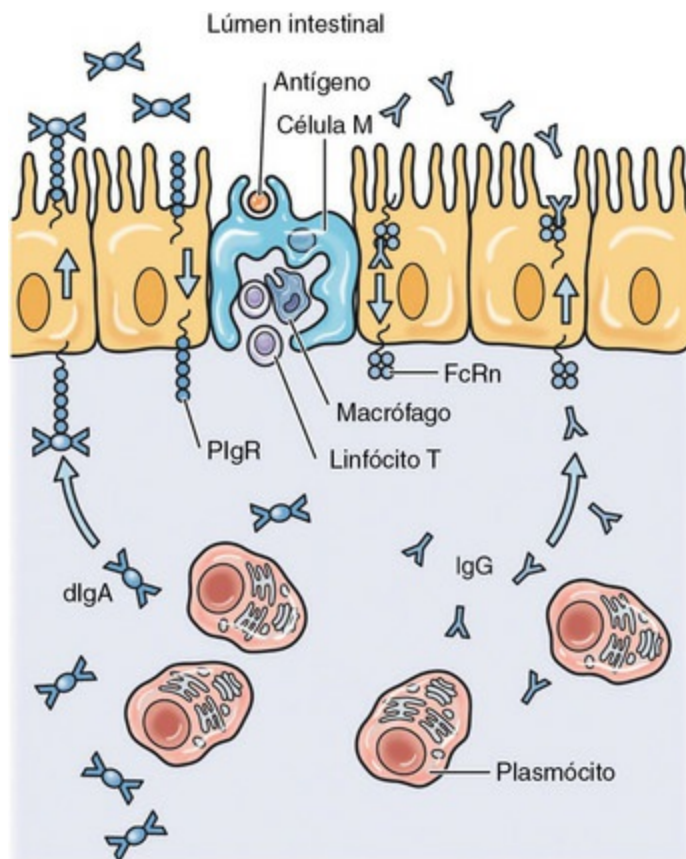



Fig. 7-88 Diagrama esquemático de secreção de imunoglobulina no intestino. O dímero de IgA (dIgA), produzido por células plasmáticas via interação com IgR polimérico (PIgR), é transportado através do epitélio intestinal em associação com o componente secretório que é uma porção de PIgR secretado no lúmen intestinal. O transporte de IgG é mediado por MHC-I (FcRn). O transporte de IgG é bidirecional, o de IgA não é. *M,* Célula micropregueada.

(Adaptado de Cominelli F, Arseneau KO, Blumberg RS, et al.: The mucosal immune system and gastrointestinal inflammation. Em Yamata T, editor: Textbook of gastroenterology, ed 5, West Sussex, UK, 2009, Wiley-Blackwell.)

Apesar de estarem em estágios iniciais, pesquisas indicam que polimorfismos genéticos do hospedeiro, incluindo o antígeno leucócito humano (HLA), provavelmente desempenham uma função na suscetibilidade e resistência a doenças.

Diarreia

Resposta à Agressão

A diarreia é definida como a eliminação de fezes anormalmente fluidas, acompanhada por aumento do volume fecal e da frequência de defecação. Patógenos que causam a diarreia são classificados em três categorias principais: aqueles que

induzem a secreção intestinal, como o *E. coli* enterotoxigênico (ETEC) (diarreia não inflamatória ou secretora); aqueles que induzem a inflamação, como *Lawsonia;* e aqueles que são invasivos, como a *Salmonella.* Para simplificar ainda mais, há dois “tipos” de mecanismos diarreicos: não inflamatório e inflamatório. Diarreias não inflamatórias são produzidas por organismos que interrompem os mecanismos absortivos ou secretores dos enterócitos sem destruir as células. Geralmente, mas não sempre, diarreias não inflamatórias afetam as porções mais proximais do intestino (ETEC, rotavírus, ou *Cryptosporidium parvum).* Diarreias inflamatórias são produzidas por organismos que produzem citotoxinas ou são invasivas e ativam citocinas que iniciam cascatas inflamatórias. As diarreias inflamatórias geralmente afetam o íleo, o ceco ou o cólon (*Salmonella, Brachyspira,* ou *Lawsonia).* Combinações dos mecanismos estão presentes em doenças específicas e são as seguintes:

- Má absorção com ou sem fermentação bacteriana levando à diarreia osmótica. De modo geral, esse é um problema do intestino delgado, contudo, o mau funcionamento secundário do cólon pode ocorrer em função da má absorção dos sais biliares e ácidos graxos, que estimulam a secreção fluida no intestino grosso.
- Hipersecreção de cloro (Cl^-) pelo regulador transmembrana da fibrose cística (CFTR) de uma mucosa estruturalmente intacta. O CFTR é regulado por quinases, que são dependentes do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), que age como um segundo mensageiro. Prostanoides, toxinas bacterianas e proteínas quinases aumentam o cAMP, aumentando assim a secreção de Cl^-. O íon de cálcio (Ca^{2+}) também desempenha uma função na abertura dos canais de Cl^- através do aumento da interação de acetilcolina com os receptores epiteliais muscarínicos via nervos colinérgicos no plexo intestinal. Através de um mecanismo diferente, que também envolve o CFTR, a secreção de bicarbonato também é aumentada. Essa atividade osmótica resulta em rede de efluxo de fluido e eletrólitos independentemente das alterações de permeabilidade, da capacidade absortiva ou do gradiente osmótico gerado de forma exógena.
- Exsudação causada pelo aumento da permeabilidade capilar ou epitelial (enteropatia com perda proteica) por perda das junções entre os enterócitos.
- A hipermotilidade geralmente está envolvida no quadro de diarreia dos animais domésticos, mas não como o mecanismo primário usual. A hipermotilidade é definida como aumento da taxa, frequência e intensidade do peristaltismo. Teoricamente, com o reduzido tempo de contato com a mucosa, a digestão e a absorção dos nutrientes e da água devem ser menos eficientes. Acredita-se que a motilidade reduzida em determinadas doenças possibilita o aumento da

proliferação bacteriana (Fig. 7-89). De modo oposto, algumas enterotoxinas são capazes de estimular a motilidade intestinal. Em algumas disfunções de motilidade em seres humanos, como a acalasia, doença de Hirschsprung, doença inflamatória intestinal (DII) e outras, há uma alteração na rede de células intersticiais de Cajal dentro da musculatura lisa da parede do intestino. Não se sabe se esta é uma causa ou um efeito das disfunções de motilidade intestinal.

- Receptores tipo Toll (TLRs) e suas moléculas associadas produzidas por enterócitos e leucócitos são muito importantes na regulação da inflamação intestinal e na resposta do hospedeiro aos patógenos intestinais.
- As células M regulam a apresentação de antígeno para o GALT.
- Outros fatores (prostaglandinas, leucotrienos, fator de ativação plaquetário) atuam nos nervos entéricos para induzir a secreção intestinal por células de cripta, mediada por neurotransmissores.
- O dano celular é possivelmente uma consequência da inflamação mediada por linfócitos T ou proteases e oxidantes secretados pelos mastócitos. Os linfócitos T também podem afetar a maturação das células epiteliais, levando à atrofia dos vilos e à hiperplasia das criptas.
- A morte celular pode resultar da invasão do enterócito pelo patógeno, multiplicação do patógeno e extrusão dos enterócitos afetados. Essas mudanças levam a uma notável distorção da arquitetura da vilosidade com falta de enterócitos absortivos maduros acompanhada por má absorção de nutrientes e diarreia osmótica.
- Mastócitos da lâmina própria estão estreitamente associadas aos neurônios entéricos e à vasculatura entérica. Eles liberam histamina, prostaglandinas, 5HT e enzimas proteolíticas que também desempenham uma função na produção da diarreia.

Aumento da entrada de bactérias
- Acidez gástrica reduzida
- Gastrectomia
- Fístula jejuno-colônica

Anormalidade das alças intestinais

Eliminação reduzida de bactérias
- Distúrbios de motilidade
- Obstrução do intestino
- Imunodeficiência
- Caquexia

Aumento da multiplicação de bactérias

Supercrescimento bacteriano

Desconjugação de sais biliares

Toxinas

Consumo de nutrientes

Deficiência de sais biliares

Lesão à célula epitelial intestinal

Malabsorção

Fig. 7-89 Diagrama esquemático do mecanismo pelo qual o supercrescimento bacteriano intestinal causa malabsorção e diarreia.

(De Damjanov I, Linder J: Anderson's pathology, ed 10, St Louis, 1996, Mosby.)

Como seria de se esperar, a patogênese da diarreia é complicada, envolvendo uma complexa interação de células e fatores que atualmente estão sendo elucidados por meio de variadas técnicas moleculares. Por exemplo, quando um patógeno invade ou se liga a um enterócito, o patógeno pode liberar enterotoxina. Essa toxina provoca a liberação de citocinas pelos enterócitos, particularmente interleucina 8 (IL-8). Essas citocinas ativam macrófagos residentes e recrutam novos macrófagos para a lâmina própria a partir do sangue. Os leucócitos ativados liberam fatores solúveis (histamina, serotonina, adenosina) que aumentam a secreção intestinal dos íons de cloro e água e inibem a absorção (Figs. 7-90 e 7-91). O recrutamento de células inflamatórias para áreas de agressão resulta na liberação de uma sopa química de citocinas (Fig. 7-92).

Ingestão de toxina

Ingestão de organismos

Colonização do intestino

Elaboração de toxina

Ligação de toxina a receptores de enterócitos

↑ Concentrações de mediadores intracelulares (↑ cAMP, cGMP, Ca^{2+})

Ativação de alvos dos mediadores intracelulares (proteína quinases etc.)

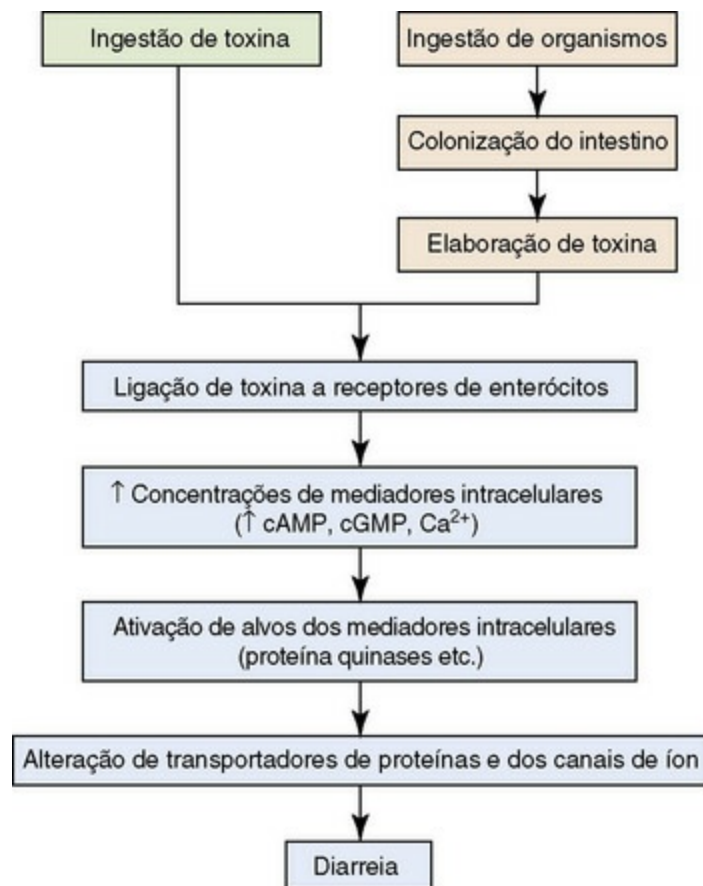
Alteração de transportadores de proteínas e dos canais de íon

Diarreia

Fig. 7-90 Diagrama esquemático do mecanismo de ação para a diarreia bacteriana mediada por enterotoxina.

(Adaptado de Cominelli F, Arseneau KO, Blumberg RS, et al.: The mucosal immune system and gastrointestinal inflammation. Em Yamata T, editor: Textbook of gastroenterology, ed 5, West Sussex, UK, 2009, Wiley-Blackwell.)

Ingestão de organismos

Colonização intestinal

Invasão das mucosas

Elaboração de citotoxina

Multiplicação intramucosa

Metabólitos do ácido araquidônico, citocinas

Inflamação Aguda

Diarreia

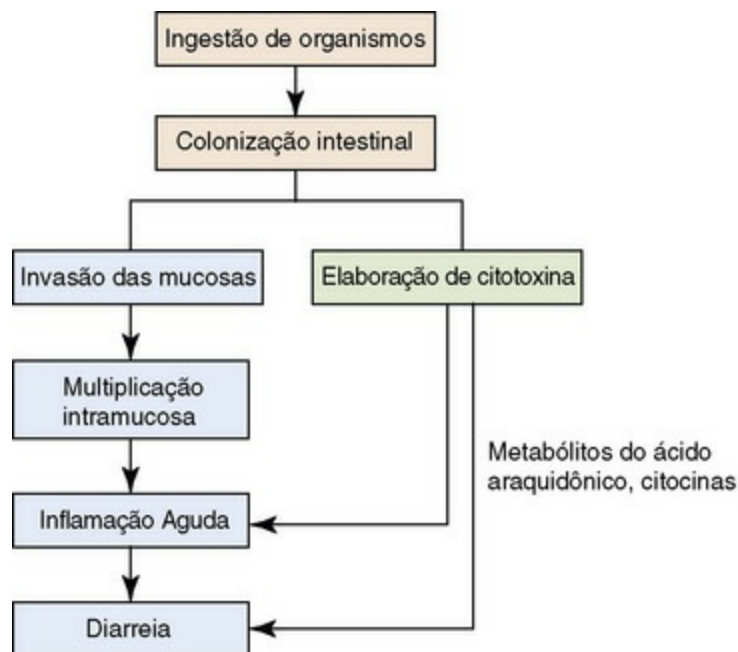



Fig. 7-91 Diagrama esquemático do mecanismo de inflamação bacteriana invasiva e mediada por citotoxina.

(Adaptado de Cominelli F, Arseneau KO, Blumberg RS, et al.: The mucosal immune system and gastrointestinal

inflammation. Em Yamata T, editor: Textbook of gastroenterology, ed 5, West Sussex, UK, 2009, Wiley-Blackwell.)

Fig. 7-92 Diagrama esquemático de fatores quimiotáticos durante inflamação intestinal. *ECF,* Fator quimiotático para eosinófilo; *IFN-γ*, interferon-γ; *IL,* interleucina; *LTB 4*, leucotrieno B 4; *PAF,* fator de ativação de plaqueta; *TGF-β*, fator de crescimento tumoral-β.

(Adaptado de Cominelli F, Arseneau KO, Blumberg RS, et al.: The mucosal immune system and gastrointestinal inflammation. Em Yamata T, editor: Textbook of gastroenterology, ed 5, West Sussex, UK, 2009, Wiley-Blackwell.)

Adicionalmente, existem causas não intestinais de diarreia que devem ser consideradas, além das doenças intestinais. Nesse grupo se encontram o hipertireoidismo, a doença de Addison, a insuficiência pancreática, a pancreatite, a insuficiência renal crônica, entre outras. Essas doenças são discutidas em seus respectivos capítulos neste livro.

Consequências

As fezes normais têm 75% de água. Fezes diarreicas têm mais de 85% de água. A consequência do excesso de perda de fluido nas fezes pela diarreia é a desidratação. A desidratação resulta em hipovolemia, que resulta em hemoconcentração, a qual resulta em perfusão tecidual inadequada. A energia é então gerada nos tecidos pela glicólise anaeróbica. A hipoglicemia resultante leva à cetoacidose. A acidose é, por definição, a redução do pH sanguíneo e tecidual. A acidose causa redução das funções dos sistemas enzimáticos dependentes de pH. A acidose é combinada à perda fecal de bicarbonato na diarreia e aos resultados da excreção renal inadequada de íons hidrogênio e absorção inadequada de bicarbonato, os quais são efeito tardio da inadequada perfusão renal. O resultante desbalanço eletrolítico leva ao aumento na concentração intracelular de íon hidrogênio e à redução na concentração intracelular de íon potássio. O desbalanço reduz o controle neuromuscular da contração miocárdica, levando à posterior redução na perfusão tecidual. Um ciclo vicioso resultante, que culmina em choque hipovolêmico.

Anomalias de Desenvolvimento

Atresia

A oclusão do lúmen intestinal devido ao desenvolvimento anômalo da parede intestinal é denominada *atresia* (Fig. 7-93). A atresia é geralmente denominada em função da parte do intestino que é ocluída, como, por exemplo, atresia anal ou atresia colônica. As causas da atresia em animais domésticos não são completamente

entendidas, mas podem ser resultado de lesões mecânicas a vasos sanguíneos fetais em uma porção do intestino, como, por exemplo, causada pelo mau posicionamento, que compromete a circulação e resulta em acidentes vasculares e isquemia. A liberação do mecônio na cavidade abdominal do feto pode resultar em peritonite estéril e ser responsável por alguns casos de atresia, como na fibrose cística de seres humanos. Em outros casos, as células embrionárias que ocluem o lúmen falham em se separar, resultando em atresia. O resultado final é a atresia segmentar, na qual um segmento do intestino está totalmente ausente ou completamente ocluído devido à falta de desenvolvimento epitelial e confluência entre duas porções contíguas (Figs. 7-94 e 7-95).

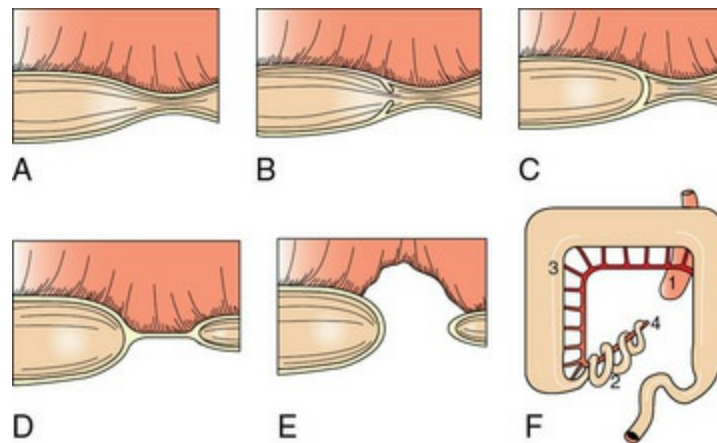



Fig. 7-93 Esquema ilustrativo dos tipos de estenose e atresia.

A, Estenose. **B,** Estenose com membrana parcial. **C,** Atresia em membrana. **D,** Atresia em cordão fibroso. **E,** Atresia em fundo cego. **F,** Atresia em árvore de natal (*1,* jejuno; *2,* íleo; *3,* cólon; *4,* artéria ileocólica).

(De van der Gaag I, Tibboel D: Vet Pathol 17(5):565-574, 1980.)

Fig. 7-94 Distensão abdominal, atresia colônica, suíno de engorda.

Este suíno estava inapto a defecar desde o nascimento, devido a malformação durante o desenvolvimento do cólon distal. Note o abdome marcadamente distendido.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

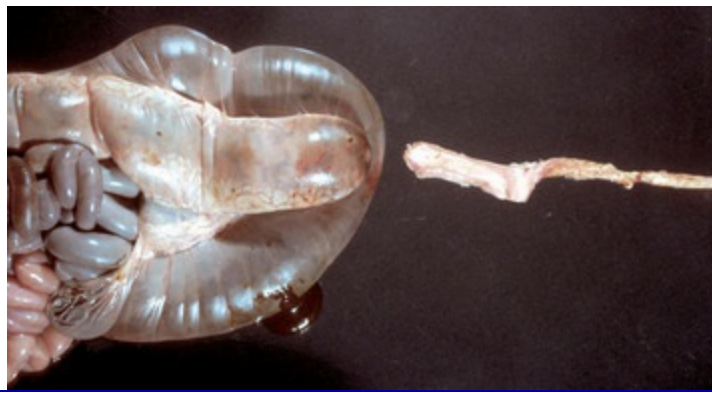



Fig. 7-95 *Atresia coli*, cólon, bovino.
Há um segmento atrético cego do cólon espiral. O segmento menor à direita na fotografia é distal, a parte terminal do cólon.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Divertículo de Meckel

O divertículo de Meckel é um remanescente do ducto onfalomesentérico. Em geral, desaparece após o primeiro trimestre de gestação, mas pode persistir em todas as espécies de mamíferos. É próximo da terminação do íleo, representa a haste do saco vitelino, e devido à sua localização e por ter uma extremidade cega pode ser confundido com o ceco.

Megacólon

O megacólon, como o próprio nome indica, é um cólon grande, normalmente repleto de fezes (Figs. 7-96 e 7-97) que pode ser congênito ou adquirido. A forma congênita ocorre em suínos, cães, gatos, potros overos e seres humanos a partir de uma deficiência de desenvolvimento dos plexos mioentéricos (doença de Hirschsprung) secundária à falha de migração de neuroblastos da crista neural para os plexos mioentéricos colorretais.

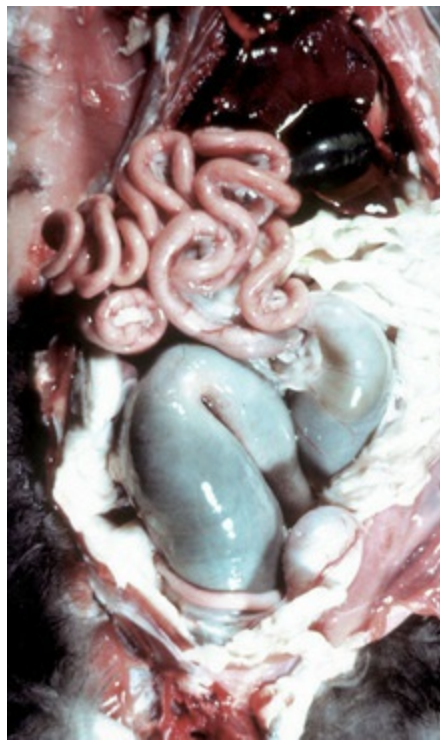



Fig. 7-96 Megacólon, cólon, gato.

Esta doença pode ser congênita devido à falta de inervação ou atresia do cólon distal ou ânus. Também pode ser adquirida secundária a lesão nervosa.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Fig. 7-97 Megacólon, cólon, cão.

O cólon a partir do ceco *(C)* até o ânus está dilatado por fezes. Em cães, essa doença possui patogenia semelhante à descrita em gato (Fig. 7-96).

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

O padrão overo de coloração equina é definido por manchas brancas da epiderme no abdome ventral ou lateral, estendendo-se dorsalmente até a linha média dorsal, mas não a incluindo. A epiderme também não é pigmentada no pescoço lateral e flanco. O padrão overo tipicamente inclui pelo menos uma pata pigmentada. Potros afetados são brancos e parecem normais ao nascimento. Eles não

eliminam mecônio; subsequentemente desenvolvem cólica e geralmente morrem em até 72 horas após o parto. Esses potros brancos não apresentam peristaltismo devido à ausência do plexo mioentérico (Auerbach) ou plexo submucoso (Meissner), particularmente no cólon e reto. Portanto, essas anomalias podem ser denominadas aganglionoses. O megacólon agangliônico congênito é contraído e não peristáltico. A dilatação ou megacólon ocorre proximal à porção agangliônica do intestino.

O megacólon adquirido é secundário ao dano à inervação colônica. Tais eventos são usualmente decorrentes de traumas, mais comumente em carnívoros atropelados. A atresia anal também pode resultar em megacólon.

Obstrução Intestinal

A obstrução mecânica do trato intestinal ocorre em todas as espécies de animais domésticos e selvagens. Apesar de corpos estranhos de todos os tipos terem sido removidos dos animais durante cirurgia, os efeitos sistêmicos em longo prazo de alguns corpos estranhos também são importantes. Estes incluem a toxicose por cobre e zinco pela ingestão de moedas em cães, focas, ruminantes e cavalos e o envenenamento de gado por ingestão de pilhas velhas. Primatas enjaulados em instalações ultrapassadas com tinta à base de chumbo ou barras de chumbo também podem sucumbir ao envenenamento por chumbo. Infecção por *Pythium insidiosum* já causou obstrução intestinal em um filhote de cão devido à inflamação associada à infecção.

Enterólitos e Impactação

Enterólitos são de ocorrência rara em espécies que não os equinos. A raça Árabe tem maior incidência. Geralmente, os animais afetados têm mais de 4 anos de idade. As pedras são usualmente formadas por fosfato amônio magnesiano (estruvita) e agregadas ao redor de um núcleo central pequeno, frequentemente um corpo estranho metálico (consulte a Figura Web 7-13 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os enterólitos variam muito em tamanho, de vários centímetros em diâmetro a mais de 20 cm, e podem pesar vários quilos. Geralmente se alojam na flexura pélvica ou no cólon transverso. Dietas com alto teor de magnésio e fósforo predispõem à formação de enterólito. No passado, os cavalos que eram mantidos em moinhos de grãos e de outros alimentos tinham acesso a grande quantidade de farelo barato e, portanto, eram mais propensos ao desenvolvimento de enterólitos. Na Califórnia, o uso de feno de alfafa altamente proteico e rico em magnésio pode explicar, parcialmente, a maior incidência de enterólitos nos equídeos de lá.

A presença de ingesta compactada que não pode se mover ao longo do trato

intestinal (impactação) ocorre em todas as espécies. É especialmente comum em equinos em seguida à administração de anti-helmínticos e resultante da morte rápida de grande número de nematoides, particularmente ascarídeos (consulte a Figura Web 7-14 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A impactação cecal ocorre em equinos idosos devido a dieta rica em fibras (indigeríveis), debilidade ou dentição deficiente causada pela falta de nivelamento mecânico dos dentes (desgaste corretivo com a grosna). A ingesta fibrosa também pode resultar em impactação ileal. Grandes quantidades de areia ingerida podem se acumular em qualquer lugar no cólon do equino, resultando em impactação (cólica por areia).

Constrições com Obstrução

Constrições são o resultado do estreitamento do lúmen de um canal; neste caso, o canal intestinal. Elas geralmente são o resultado da cura com cicatrização de ferimentos penetrantes e não penetrantes de todos os tipos, ou de um ferimento vascular causador de infarto, seguido pela cura com fibrose (Fig. 7-98). Por exemplo, a constrição retal é uma sequela de salmonelose em suínos e se deve em parte à trombose da artéria hemorroidal cranial e à falta de circulação colateral (Fig. 7-99), que poderia garantir habilidade ao segmento intestinal permanecer viável. Elas obstruem o intestino.

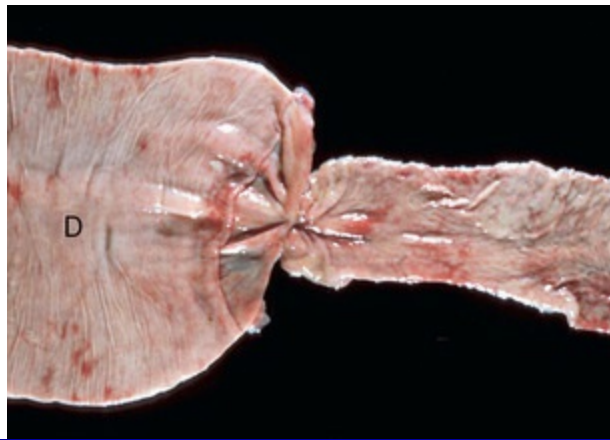



Fig. 7-98 Constrição, intestino, equino.

O intestino dilatado *(D)* é proximal à constrição. Tais constrições podem ser causadas por feridas penetrantes ou não penetrantes de todos os tipos, a partir do lado luminal ou secundárias a lesão vascular.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Fig. 7-99 Constrição, cólon, suíno.

Essa lesão *(entre setas)* em suínos tem sido atribuída à trombose da artéria hemorroidal cranial, devido a vasculite e trombose causada por salmonela.

(Cortesia de Dr. CS Patton, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Tennessee.)

Intussuscepção

Quando um segmento intestinal invagina para dentro do segmento imediatamente distal do intestino, a lesão é denominada *intussuscepção* (Figs. 7-100 e 7-101). O intussuscepto é o segmento aprisionado, e o intussuscepiente é a porção que envolve o segmento do intestino. A causa é geralmente desconhecida, mas se acredita que esteja associada à irritabilidade intestinal e à hipermotilidade. A irritabilidade e a hipermotilidade podem ocorrer secundariamente à enterite, irritação causada por parasitas de todos os tipos, e debilidade geral. Corpos estranhos, neoplasias e alguns parasitas, como o verme nodular das ovelhas (*Oesophagostomum* spp.), por meio da produção de nódulos subserosos pode proporcionar uma base para o intestino invaginar para dentro de si mesmo. No cão, a intussuscepção do intestino foi relacionada ao manuseio do intestino delgado durante cirurgia (ou causada por ele), a nódulos linfoides hipertrofiados e a granulomas secundários a doenças inflamatórias e parasitárias, corpos estranhos lineares (barbante) (Fig. 7-102, *A*) e ascarídeos.

Intussuscipiente
Intussuscepto
Íleo
A

B

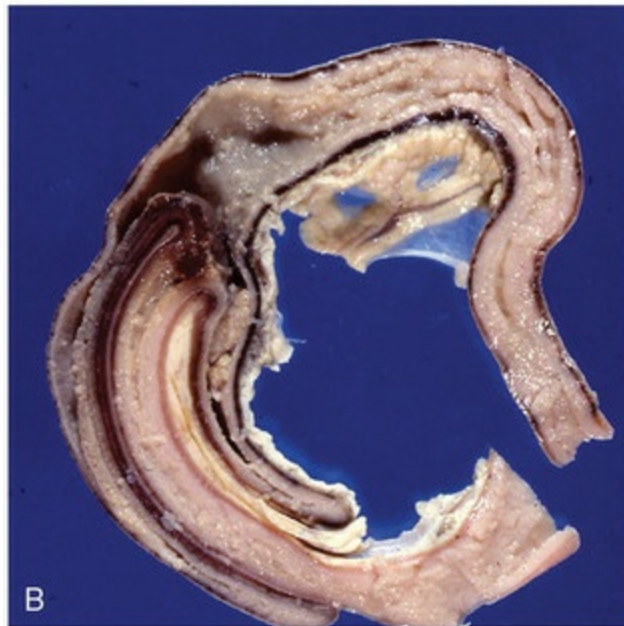
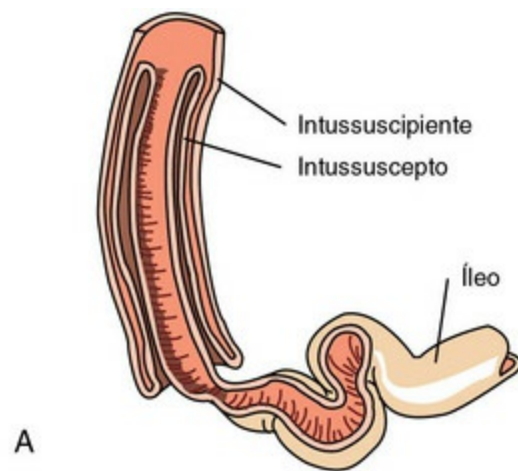



Fig. 7-100 Intussuscepção.

A, Diagrama esquemático demonstrando o posicionamento anatômico dos segmentos do intestino delgado em uma intussuscepção. **B,** Corte longitudinal de intussuscepção do intestino delgado mostrando a posição do intussuscepto (segmento preso) e do intussuscipiente (a porção circundante) do intestino delgado.

*(**A** redesenhado com permissão do Dr. T. Boosinger; **B** cortesia de Dr. T. Boosinger, College of Veterinary Medicine, Auburn University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Fig. 7-101 Intussuscepção ileocecal, íleo, equino.

O intussuscipiente necrótico está presente no lúmen do ceco aberto.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

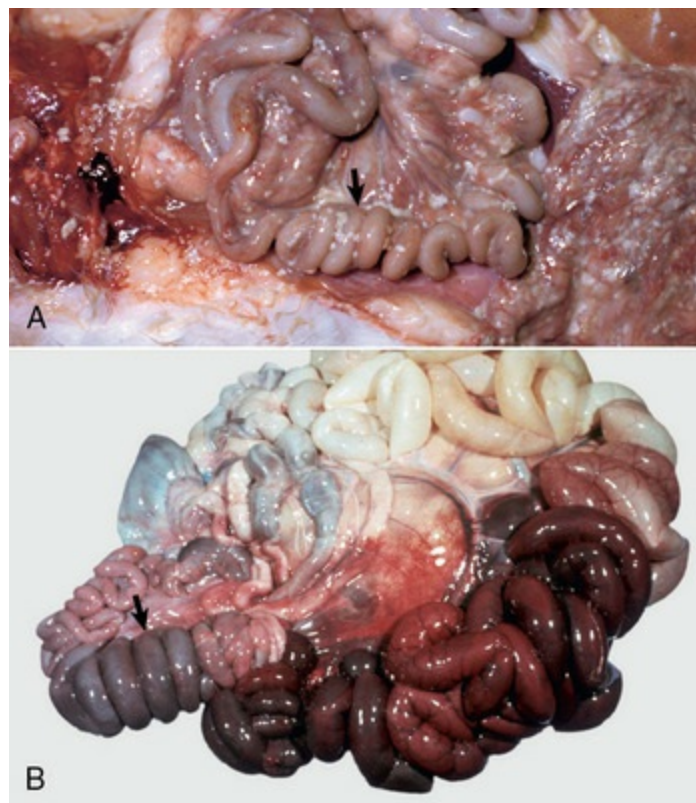



Fig. 7-102 Intestinos dobrados como sanfona.

A, Intestino delgado, gato. Um corpo estranho linear (barbante de rosbife) causou a aparência de sanfona do intestino delgado *(seta)*. O peristaltismo intestinal sobre o barbante, que está esticado no lúmen intestinal causa efeito abrasivo de serra e perfuração do intestino, resultando em peritonite, o exsudato esbranquiçado é observado nas superfícies serosas. **B,** Intussuscepção, intestino, suíno. A intussuscepção em forma de sanfona *(seta)* é contígua ao intestino infartado, como resultado de uma estrangulação vascular.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

Em bovídeos e equídeos, tumores, abscessos e granulomas podem ser causas de intussuscepção. Em equídeos, unicamente a arterite verminótica pode causar intussuscepções. As intussuscepções ileoileal, ileocecal, cecocecal e cecocólica são algumas vezes associadas a *Anoplocephala perfoliata*. Raramente ocorrem intussuscepções duodenogástricas e gastroesofágicas.

As características clínicas da intussuscepção são semelhantes àquelas da obstrução intestinal. Em pequenos animais com paredes abdominais finas, algumas vezes podem ser palpadas. As intussuscepções são segmentos aumentados, espessos, do intestino que variam em tamanho. Macroscopicamente, são segmentos do intestino tumefeitos e friáveis. Assemelhan-se às dobras de uma sanfona (Fig. 7-102, *B*). A coloração varia de vermelha a preta, dependendo do grau de comprometimento vascular, variando de congestão a hemorragia e necrose. A aderência do intussuscepto ao mesentério pode ser vista se estendendo a partir da lesão. Isso ocorre conforme o mesentério vascular é puxado para dentro do intussuscipiente comprimindo primeiro as veias com paredes mais finas e depois as artérias. Exsudação de fibrina, necrose isquêmica, congestão e edema podem ocorrer no intussuscepto e no intussuscipiente. Em raras ocasiões, a intussuscepção anterior a morte sofre redução espontânea pelo despregamento e pelo intussucepto infartado, o qual então é eliminado nas fezes. Frequentemente o local de despregamento é substituído por tecido fibroso, e uma cicatriz circunferencial ou uma constrição se formam.

Como o peristaltismo continua após a morte, invaginações intestinais podem ocorrer no período *post mortem*. Antes de atribuir a causa da morte à obstrução intestinal por intussuscepção, existe a necessidade de determinar se a intussuscepção ocorreu antes ou após a morte. Como a inflamação apenas ocorre em organismos vivos, as invaginações *post mortem* são facilmente reduzidas por não existirem aderências, e estas não são acompanhadas de hiperemia ou fibrina nas superfícies peritoniais, as quais permanecem lisas e brilhantes.

Íleo

O íleo paralítico (íleo adinâmico) é a hipomotilidade não mecânica resultando em obstrução funcional do intestino (pseudo-obstrução). Ela pode ser decorrente de paralisia da parede intestinal (geralmente como resultado da manipulação intestinal durante cirurgia), peritonite por qualquer causa, choque, dor intensa, estimulação anormal dos nervos esplâncnicos, toxemia, desbalanços eletrolíticos (especialmente hipocalemia), deficiência de vitaminas do complexo B, uremia, tétano, diabetes melito ou envenenamento por metais pesados.

O intestino não está paralisado, mas, devido à descarga nervosa contínua, torna-

se refratário, resultando em falta de estimulação tônica da musculatura intestinal. Na maioria dos casos de íleo paralítico, não há lesões macroscópicas além de, talvez, a dilatação atônica do intestino. Ela ocorre na maioria das espécies animais.

A doença do capim em equídeos da Europa, sul da América do Sul, e raramente dos EUA, está associada à disfagia gastrointestinal, hipomotilidade e cólica subsequente. Lesões degenerativas dessa condição idiopática estão presentes nos gânglios autonômicos, sugerindo que ela seja uma disautonomia adquirida. Um surto ocasional em equídeos está associado à ocorrência temporoespacial de lesões semelhantes em coelhos. A ingestão de *Clostridium botulinum* tipo C com produção subsequente de toxina é a causa suspeita desta condição.

Enteropatia Mucoide

A enteropatia mucoide é uma doença subaguda e fatal de coelhos jovens caracterizada por quantidades abundantes de muco nas fezes, concomitantemente à impactação do ceco e algumas vezes do cólon saculado (Fig. 7-103). Apesar de poder haver grande número de bactérias coliformes de *Clostridium perfringens* no intestino afetado, a diautonomia (Fig. 14-111) foi documentada em cuniculturas afetadas por essa condição.

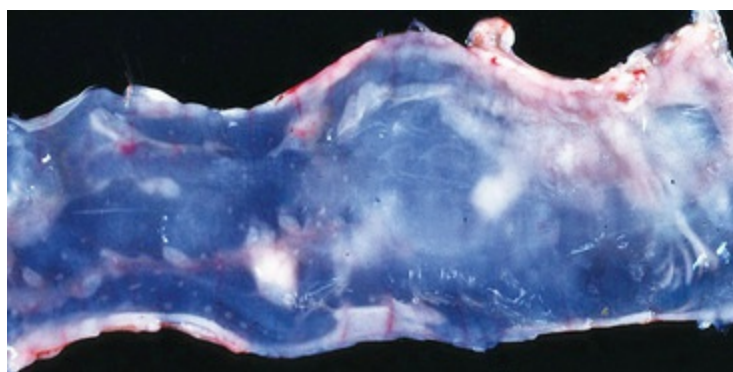



Fig. 7-103 Enteropatia mucoide, cólon, coelho.

Apesar de a *Escherichia coli* e *Clostridia perfringens* poderem ser isoladas do intestino dilatado, preenchido por muco, a causa desta condição é uma disautonomia dos plexos intestinais.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Deslocamentos intestinais

Os deslocamentos intestinais incluem herniações que levam a encarcerações (fixação) do intestino deslocado e finalmente a estrangulações (interferência no fluxo sanguíneo) do segmento encarcerado do intestino e são classificados como internos ou externos.

As herniações internas são deslocamentos do intestino por um forame normal ou

patológico na cavidade abdominal. O deslocamento mais comum ocorre em cavalos e inclui herniação através do forame epiploico e através de rupturas mesentéricas. A borda dorsal do forame epiploico é formada pelo lobo caudado do fígado e pela veia cava caudal. A fronteira ventral é o lobo direito do pâncreas, o ligamento gastropancreático e a veia porta. A fronteira cranial é o ligamento hepatoduodenal e a fronteira caudal é a junção do pâncreas e mesoduodeno. A cavidade epiploica é apenas um espaço potencial. É proposto que o lobo caudado do fígado seja atrofiado em cavalos idosos, aumentando o forame e possibilitando que alças do intestino atravessem a abertura e se tornem encarceradas e estranguladas (consulte a Figura Web 7-15 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Hérnias externas são formadas quando um saco herniário, formado por uma bolsa de peritônio parietal, penetra para fora da cavidade abdominal. Tipos de herniação externa incluem umbilical, ventral, diafragmática (Fig. 7-104), hiatal, inguinal, escrotal (Fig. 7-105) e perineal, nomeadas de acordo com a localização da víscera deslocada. As hérnias perineais são vistas em cães idosos machos com aumento da glândula prostática e obstipação. Algumas dessas herniações (diafragmática, perineal) são mais corretamente denominadas *eventrações* (protrusão do intestino através da parede abdominal ou diafragma), pois elas não são acompanhadas da bolsa peritonial. Deiscência de feridas pós-operatórias de uma incisão abdominal ventral também causa eventração.

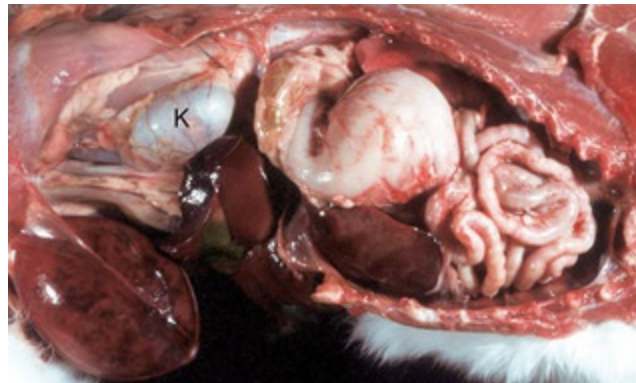



Fig. 7-104 Hérnia diafragmática, abdome, gato.

Ruptura traumática do diafragma permitiu a passagem dos intestinos, estômago e fígado para a cavidade torácica, resultando em deslocamento e compressão das vísceras torácicas e consequentemente comprometimento da função cardiopulmonar. *K,* Rim.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

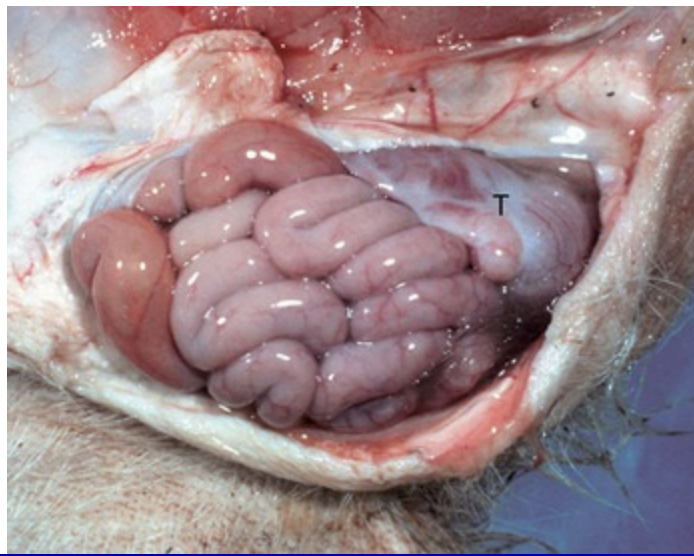



Fig. 7-105 Hérnia escrotal, escroto, suíno.

Alças intestinais penetraram através do canal inguinal no escroto, alojando-se na cavidade escrotal e deslocando caudalmente o testículo *(T)*.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Deve ser notado que hérnias umbilicais são geralmente causadas por um defeito na parede abdominal, e não pela mastigação do cordão umbilical pela fêmea. As hérnias umbilicais podem possuir uma base genética, portanto deve haver preocupação ética em se reparar tais hérnias em animais de exposição e destinados à reprodução. Em bezerros, infecções umbilicais também estão associadas ao aumento do risco de surgimento de hérnia.

O prolapso retal pode ocorrer secundário ao tenesmo ou esforço pós-parto excessivo (Fig. 7-106).

Fig. 7-106 Prolapso de reto, ânus, gato.

Tenesmo causou o prolapso do reto.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Vólvulo e Torção

O vólvulo é a rotação do intestino em seu eixo mesentérico. Torção é a rotação de um órgão tubular ao longo de seu eixo longitudinal. Esta última é mais comum no ceco de bovinos e equinos, e ocasionalmente no abomaso de bezerros (consulte a Figura Web 7-10 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Tanto o vólvulo quanto a torção resultam na compressão das veias e artérias mesentéricas, resultando em isquemia inicialmente seguida por obstrução — primeiro as veias e depois as artérias, conforme a pressão sobre as veias mesentéricas aumenta. O infarto é o resultado da oclusão de veias mesentéricas de parede fina. Devido ao suprimento mesentérico arterial ser anatomicamente mais resistente à oclusão, o sangue é bombeado para o segmento torcido, mas não consegue ser drenado. Resultam edema, congestão, hemorragia e eventual necrose (Figs. 7-107 e 7-108). É provável que o mecanismo de torção intestinal seja secundário ao movimento da cavidade abdominal (*i. e.*, o intestino permanece parado e o equino rola ou se move ao redor do intestino imóvel).

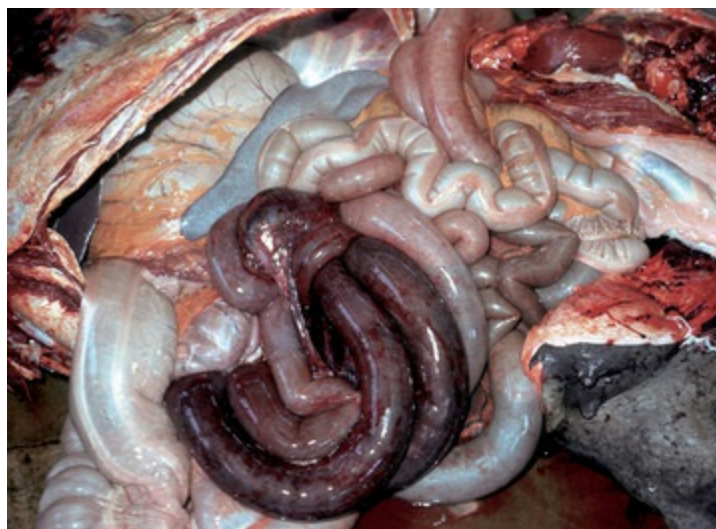



Fig. 7-107 Infarto, intestino delgado, equino.

Vólvulo intestinal resultou em comprometimento vascular e infarto de várias alças do intestino.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

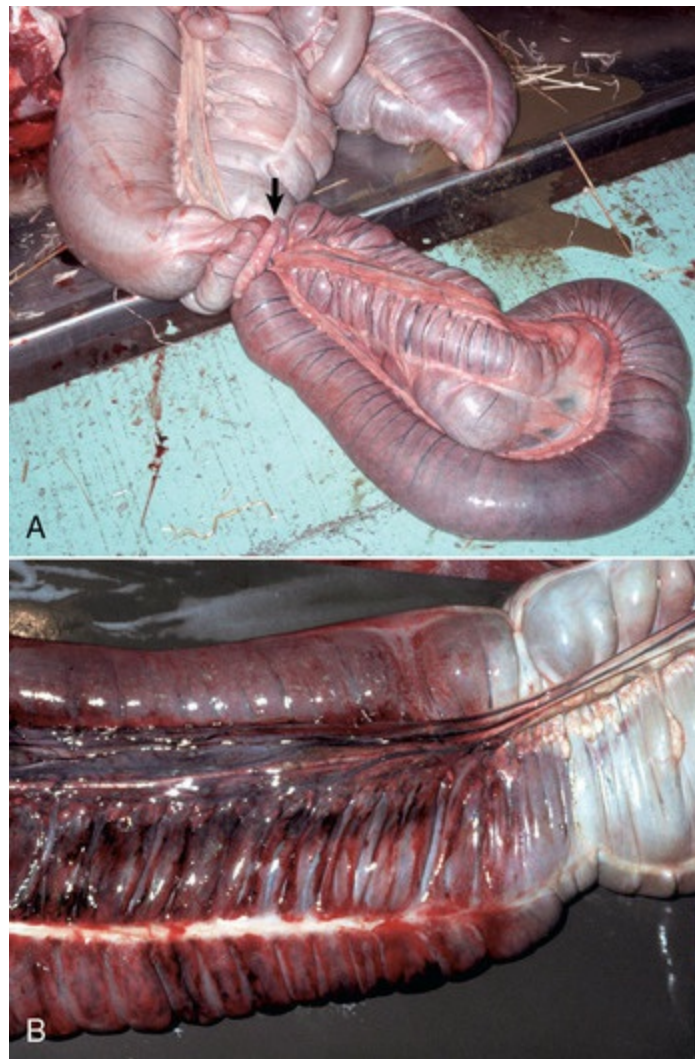



Fig. 7-108 Torção, cólon maior, equino.

A, Rotação do cólon em seu eixo longo resultou em grave cólica com estrangulação *(seta)*. Note a descoloração, que varia de vermelha a azul, do cólon distal à torção, causada por obstrução do fluxo sanguíneo venoso. **B,** Note a nítida linha de demarcação (ponto onde a torção ocorreu) entre o cólon viável *(à direita)* e cólon não viável *(à esquerda)* causada pela obstrução do fluxo sanguíneo venoso. Nesse caso, a torção não foi encontrada no momento da necropsia; entretanto, uma torção comumente irá se desfazer por si só (reduzir sozinha) durante o transporte do animal morto para a sala de necropsia.

*(**A** cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University. **B** cortesia de Dr. M.D. McCracken, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Durante cirurgia ou necropsia, o segmento rotacionado do intestino está distendido por gás e fluido, aparecendo tanto vermelho-escuro quanto preto (Fig. 2-42). Usualmente existe uma nítida linha de demarcação entre o intestino normal e o afetado. Essa linha marca o local para a ressecção cirúrgica. O vólvulo pode resultar em uma rotação do intestino de até 720 graus, tanto no sentido horário quanto anti-horário em seu eixo mesentérico. Dessa forma, a correção cirúrgica de um vólvulo pode ser difícil e complexa. É importante determinar a viabilidade do intestino após a redução de um vólvulo. O segmento afetado do intestino está frequentemente

necrótico, congesto e hemorrágico. Estase intestinal e toxemia e/ou bacteremia podem resultar em supercrescimento bacteriano e necrose intestinal anóxica. A lesão de reperfusão também pode ocorrer. Toxemia e ruptura intestinal podem resultar em morte.

O vólvulo do intestino grosso de equinos ocorre mais comumente no cólon esquerdo. Em equídeos, o cólon esquerdo ventral é uma extensão do cólon ventral direito, iniciando-se na flexura esternal. O cólon ventral esquerdo se dobra para trás de si mesmo, na abertura pélvica, para formar o cólon dorsal esquerdo. Essa flexura pélvica pode ser palpada retalmente. O cólon dorsal esquerdo se torna o cólon dorsal direito na flexura diafragmática. A flexura diafragmática localiza-se cranial à flexura esternal, e normalmente contacta a parede corporal ventral. O cólon dorsal esquerdo é saculado com uma tênia; o cólon ventral esquerdo é saculado com quatro tênias. Quando a rotação ocorre, geralmente é no sentido horário ao redor do mesocólon e é, portanto, um vólvulo. A torção do cólon maior de éguas é responsável por metade dos deslocamentos intestinais do período periparto.

Um tipo peculiar de estrangulação intestinal ocorre em equinos nos quais lipomas, que são pedunculados, se enrolam ao redor do mesentério intestinal ou do próprio intestino, causando isquemia, cólica e morte (Fig. 7-109). Lipomas pedunculados podem girar sobre seu pedículo cortando seu próprio suprimento de sangue. Quando isso ocorre, eles passam por mineralização e às vezes por ossificação. A haste pode tornar-se necrótica e romper, deixando um lipoma flutuando livremente dentro da cavidade abdominal onde não causa nenhum dano aparente. Entretanto, a maioria dos lipomas mesentéricos não tem qualquer consequência clínica. Estrangulações intestinais por lipomas pedunculados foram raramente relatadas em cães.

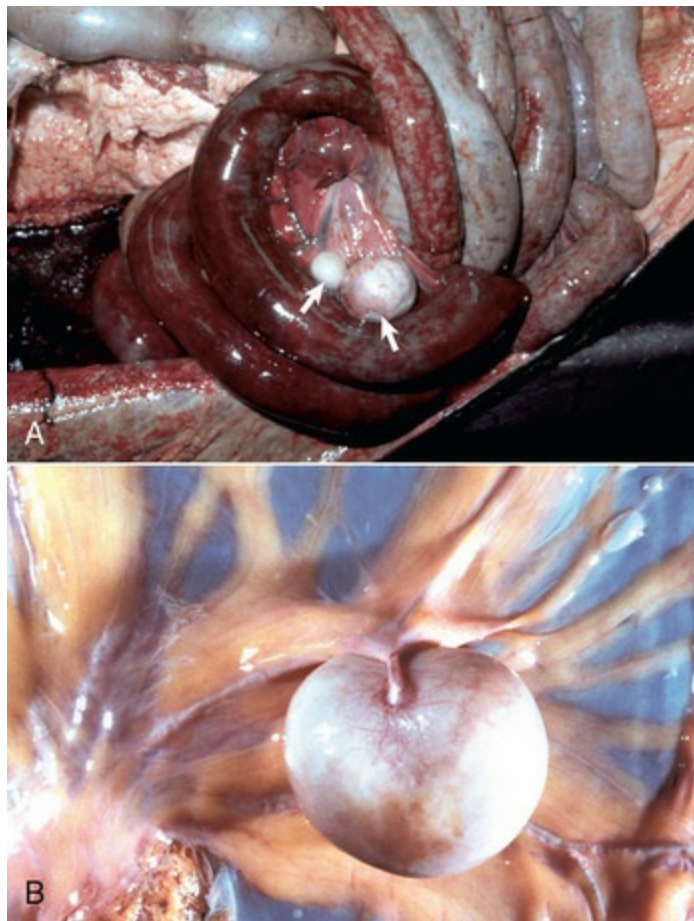



Fig. 7-109 Lipomas pedunculados.

A, Estrangulação intestinal por lipomas pedunculados, intestino delgado, equino. Dois lipomas *(setas)* envolveram o mesentério e estrangularam o intestino resultando em infarto. **B,** Mesentério, equino. Vista próxima de um lipoma pedunculado.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B** cortesia de Faculdade de Medicina Veterinária, Universida de Illinois.)*

Encarceramento Nefroesplênico

O encarceramento nefroesplênico do cólon maior em equinos se deve ao deslocamento dorsal esquerdo do cólon dorsal esquerdo ou do cólon ventral esquerdo, entre o baço e a parede esquerda do corpo. O aprisionamento ocorre dorsalmente sobre o ligamento nefroesplênico que corre entre o rim esquerdo e o baço. A causa do deslocamento é desconhecida, mas pode ocorrer secundária ao comportamento de rolagem dos equinos ou distensão por gás do cólon maior. Se não corrigida, tanto pela rolagem do equino quanto por cirurgia, podem ocorrer ruptura intestinal e morte.

Deslocamento Dorsal à Direita

Na condição equina de deslocamento dorsal à direita, os cólons dorsal esquerdo e ventral são deslocados para a direita do ceco e podem resultar em torção com

sintomas de cólica. Esta é uma doença corrigida por cirurgia.

Doenças ou Condições Diversas

A ruptura cecal ou do intestino grosso ocorre mais comumente em éguas pós-parturientes (Fig. 7-110), mas também pode resultar de impactação e de complicações de anestesia. Os locais de ruptura variam, e os mecanismos são desconhecidos. Ruptura retal iatrogênica pode ocorrer secundária à palpação retal (Fig. 7-111). A presença de sangue na luva de palpação retal após a palpação é uma causa de preocupação, pois a peritonite pode ser resultado da penetração na cavidade peritonial, especialmente se o corte ocorrer ventralmente.

Fig. 7-110 Peritonite fibrinosa, abdome, equino.

A presença de fibrina e ingesta aderente às superfícies serosas indica perfuração ou ruptura do intestino anterior à morte.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Fig. 7-111 Ulceração, reto, equino.

Hemorragia, úlceras e rupturas no reto são frequentemente causadas por pessoas inexperientes ou por palpação vigorosa demais.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Os divertículos são cavidades revestidas por epitélio que é derivado do epitélio

da mucosa, que se estendem pela muscular da mucosa, submucosa e muscular, e frequentemente alcançam a serosa, onde algumas vezes rompem, causando peritonite (Figs. 7-112 e 7-113; consulte a Figura Web 7-16 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Isso pode ocorrer em qualquer parte do intestino tubular, incluindo o esôfago e o ceco.

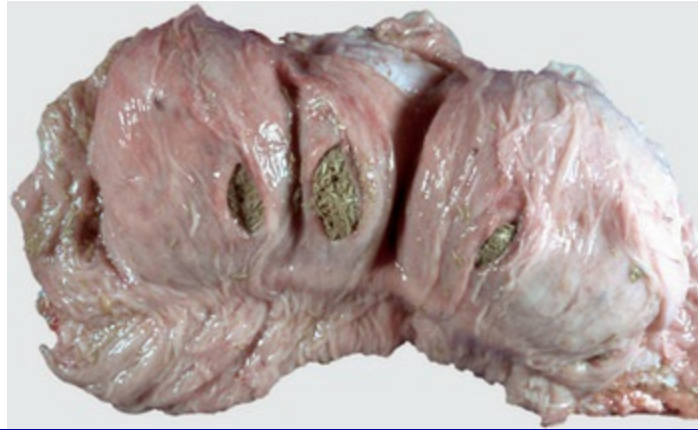



Fig. 7-112 Divertículos, ceco, equino.

Divertículos são evaginações da mucosa para dentro das camadas musculares lisas subjacentes do cólon. Eles são preenchidos por ingesta e revestidos por mucosa intacta.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

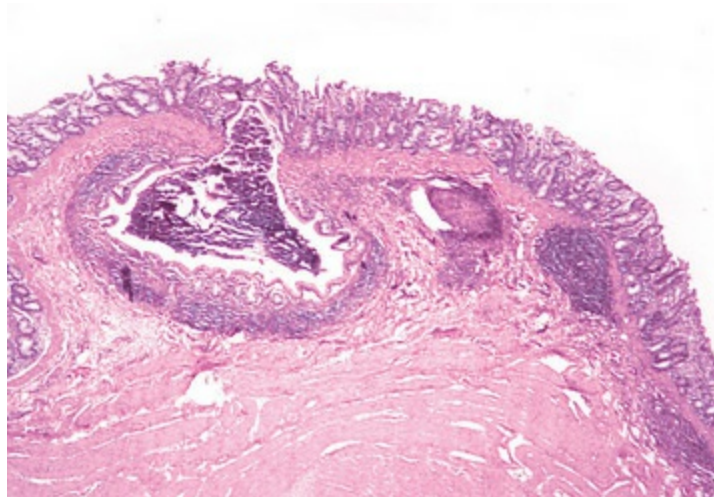



Fig. 7-113 Divertículo, cólon, bovino.

Um divertículo revestido por mucosa superficial atravessou a submucosa para se alojar próximo à muscular. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

A hipertrofia muscular do íleo distal é uma condição idiopática de equinos e suínos. Apesar de geralmente ser um achado incidental, a hipertrofia da camada muscular pode levar a impactação e ruptura do íleo. A lesão em equinos é, às vezes, segmentar, afetando o íleo e variavelmente o jejuno. Frequentemente, a lesão é uma

sequela da hipertrofia muscular causada pela válvula ileocecal danificada ou estenótica. A hipertrofia muscular dos equídeos também pode afetar o duodeno e o jejuno, em associação com os divertículos naqueles segmentos do intestino. Equinos com hipertrofia muscular do íleo distal podem apresentar cólica branda, diarreia ocasional e perda de peso. Frequentemente a hipertrofia muscular é assintomática. A hipertrofia muscular do íleo em suínos geralmente ocorre como lesão idiopática, assintomática. A hipertrofia muscular da camada muscular associada à diverticulose do íleo já foi relatada em suínos, Yorkshire jovens e em ovelhas Romney Marsh e Hampshire. Suspeita-se que a lesão seja secundária a uma obstrução funcional da válvula ileocecal. Podem ocorrer diverticulose e/ou ruptura intestinal.

Os gatos podem apresentar hipertrofia grave da camada circular interna da camada muscular do íleo e, algumas vezes, do jejuno. Em gatos com síndrome hipereosinofílica, uma doença caracterizada por infiltrado eosinofílico intramural, a hipertrofia do antro gástrico e da musculatura do intestino delgado pode ocorrer. Hipertrofia muscular do intestino e hiperplasia da camada média de artérias pulmonares ocorrem em felinos que receberam grandes doses orais de larvas de *Toxocara cati.* Essas condições são frequentemente acompanhadas por diarreia e enterite eosinofílica. Fibrose da lâmina própria e hipertrofia da camada muscular interna podem resultar em um intestino rígido, espessado.

Outra lesão única em equinos é o *Hemomelasma ilei.* Essas lesões são placas rosas a negras, que variam em comprimento de vários milímetros até muitos centímetros e podem ocorrer em qualquer lugar na subserosa do intestino, mas são geralmente limitadas ao íleo (Fig. 7-114; e Fig. 3-39). Elas são atribuídas à migração de larvas de estrôngilos (frequentemente *Strongylus edentatus*) e localizadas na superfície serosa antimesentérica. Entretanto, parasitas nunca foram observados nas lesões e, portanto, a causa do *hemomelasma ilei* é desconhecida. Geralmente não apresentam consequência clínica, mas podem ocasionalmente levar a constrição intestinal e cólica intermitente.

Fig. 7-114 Hemomelasma ileal, íleo, equino.

Placas fibrovasculares hemorrágicas e escleróticas na serosa antimesentérica são atribuídas à migração de larvas de *Strongylus (Strongylus edentatus),* mas esta associação nunca foi demonstrada.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A ceroidose intestinal ou leiomiometaplasia é também denominada *"intestino pardo canino"*. A descoloração da musculatura lisa intestinal pode ocorrer em associação a enterite e pancreatite crônica. Experimentalmente, a leiomiometaplasia pode ser produzida em cães pela deficiência de vitamina E, em associação ao excesso de lipídios na dieta. A pigmentação intestinal canina e humana é o resultado da deficiência de vitamina E. A necessidade dietética de vitamina E é proporcional à concentração de ácidos graxos poli-insaturados na dieta. A ceroidose intestinal provavelmente não causa sinais clínicos, mas pode ser um indicador de desordem metabólica ou nutricional. Nessa condição, a serosa intestinal varia de marrom-bronzeado a escuro (Fig. 7-115). O estômago e o intestino grosso são afetados de modo variável, assim como o intestino delgado. O acúmulo de lipofucsina marrom, granular e que se cora por coloração álcool-acidorresistente nos lisossomos perinucleares dos leiomiócitos é característica dessa condição.

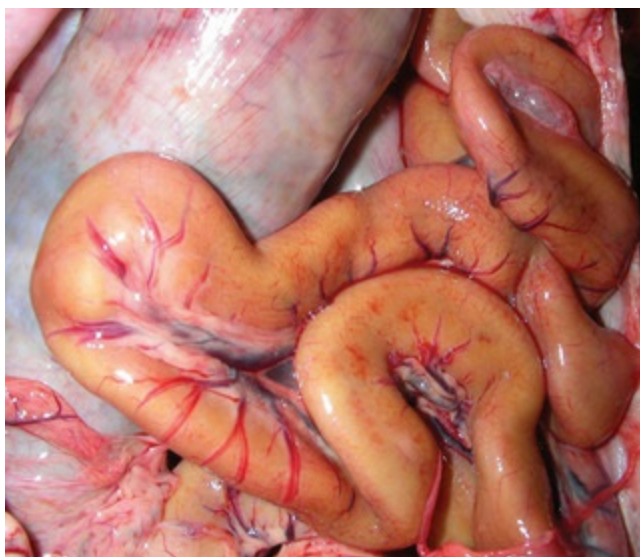



Fig. 7-115 Leiomiometaplasia (lipofucsinose), intestino, cão.

O "intestino pardo canino" é uma condição rara causada pelo acúmulo de pigmento marrom, que hoje se sabe que é ceroide (antigamente denominado *lipofucsina)* nos lisossomos das células musculares lisas da camada muscular. É uma condição decorrente da deficiência de vitamina E na dieta.

(Cortesia de Dr. L. Borst, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A amiloidose está ocasionalmente presente nas paredes intestinais e vasculares da lâmina própria e *muscularis*, em associação com infiltrações sistêmicas de amiloide AA, em uma variedade de espécies animais de todas as idades.

As listras tigroides são um tipo de congestão não específica dos sulcos colônicos, secundárias à diarreia e/ou tenesmo (consulte a Figura Web 7-17 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As listras longitudinais vermelhas e pálidas são

formadas pelas extremidades congestionadas das pregas alternando com a mucosa descongestionada entre elas.

Substâncias Tóxicas ao Intestino Delgado

Devido à maioria das toxinas entrarem no organismo através da ingestão, aquelas que são irritantes podem causar lesões de contato na cavidade oral, esôfago, estômago e intestino. As lesões resultantes são geralmente hemorragia e inflamação. Em muitos casos de intoxicação, a indução do vômito é contraindicada, pois o que queima ao descer também irá queimar ao subir. Para alguns intoxicantes, produtos genéticos de resistência a drogas múltiplas dos enterócitos (MDR1) são parte do processo de desintoxicação. Além disso, enzimas P450 estão presentes nas vilosidades do enterócitos, embora em quantidade bem menor do que no fígado. Sua maior concentração é no jejuno, e diminui aboralmente. Em seres humanos, a ingestão de suco de toranja interfere com o funcionamento destas enzimas, resultando às vezes em maior disponibilidade para drogas orais.

O número e os tipos de substâncias químicas e intoxicantes a que os animais são expostos são tão grandes que tornam difícil sua listagem. Alguns exemplos são fósforo, arsênico, samambaia (bovinos), mercúrio, carvalho, cobre, nitrato, tálio e besouros meloídeos. Besouros meloídeos, uma toxicidade específica, às vezes são incorporados no feno empacotado (Fig. 7-116). Eles contêm um irritante tópico denominado cantaridina. As lesões incluem o destacamento do epitélio do estômago e de enterócitos do intestino delgado proximal (Fig. 7-117). Além disso, a cantaridina pode causar úlceras hemorrágicas da bexiga urinária e necrose do miocárdio.

Fig. 7-116 Besouros meloideos listrados.

Várias espécies de besouros vesicantes (*Epicauta* spp.), como o cinza, o preto e o listrado, podem ser encontradas por todos os Estados Unidos. Eles contêm uma substância causadora de bolha que, quando ingerida, causa inflamação e formação de bolhas nas superfícies mucosas. Usualmente, esses besouros são aprisionados e esmagados junto ao feno dobrado.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia.)

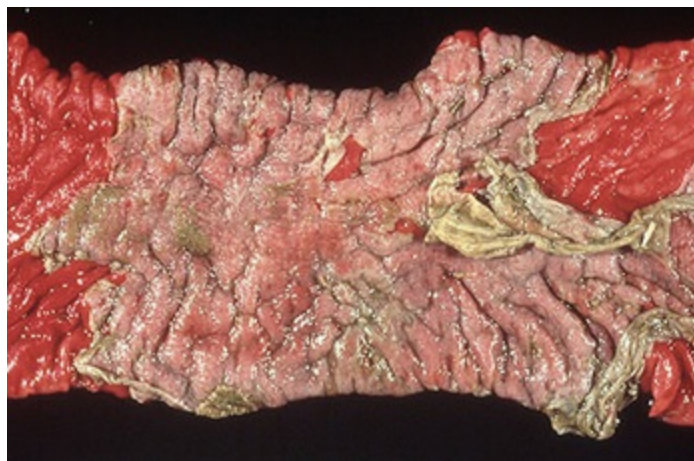



Fig. 7-117 Enterite necro-hemorrágica aguda, intestino delgado, equino.
A grave necrose com despregamento da mucosa intestinal é resultado da cantaridina, uma toxina presente em besouros meloídeos ingeridos.

(Cortesia de Dr. R. Panciera, School of Veterinary Medicine, Oklahoma State University, e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Apesar de não ser geralmente considerado toxicante, os corticosteroides causam perfuração colônica em alguns cães tratados e podem atrasar a cicatrização gastrointestinal. Eles causam isso devido à redução da renovação celular, reduzindo a produção de muco e estimulando a secreção de gastrina e levando ao aumento da produção de ácido. Os AINEs podem causar *colite dorsal direita* em equídeos. Essa colite é caracterizada por necrose, resultante de erosões e úlceras. A perda epitelial pode ser grave, com a permanência de apenas ilhas arredondadas de mucosa normal em regeneração. O edema maciço do intestino desnudo causa ruptura da submucosa em um padrão de diamante alongado. O mecanismo da lesão é decorrente da utilização oral ocasionando a inibição da síntese de prostaglandinas. Os neutrófilos participam aumentando a elevação da síntese do fator-α de necrose tumoral, leucotrieno B4 e regulação positiva de moléculas de adesão leucocitária.

Doenças Vasculares do Intestino

Parasitas

Em equídeos, larvas de *Strongylus vulgaris* de quarto estádio estão presentes na parede da artéria mesentérica cranial, resultando em arterite. Desenvolvem-se aneurismas (alguns com metaplasia óssea e da medula óssea) e tromboses murais (Fig. 7-118; consulte também Fig. 10-71). Em muitos casos, mesmo a oclusão completa da artéria

mesentérica anterior (Fig. 2-27) não resulta em infarto intestinal, pois em casos de oclusão vascular lenta a circulação colateral garante a viabilidade do segmento intestinal (Fig. 7-119). Dessa forma, é importante certificar-se de que as artérias colônicas estejam trombosadas antes de designar a causa de morte intestinal ao *Strongylus vulgaris*. Frequentemente, cólica intensa e morte resultam do infarto intestinal secundário à arterite verminótica e trombose.

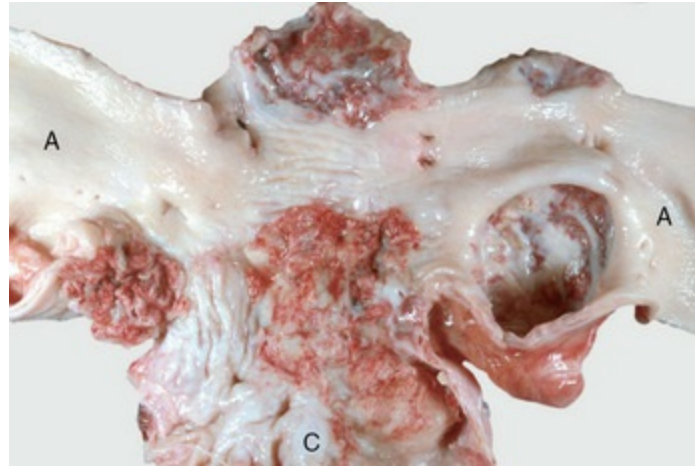



Fig. 7-118 Arterite verminótica, artéria mesentérica cranial *(C)*, equino.

Arterite proliferativa crônica e trombose mural resultaram da migração de larvas de quarto estádio de *Strongylus vulgaris* pela parede vascular próximo ou na sua origem na aorta *(A)*. A arterite pode levar a trombose mural, formação de aneurisma *(abaixo à direita)*, mineralização arterial e infarto intestinal.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Fig. 7-119 Infartos, intestino delgado, equino.

Êmbolos oriundos de locais de arterite verminótica na artéria mesentérica cranial irão frequentemente se alojar em artérias terminais de segmentos do intestino delgado, resultando em repentina oclusão vascular e infarto intestinal.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Larvas de terceiro estádio são ingeridas e se transformam em larvas de quarto estádio no intestino delgado. Elas então invadem as pequenas arteríolas em sua

trajetória para a artéria mesentérica anterior. Permanecem nessa localização por 3-4 meses até a formação de larvas de quinto estádio, as quais migram através dos vasos sanguíneos para a subserosa cecocolônica. Elas podem ser encapsuladas de forma similar ao *Oesophagostomum* spp. em ruminantes e suínos. No lúmen do intestino grosso, os adultos se desenvolvem. O ciclo inteiro demora cerca de 6 meses ou mais. Portanto, o período pré-patente em potros é considerável e, quando os ovos aparecem nas fezes, danos vasculares significativos já podem ter ocorrido. Regimes de desverminação modernos e eficazes são bastante eficientes, e espera-se que tenham êxito em transformar essa doença em uma doença de significância apenas histórica.

Linfangiectasia

A linfangiectasia, ou dilatação lacteal é a causa mais comum relatada de enteropatia com perda proteica em cães. Os sinais clínicos incluem diarreia, esteatorreia, hipoproteinemia e ascite (Fig. 7-120). A linfangiectasia pode ser decorrente da desordem congênita de desenvolvimento desses vasos ou pode ser adquirida secundária à obstrução de vasos, causada por doenças granulomatosas ou neoplásicas. Em algumas raças caninas suspeita-se de causa hereditária. Um caso especial é a linfangiectasia lipogranulomatosa do cão, cujo nome descreve as lesões presentes. A maioria dos casos de linfangiectasia adquirida é idiopática. Lesões macroscópicas e microscópicas são de linfangiectasia e incluem mucosa intestinal espessada com vasos linfáticos e vasos lacteais centrais dilatados (Fig. 7-121). Existe aumento variado no número de linfócitos e plasmócitos no segmento afetado.

Fig. 7-120 Ascite, abdome, emaciação, cão, Doberman pinscher.

Enteropatia com perda proteica secundária a linfangiectasia intestinal idiopática resultou em hipoproteinemia e, então, ascite.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

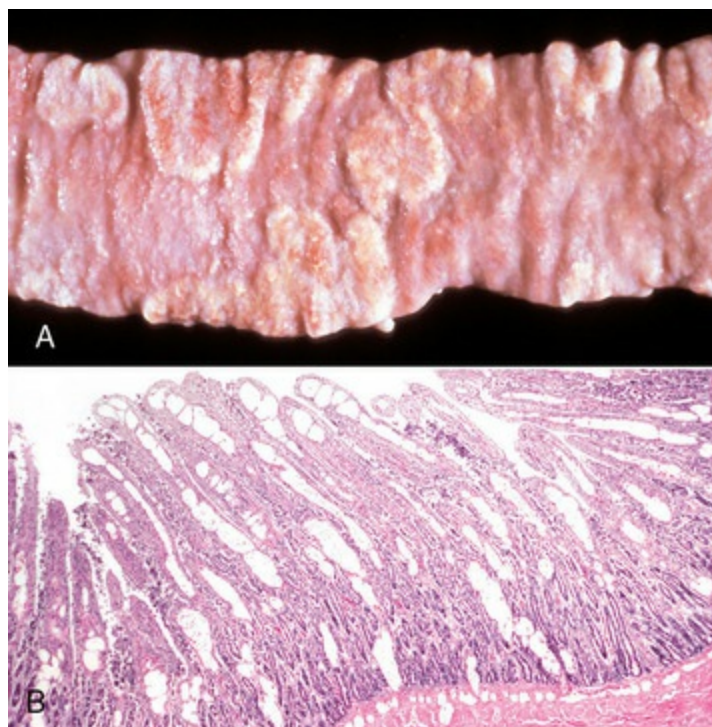



Fig. 7-121 Linfangiectasia, jejuno, cão.

A, Vilosidades intestinais estão expandidas pela ectasia dos linfáticos *(áreas brancas elevadas)*. A linfangiectasia pode ser uma desordem congênita do desenvolvimento dos vasos linfáticos ou pode ser adquirida secundária à obstrução de vasos linfáticos causada por doenças granulomatosas ou neoplásicas. **B,** Os vasos linfáticos das vilosidades estão dilatados, desse modo resultando em menor absorção da linfa pelos vasos lacteais na lâmina própria e subsequente perda de proteína (hipoproteinemia) e outros nutrientes pelo lúmen intestinal. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois. **B** cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

Focos de Colonização Microbiana ou de Destruição da Mucosa Intestinal

Alvos na mucosa incluem enterócitos absortivos, células de cripta indiferenciadas, microvilosidades e glicocálix, complexos juncionais apicais, estruturas desconhecidas ou não específicas, e a lâmina própria, como descrito na Figura 7-122 e discutido em detalhes mais adiante.

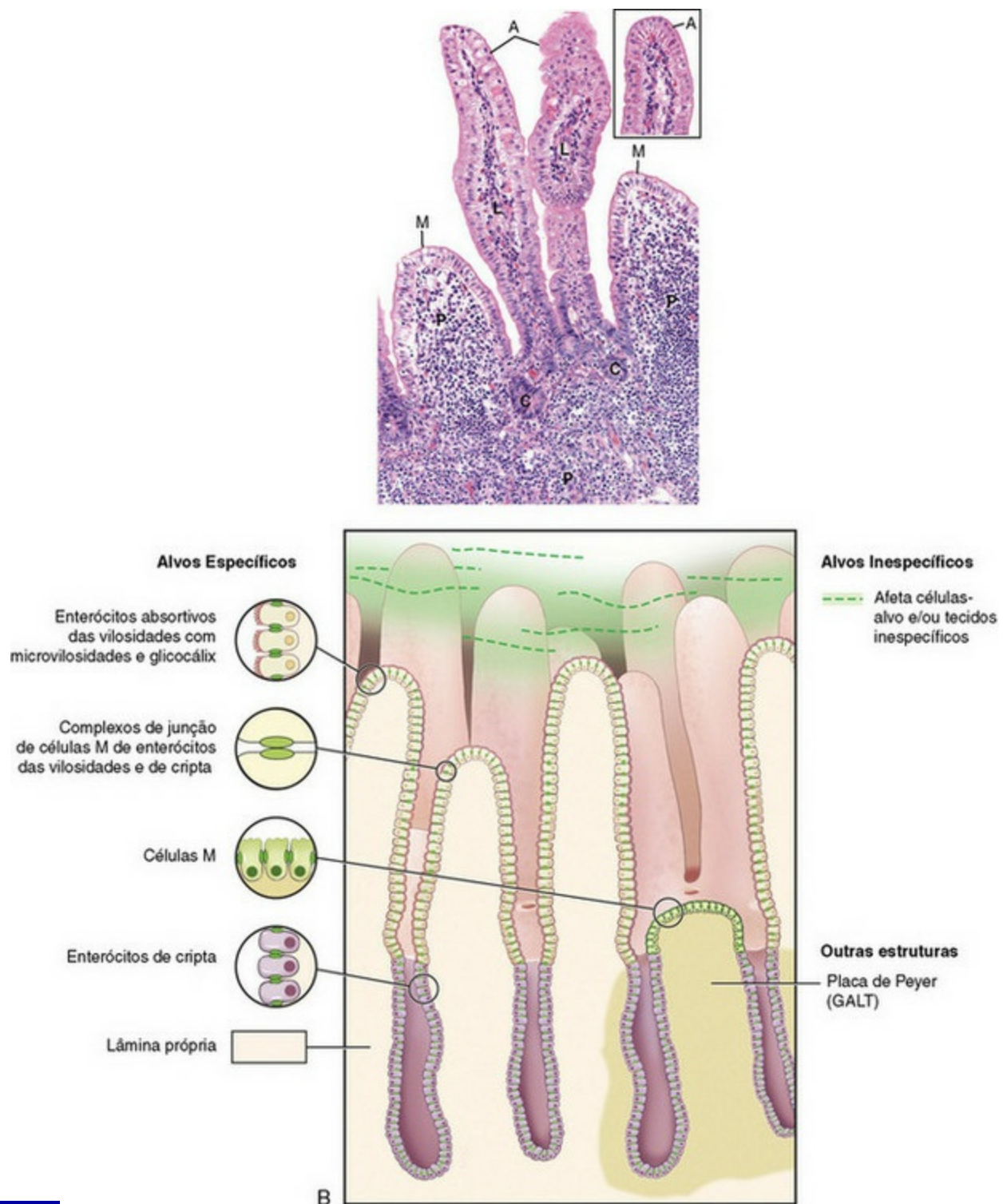



Fig. 7-122 Alvos de infecção microbiana no intestino.

A, Fotomicrografia de mucosas do intestino delgado identificando focos para infecção. Compare ao diagrama esquemático ilustrado em **B.** *A,* Enterócito absortivo; *C,* células de cripta indiferenciadas; *L,* lâmina própria: *M,* células M; *P,* placa de Peyer. *Detalhe*, Maior magnificação de enterócitos no ápice das vilosidades com uma borda de microvilosidades. **B,** Diagrama esquemático ilustrando alvos para infecção.

*(**A** e **detalhe** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Doenças do Epitélio Intestinal

Diversas doenças são caracterizadas pela colonização ou destruição dos componentes

epiteliais da mucosa intestinal. Embora os efeitos de doenças produzidos por patógenos sejam complexos e multifatoriais, um entendimento simplificado da principal célula sob ataque ajuda a prever o resultado da doença e a administrar o tratamento.

Doenças dos Enterócitos Absortivos

Vários agentes têm um tropismo pelas células absortivas que revestem as vilosidades intestinais. Esses agentes incluem vírus como o rotavírus, o coronavírus entérico e o coronavírus da gastroenterite suína transmissível. Do mesmo modo, bactérias intracelulares e parasitas podem invadir células absortivas epiteliais e se multiplicar nelas. Exemplos incluem os agentes da disenteria suína *(Brachyspira hyodysenteriae),* coccidia e criptosporidium.

Alguns patógenos com tropismo por células absortivas de revestimento do intestino causam a destruição destas células. Isso resulta na perda de enterócitos e em atrofia vilosa temporária. A perda de enterócitos absortivos-digestivos das vilosidades causa má-digestão, com consequente malabsorção. Além disso, como a ingesta e as secreções alimentares normais não são absorvidas, elas são degradadas mais ainda e fermentadas no intestino por bactérias, aumentando a osmolalidade do conteúdo intestinal, com aumento subsequente do conteúdo fluido do intestino.

Como as células regenerativas de cripta não são atacadas por patógenos com tropismo por enterócitos vilosos, doenças que causam danos aos enterócitos vilosos não são necessariamente fatais. As células perdidas são substituídas por células maduras que migram ao longo da membrana basal desde a cripta até a vilosidade. A membrana basal descoberta se contrai, causando atrofia vilosa. Essa contração pode ser uma função da musculatura lisa na lâmina própria. As células de cripta funcionalmente imaturas que migram recobrem as vilosidades. Frequentemente estas células imaturas tornam-se escamosas em uma tentativa de cobrir o máximo de área da membrana basal. Entretanto, se membranas basais descobertas entram em contato umas com as outras, ocorrerá aderência e o resultado será não apenas a atrofia vilosa como também a fusão vilosa, que previne a reformação das vilosidades normais.

Doenças de Células Indiferenciadas da Cripta

A perda das células indiferenciadas epiteliais na base das criptas significa a perda de células capazes de rápida mitose e, portanto, a regeneração do epitélio é prejudicada. Dessa forma, o efeito clínico da perda de células da cripta pode ser atrasado por vários dias devido às vilosidades estarem inicialmente ainda recobertas por enterócitos. Esse tipo de perda é mais grave, e frequentemente fatal, comparado à

perda de enterócitos das vilosidades. Agentes que têm como alvo a destruição das células da cripta são denominados *radiomiméticos*, pois imitam os efeitos da radiação nos enterócitos rapidamente em divisão. Exemplos desses agentes incluem o parvovírus de carnívoros, o vírus da DVB, o vírus da peste bovina e algumas micotoxinas como a vomitoxina.

A infecção por *Escherichia coli* enterotóxica em neonatos suínos, bezerros, cordeiros e seres humanos causa o que se conhece como diarreia secretória. Essas bactérias são capazes de colonizar os pequenos enterócitos intestinais através de seus antígenos de superfície ou *pili*, os quais ancoram as bactérias aos enterócitos. Diferentes antígenos de *pili* aderem a receptores glicoconjugados nos enterócitos em diferentes regiões do intestino delgado. Portanto, essas bactérias não são eliminadas pelo peristaltismo. Devido aos enterócitos não serem danificados, não são observadas lesões, apesar de ser possível visualizar microscopicamente as bactérias aderidas à superfície epitelial. A bactéria produz uma toxina que faz com que os enterócitos secretem água e eletrólitos. Apesar de o cAMP e a guanosina monofosfato cíclica (cGMP) mediarem esse processo, o mecanismo exato pelo qual essa secreção ocorre é desconhecido. Algumas secreções, especialmente aquelas de Cl^-, ocorrem via células da cripta. A secreção intestinal excede a habilidade do cólon de absorver o fluido excedente. O resultado em cadeia é a diarreia.

Anormalidade das Microvilosidades e Glicocálix

Devido às microvilosidades e glicocálix nos enterócitos das vilosidades serem amplamente responsáveis pela imensa área de superfície intestinal e pelas enzimas responsáveis pela digestão e absorção de nutrientes, o dano a qualquer uma dessas estruturas pode resultar em mau funcionamento intestinal e diarreia. Um exemplo inicial disso é a intolerância à lactose dos seres humanos. Tais indivíduos apresentam falta de lactase no glicocálix. Por isso, eles são inaptos a digerir lactose proveniente de produtos lácteos. A falta de lactase resulta em falha de absorção do açúcar do leite, e a lactose é fermentada por bactérias no cólon. Isso resulta na drenagem osmótica de fluido para o intestino, com resultante diarreia. Portanto, a má absorção nesse caso é limitada a um único substrato. Histologicamente, o intestino está dentro do padrão de normalidade.

Algumas bactérias, como a *Escherichia coli* "*attaching* e *effacing*", danificam a microvilosidade devido à sua adesão. Essa adesão rompe os sistemas enzimáticos presentes nas microvilosidades e no glicocálix, e provoca diarreia. O antibiótico neomicina pode, de forma semelhante, causar fragmentação das microvilosidades e destruição do glicocálix com resultante diarreia. A interrupção da terapia com

neomicina resulta no retorno à estrutura e função normais.

Doenças nas Quais os Alvos Epiteliais São Desconhecidos ou não Específicos

Em várias doenças entéricas, as células-alvo epiteliais são desconhecidas ou não específicas. O *Clostridium perfringens* tipo C é um patógeno de neonatos suínos, cordeiros, bezerros e potros. Diferentemente da *Escherichia coli* enterotóxica, ETEC, a qual produz uma toxina que afeta enterócitos, o *Clostridium perfringens* produz uma citotoxina não específica. Essa toxina provoca necrose das células absortivas das vilosidades, que então se estende para a lâmina própria e para os vasos sanguíneos. O resultado é a enterite necro-hemorrágica difusa e aguda.

Separação dos Complexos Apicais Juncionais

Complexos apicais juncionais, também chamados de junções adesivas ou *zona occludens,* juntam enterócitos uns aos outros. Proteínas transmembranas, como claudina, ocludina, tricelulina, moléculas associadas a junções (JAMs), o vírus Coxsackie e receptor de adenovírus (CAR), formam junções adesivas. Normalmente, essas junções são uma barreira para o transporte transepitelial das macromoléculas. Em algumas doenças, como a ostertagiose, *Salmonella Typhimurium in vitro, Clostridium perfringen,* antraz alimentar e *Escherichia coli,* êntero-hemorrágica, estas junções adesivas são abertas patologicamente pelos efeitos de toxinas bacterianas e produtos das proteínas transmembrana, permitindo o transporte de macromoléculas para dentro do lúmen intestinal (abomasal). Essa abertura das junções adesivas também é importante na permissão da passagem de macromoléculas, como as imunoglobulinas, para o lúmen intestinal, onde o patógeno pode ser atacado.

Doenças da Lâmina Própria

Lesões na lâmina própria podem ser infiltrativas, necrosantes ou vasculares, todas as quais podem causar diarreia, mesmo quando o epitélio não é o alvo da lesão.

Resposta à Agressão

Inflamação

A lesão crônica da lâmina própria que resulta em infiltração celular densa pode causar diarreia em uma variedade de formas, nenhuma das quais é completamente entendida. Esses mecanismos incluem impedimento físico simples da difusão pela mucosa devido à presença de células ocupando o espaço, com resultante rompimento do epitélio sobrejacente ocasionando aumento da permeabilidade. Exemplos dessas doenças em animais domésticos são colite ulcerativa histiocítica canina (colite do Boxer), doença de Johne (paratuberculose) do gado, amiloidose e linfoma.

Processos Necrosantes

Processos necrosantes primários da lâmina própria geralmente envolvem necrose do GALT com extensão para o epitélio sobrejacente. Exemplos de doenças com essas características incluem DVB de bovídeos e infecção por *Rhodococcus equi* em equídeos.

Alterações Vasculares e Linfangiectasia

A dilatação de vasos lacteais é idiopática ou secundária à obstrução do fluxo. Essas lesões são vistas mais comumente como parte da síndrome resultante de lesões ocasionadas pela ocupação de espaço da lâmina própria, como ocorre na doença de Johne e no linfoma. Em ambos os casos, há obstrução do fluxo da linfa — linfangite granulomatosa e linfadenite na doença de Johne e tumor na lâmina própria e no linfonodo no linfoma. A endotoxemia, que resulta em dano vascular e coagulação intravascular disseminada, pode causar tromboembolia de vasos menores, hemorragia, necrose e ulceração do intestino.

Doenças de Animais Domésticos Causadas por Patógenos Específicos

Uma variedade de patógenos acomete diferentes espécies animais de formas semelhantes. O mecanismo de lesão é semelhante entre essas espécies animais e os patógenos. Portanto, é útil discutir as doenças causadas por esses organismos além das espécies. Doenças específicas que não possuem análogas em outras espécies serão descritas mais adiante neste capítulo. Dependendo do mecanismo de lesão e reparo, os tipos morfológicos de enterite infecciosa incluem necrosante, hemorrágica, fibrosante, linfoplasmacítica, eosinofílica, granulomatosa, proliferativa, catarral, pseudomembranosa, ou combinações delas.

Doenças Virais

Enterite por Rotavírus do Grupo A

Os rotavírus são patógenos ubíquos, encontrados no ambiente, incluindo ar e água. Cada espécie de animal possui seu rotavírus específico e, apesar de existirem amplas semelhanças na patogenia entre as infecções virais de espécies individuais, em geral os vírus não infectam as espécies de forma cruzada. Esses vírus são patógenos importantes. O rotavírus humano do grupo A, por exemplo, mata um milhão de crianças por ano em países em desenvolvimento. Em todas as espécies, esses vírus causam doença em associação com outros enteropatógenos de neonatos.

Em bezerros, a doença é mais importante durante a primeira semana de vida, e em leitões nas primeiras 7 semanas de vida. Essas idades correspondem à redução dos títulos de anticorpos antirrotavírus no colostro e no leite, que ocorre após o desmame. O diagnóstico específico dessas doenças é difícil por uma variedade de razões. O vírus é ubíquo e, portanto, pode ser isolado ou detectado em muitos animais que não apresentam doença clínica. Além disso, como os vírus são citolíticos, alguns animais com diarreia viral podem ser negativos para ele porque as células que o hospedavam foram previamente eliminadas nas fezes.

Os rotavírus possuem cerca de 70 nm de diâmetro e tripla camada. Apenas o vírion de tripla camada é infectante. Os rotavírus possuem RNA de fita dupla em seu núcleo, e espículas proteicas são projetadas da superfície. A partícula completa se parece com uma roda e, daí, o nome *rotavírus*. A rota de infecção é oral, e as células-alvo são enterócitos das vilosidades. Leitões e bezerros com rotavirose apresentam desidratação e diarreia aquosa amarelada e ficam fracos e deprimidos. A doença clínica depende da quantidade de epitélio de vilosidade que é perdida. Isso varia entre as espécies de hospedeiros.

Patogenia

As células epiteliais que recobrem os dois terços superiores das vilosidades afetadas do intestino delgado proximal são as primeiras a ser afetadas por diarreia grave por infecção por rotavírus (consulte a Figura Web 7-18 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Se as membranas basais forem expostas, o destacamento das células das vilosidades resulta em encurtamento e, algumas vezes, em fusão de vilos (Fig. 7-123). Curiosamente, além de causar diarreia mal absortiva, rotavírus produzem uma proteína não estrutural enterotoxina secretora (NSP4) que aumenta a secreção de cloro através de um mecanismo dependente de cálcio. Esta toxina também ativa o sistema nervoso entérico e bloqueia o cotransportador intestinal sódio/glicose. Tudo isso aumenta o fluido e a taxa de peristaltismo no lúmen intestinal. Dependendo do grau de perda de enterócitos, a recuperação pode ser lenta ou incompleta em função da quantidade de superfície absortiva que foi permanentemente perdida. A morte, quando ocorre, está geralmente associada a infecções intercorrentes por micro-organismos que também possuem como alvo as células epiteliais das vilosidades, como coronavírus, *Criptosporidium, Escherichia coli*, coccídeos, entre outros.

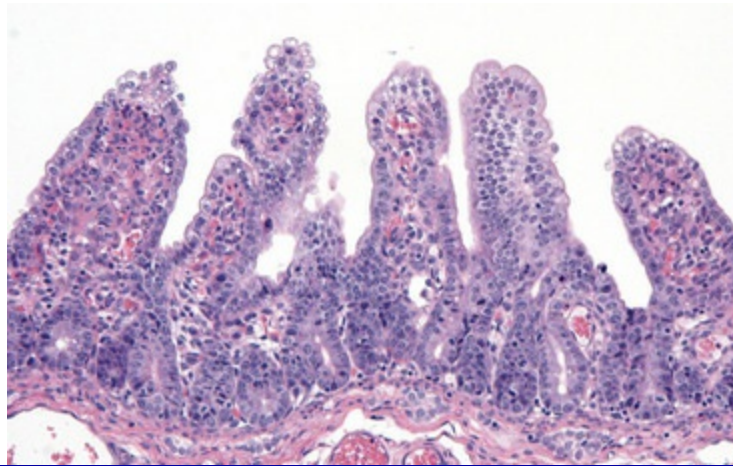



Fig. 7-123 Enterite por rotavírus, jejuno, leitão.

Observa-se evidente encurtamento e fusão das vilosidades intestinais, secundárias à citólise de enterócitos que recobrem os ápices e as laterais das vilosidades intestinais. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)

Enterites por Coronavírus

Os coronavírus (de 100 a 120 nm) responsáveis pela enterite dos terneiros são maiores que os rotavírus. Seu núcleo genético é de RNA de fita simples. Peplômeros projetam-se da superfície, resultando na aparência de uma coroa, como a criada pelo sol; daí o nome *coronavírus*. O curso clínico da doença, as lesões histológicas, o mecanismo de produção de diarreia e a idade dos bezerros afetados são muito semelhantes aos da enterite por rotavírus, embora um pouco mais prolongados. A

infecção viral é mais virulenta do que na enterite por rotavírus, e a morte é mais comum. A colite ocorre em adição ao envolvimento do intestino delgado, mas os sinais principais e a patogenicidade da doença estão relacionados às lesões no intestino delgado. No cólon, de modo semelhante ao intestino delgado, os enterócitos quando perdidos são inicialmente substituídos por células menos maduras e frequentemente achatadas.

Patogenia

Diferentemente da enterite por rotavírus, lúmens de criptas contêm restos celulares e células de cripta podem estar focalmente hiperplásicas, indicando tentativas de substituição de enterócitos e reparos vilosos. A lâmina própria e os linfonodos regionais frequentemente apresentam número maior de células inflamatórias. Já foi relatada forma hemorrágica da doença com extensa colite.

Apesar de geralmente ser uma doença branda e autolimitante em neonatos, a coronavirose entérica felina já foi associada à enterite fatal em vários gatos. As lesões consistem na degeneração e perda de enterócitos dos ápices das vilosidades jejunais. Gatos de 2 meses a 7 anos são afetados.

Enterite por Adenovírus

A infecção por adenovírus ocorre em bovinos, ovinos, suínos, caprinos, íbex espanhol, cervídeos, equinos e dragão-barbudo*. O vírus é espécie-específico, causa doença respiratória inaparente e, sob certas circunstâncias, doença entérica clínica. Outros órgãos também podem ser afetados, como rins e fígado. As células endoteliais são frequentemente afetadas. Nos cavalos árabes e raças mestiças árabes, a enterite por adenovírus ocorre em associação com imunodeficiência combinada (IDC). O adenovírus é transmitido por aerossóis, fezes e fômites. Quando a enterite é produzida, corpúsculos de inclusão intranucleares basofílicos a anfofílicos característicos estão presentes nos enterócitos das vilosidades, usualmente em animais jovens que estão imunossuprimidos. As células endoteliais também são afetadas e apresentam inclusões semelhantes. A perda de enterócitos resulta no encurtamento e fusão das vilosidades. Em geral, a infecção por adenovírus é subclínica, embora possa ocorrer doença entérica grave em bezerros.

Doenças Bacterianas

Doenças por *Escherichia coli* (Colibacilose)

Bactérias coliformes estão presentes precocemente entre a microbiota residente que coloniza o trato intestinal de praticamente todos os animais. Os animais jovens estão

sob risco mais elevado de diarreia por coliformes, especialmente leitões e bezerros. Existe interação de muitos fatores intrínsecos e extrínsecos que atuam em conjunto para determinar se a doença será produzida pela infecção. Alguns dos fatores são a constituição genética do animal hospedeiro, a transferência passiva de anticorpos específicos pelo colostro, a constante lavagem do intestino por anticorpos associados ao leite provenientes da amamentação, contaminação ambiental e a condição nutricional do hospedeiro. Fatores estressantes ambientais que predispõem ao desenvolvimento da doença incluem temperaturas extremas, superlotação e infecções intercorrentes por rotavírus, coronavírus, *Cryptosporidium,* coccídeos, entre outros. O desenvolvimento de sorotipos únicos de *Escherichia coli* pode causar problemas em ambientes individuais. No passado as vacinas autógenas feitas sob encomenda para esses ambientes foram razoavelmente eficazes no controle de alguns surtos de doença. Probióticos contendo vários tipos de *Escherichia coli* e/ou *Lactobacillus* spp. demonstraram ser promissores como preventivos para bezerros.

Bacterófagos ou fagos também se mostraram promissores na eliminação da infecção. Há uma variedade de esquemas de classificação para a *Escherichia coli.* Estes incluem enterotóxica (ETEC), septicêmica (EIEC), doença por edema (enterotoxêmico), pós-desmame, êntero-hemorrágico (EHEC), enteroinvasivo e enteropatogênico/"*attaching* e *effacing*" (EPEC/AAEC), entre outros (Cap. 4).

Escherichia coli adere à célula por uma variedade de pili ou fímbrias (Fig. 7-124). A ETEC pode possuir antígenos fimbriais F4 (K88), 5 (K99), 6 (987P), 18 ou 41 e também pode produzir até três enterotoxinas (STa, STb, LT) e shigatoxinas. Adesinas fimbriais e não fimbriais, como as adesinas envolvidas na aderência difusa (AIDA-1), também podem estar presentes. Muitas *Escherichia coli* produzem verotoxinas (*E. coli* vertotóxico [VTEC]) importante na patogenia da doença. Mais de 200 sorotipos de VTEC já foram isolados apenas de bovinos. O diagnóstico de *Escherichia coli* produtora de toxina é feito através de cultura seletiva de propriedades da bactéria, separação imunomagnética e outros imunoensaios baseados em anticorpos monoclonais para as toxinas Vero-Shiga. Técnica recentemente desenvolvida é o uso de PCR em tempo real para detectar sequências gênicas patogênicas. Muitos dos fatores de virulência da *Escherichia coli* podem ser trocados entre *E. coli* e outras espécies de bactérias por fagos e plasmídeos.

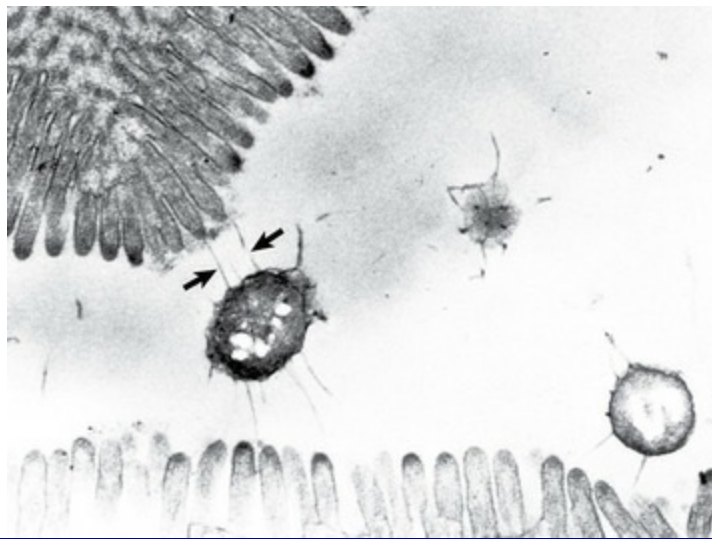



Fig. 7-124 Colibacilose, intestino, leitão.

Pili de *Escherichia coli (setas)* estão aderidos aos enterócitos. TEM. Coloração por citrato de uranila e acetato de chumbo.

(Cortesia de Dr. R. Isaacson, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota.)

Colibacilose Enterotóxica (ETEC)

Enterotóxica, ou enterotoxigênica, colibacilose (F18ac) ocorre mais frequentemente em animais entre 2 dias e 3 semanas de idade. Bezerros e leitões são mais frequentemente afetados. Ainda não se compreende muito bem porque a colibacilose enterotóxica é uma doença de neonatos. Algumas especulações sugerem que a colonização bacteriana entérica seja uma função da acidez gástrica e que o pH baixo do estômago dos animais pós-neonatos mate a bactéria.

A diarreia que ocorre é em grande parte devido à secreção induzida por endotoxina bacteriana, de sódio e cloreto no lúmen intestinal, induzida por quinase e dependente de cGMP e cGAMP. A água é atraída para o intestino para normalizar o cloreto de sódio (NaCl) resultante. Portanto, a diarreia é denominada *secretória*. A diarreia é volumosa, variando de amarelo a branca e de aquosa a pastosa. Durante a necropsia, o intestino delgado está dilatado, flácido e preenchido por fluido translúcido e amarelo, e algumas vezes por gás. O quilo está presente nos vasos linfáticos mesentéricos de modo semelhante aos animais, sem doença entérica, indicando que, diferente das doenças de malabsorção do intestino delgado, a absorção continua normalmente nos casos de colibacilose enterotóxica. Microscopicamente, o intestino também está normal. O diagnóstico pode ser feito através de exame microscópico de animais recentemente mortos, notando-se a presença de bactérias recobrindo a superfície luminal dos enterócitos (Fig. 7-125). Não há inflamação. Animais afetados se encontram desidratados, com abdome "retraído". Após à desidratação, os olhos dos animais afetados podem estar profundos

nas órbitas (enoftalmia). Animais que morrem de infecção ETEC estão frequentemente emaciados e têm fezes diarreicas grudadas ao redor do períneo.

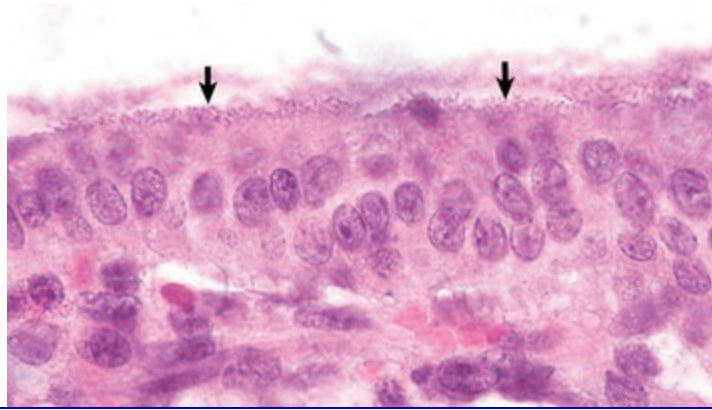



Fig. 7-125 Colibacilose enterotóxica, jejuno, leitão.
Tapetes *(setas)* de *Escherichia coli* estão aderidos à superfície das microvilosidades dos enterócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Colibacilose septicêmica

A colibacilose septicêmica ou enteroinvasiva é uma doença de bezerros, cordeiros e, ocasionalmente, potros recém-nascidos que não receberam colostro suficiente para desenvolver imunidade. Apesar das lesões produzidas serem geralmente as mesmas da septicemia, semelhantes àquelas provocadas por outros organismos, a infecção pode estar localizada no intestino, causando enterite. O diagnóstico é geralmente realizado encontrando-se fibrina em qualquer localização do corpo, como olhos, articulações, abdome, pericárdio, meninges e/ou tórax. A bactéria penetra no organismo pelo sistema respiratório, cavidade oral ou umbigo. Artrite fibrinosa, oftalmite, serosite, meningite (polisserosite) e rins com focos brancos (abscessos corticais) caracterizam a septicemia (Fig. 11-70). Infecções bacterianas mistas ocorrem frequentemente com ETEC.

Doença do edema

A doença do edema, também conhecida como *colibacilose enterotoxêmica*, é uma infecção por *Escherichia coli* (F18ab) específica de suínos. A doença do edema é causada por uma enterotoxina (verotoxina) bacteriana produzida no intestino delgado e dispersa via hematógena por indução de IL-8. Essa interleucina atrai neutrófilos que carreiam a toxina através do corpo. Geralmente é uma doença de suínos entre 6 e 14 semanas de idade e usualmente está associada a mudanças na dieta durante o desmame. Observa-se que os melhores suínos no grupo são, frequentemente, os animais afetados. A doença edematosa é caracterizada por sinais

neurológicos incluindo falta de coordenação, desequilíbrio, fraqueza, tremores e convulsões.

A *Escherichia coli* hemolítica prolifera no intestino delgado subsequente às mudanças na dieta e produz exotoxina termolábil que é o *princípio da doença do edema.* Essa toxina sistêmica (angiotoxina) causa lesão endotelial vascular generalizada das arteríolas e artérias (Fig. 10-42), resultando em perda de fluido e edema. O edema pode ser encontrado em qualquer lugar, mas é mais característico na submucosa gástrica (Fig. 10-80), pálpebras (Fig. 7-126), testa, vesícula biliar e mesentério do cólon espiral (Fig. 7-127). No cérebro, o dano arterial causa malácia focal na medula, tálamo e gânglios basais. Essas lesões nos tecidos nervosos são coletivamente conhecidas como encefalomalácia simétrica focal ou angiopatia cerebral suína, e são responsáveis pela variedade de sinais clínicos. A morte se deve a uma síndrome semelhante à do choque endotóxico. Alguns animais apresentam necrose cortical renal bilateral tipo Schwartzman. A morbidade em um rebanho é de aproximadamente 35% e todos os animais afetados morrem.

Fig. 7-126 Doença do edema, cabeça, suíno.

A pele das pálpebras, focinho e área submandibular estão edematosas em consequência da produção de angiotoxina por *Escherichia coli,* que aumenta a permeabilidade dos capilares.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

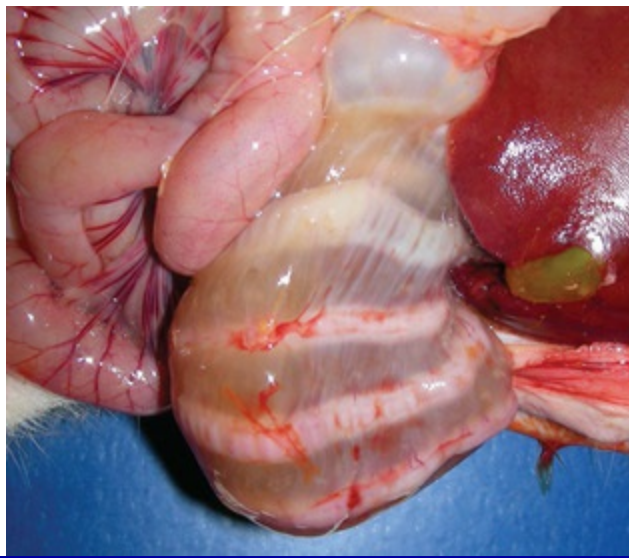



Fig. 7-127 Doença do edema, cólon espiral, suíno.
O edema do mesentério é resultante da angiotoxina produzida pela *Escherichia coli*.

(Cortesia de Dr. L. Borst, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Colibacilose pós-desmame

A colibacilose pós-desmame é outra doença específica de suínos causada por *Escherichia coli* hemolítica. A doença parece idêntica à colibacilose enterotóxica do neonato no que diz respeito à produção de diarreia secretória e, portanto, sem lesões no intestino, embora infartos gástricos sejam comuns. Entretanto, é uma cepa distinta de *Escherichia coli*, e está associada a mudanças na alimentação e controle durante o desmame.

Colibacilose êntero-hemorrágica

A colibacilose êntero-hemorrágica (EHEC) é descrita em seres humanos, animais de laboratório e, ocasionalmente, em bovinos e suínos. Ela não foi relatada como problema no gado de corte. A patogenia da doença é semelhante à de outras bactérias invasivas, como a *Salmonella* spp. Em seres humanos, o cólon é afetado. Um gene para toxina Shiga, lócus para a destruição do enterócito, e um plasmídeo codificador para hemolisina são produzidos pela *Escherichia coli*, os quais resultam em colite hemorrágica e, algumas vezes, na síndrome urêmica hemolítica. Essas cepas também são denominadas cepas *VTEC,* que têm como base a linhagem celular Vero (rim de macaco-verde africano) na qual a bactéria é algumas vezes cultivada. Surtos de colibacilose enteroinvasiva em seres humanos são frequentemente doenças de origem alimentar. Esses organismos são patogênicos devido à sua resistência ao ácido e habilidade de sobreviver ao transporte pelo estômago. A *Escherichia coli* êntero-hemorrágica 0157:H7 produtora da toxina Shiga raramente causa doença de ocorrência natural no gado doméstico, mas frequentemente contamina a carne

moída. Pesquisas indicaram que a soroprevalência de *Escherichia coli* 0157: H7 em rebanhos leiteiros é de 38,5%, com prevalência individual por bovino de 6,5%, e é mais frequentemente isolada da superfície da pele. Esse achado é uma razão importante para não se ingerir carne moída malcozida. Os bifes são diferentes, pois a contaminação bacteriana ocorre apenas na superfície, e as bactérias são mortas pela fritura da superfície da carne.

Experimentalmente, os bezerros podem apresentar diarreia necro-hemorrágica ou muco-hemorrágica. A doença humana pode ser séria, resultando em colite hemorrágica, púrpura trombocitopênica e síndrome urêmico-hemolítica. Cervídeos, ovinos, bovinos, equinos, cães e coelhos, incluindo os coelhos de laboratório, podem ser portadores. A mosca dos estábulos e a contaminação fecal de uma variedade de substâncias podem gerar fômites.

Escherichia coli "attaching and effacing"

Escherichia coli "*attaching e effacing*" (AAEC), também denominada *E. coli* enteropatogênica (EPEC), foi relatada infrequentemente em coelhos, bezerros, suínos, cordeiros, cães e seres humanos. Sua incidência atual em animais domésticos é desconhecida. Lesões são caracterizadas pela adesão da *Escherichia coli* à borda das microvilosidades do enterócito e da vesícula biliar via cálices e bases (consulte a Figura Web 7-19 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A intimina, uma proteína de membrana externa da bactéria, facilita a adesão bacteriana à membrana celular do hospedeiro, resultando em adesão e destruição. Essas bactérias também alteram uma variedade de proteínas de junções oclusivas causando consequente perdas de tais junções dos enterócitos. Lesões macroscópicas não estão presentes, exceto nos casos em que o intestino está dilatado e preenchido por fluido. A colonização do epitélio pela *Escherichia coli* "*attaching e effacing*" é relativamente comum: a doença ocorre mais frequentemente em associação com outros enteropatógenos de bezerros dessa idade, ou seja, rotavírus, *Cryptosporidium parvum*, ETEC, coronavírus, DVB e coccídeos. Em contraste com a infecção por ETEC, na infecção por AAEC a borda em escova dos enterócitos é rompida e pode ser vista em enterócitos selecionados em seções de tecido coradas por hematoxilina e eosina (H e E). A ruptura das microvilosidades resulta na perda de enzimas digestivas do glicocálix, provocando má digestão, malabsorção e diarreia. AAEC também estimula a apoptose dos enterócitos, secreção de Cl^- e de muco, e produção de toxinas. A flagelina TLR-5 da AAEC estimula a liberação de IL-8 pelos enterócitos, dando início a uma resposta inflamatória que resulta em morte celular e secreção de fluido.

Escherichia coli patogênica extraintestinal

Escherichia coli patogênica extraintestinal (ExPEC) são habitantes do intestino com genes de virulência que diferem das cepas de *E. coli* que são enteropatógenos ou organismos comensais do intestino. Eles contêm adesinas fimbriais para adesão, citotoxinas e hemolisinas responsáveis pela necrose tecidual e hemorragia, e por receptores sideróforos para isolar ferro. ExPEC podem ser isolados das fezes de muitos animais saudáveis, particularmente cães e gatos. Quando os animais estão estressados, como quando em alojamento comunitário em abrigo, bactérias em aerossois podem ser inaladas, resultando em pleuropneumonia necro-hemorrágica fulminante. A septicemia pode levar a infecções urogenitais. Além disso, foi relatada a meningite em seres humanos. Há preocupação sobre o potencial zoonótico desses organismos.

Salmonelose

As bactérias *Salmonella* spp. são enteroinvasivas. Todas as espécies conhecidas de *Salmonella* são patogênicas, e salmonelose é uma importante zoonose e infecção nosocomial. A salmonelose é causa significativa de diarreia aguda e crônica, e morte em várias espécies animais e em seres humanos. *Salmonella Typhimurium* é o segundo patógeno de origem alimentar mais comum em seres humanos. Na medicina veterinária, a salmonelose pode ocorrer epizooticamente, enzooticamente ou esporadicamente. Os sorovares isolados mais frequentemente de animais doentes incluem *Salmonella Typhimurium*, *Salmonella* Enterica, *Salmonella* Dublin, *Salmonella Choleraesuis* e *Salmonella Typhosa*.

As salmonelas são bactérias Gram-negativas, aeróbicas a anaeróbicas facultativas e móveis. Elas sobrevivem e se multiplicam nas células fagocíticas, resultando em inflamação granulomatosa. Um modo de sua sobrevivência no ambiente hostil dos fagossomas de fagócitos profissionais é pela produção de um transportador de nitrito através de sua ilha de patogenicidade (SPI-2) que neutraliza a produção de óxido nítrico (NO) pela célula fagocitante. A forma de ocorrência da salmonelose — septicêmica, entérica aguda, ou entérica crônica — depende da dose de desafio da bactéria, exposição prévia à bactéria e fatores de estresse, como superpopulação, transporte, temperaturas frias, mudanças na dieta, gestação, parto, cirurgia, anestesia e administração de antibiótico. Alguns animais que se recuperam se tornam reservatórios e eliminam o organismo nas fezes, particularmente após estresse. Isso pode tornar o diagnóstico através de cultura difícil, pois os reservatórios podem não estar doentes. Contrariamente, o tratamento com antibiótico de animais doentes pode criar culturas bacterianas falso-negativas. Apesar de cães e gatos raramente apresentarem salmonelose clínica, 10% são reservatórios e podem infectar seus companheiros humanos. Foi documentado que a salmonelose fatal pode ocorrer

em gatos em associação com dietas caseiras à base de carne crua.

A via de entrada mais comum da bactéria é a fecal-oral. A lavagem efetiva das mãos é, portanto, de importância fundamental para manipuladores de alimentos ("Maria tifoide"). Além de estar presente em alimentos, água e aerossóis contaminados, as moscas e os fômites podem transmitir *Salmonella*. A infecção transplacentária também pode ocorrer. Após a ingestão, a salmonela pode colonizar tecido de linfonodos regionais na cavidade oral e no intestino pelas células dendríticas por meio de ilhas de patogenicidade, que são agrupamentos de genes plasmídeos codificando para fatores de virulência como fímbrias, motilidade, lipopolissacarídeo (LPS), e outras proteínas secretadas. Algumas espécies de *Salmonella* são enteroinvasivas.

Foi demonstrado que a *Salmonella Choleraesuis* e a *Typhimurium* em suínos são capazes de aderir às membranas apicais de células M, enterócitos, células caliciformes e locais de extrusão celular. As salmonelas produzem doença via enterotoxinas, citotoxinas (verotoxinas) e endotoxinas, algumas das quais bloqueiam o fechamento de canais de Cl^-. Além disso, células inflamatórias regulam positivamente o PGE_2, o que resulta na hipersecreção de cloreto. O resultado é a diarreia secretória, bem como a diarreia malabsortiva devido à morte dos enterócitos. Infecções experimentais de bezerros com *Salmonella Typhimurium* demonstraram regulação positiva de quimiocinas CXC (IL-8, oncogene-α relacionado ao crescimento [GRO-α], e a proteína granulocítica quimiotática-2 [GCP-2]), IL-1β, IL-1Rα e IL-4 associado a um influxo neutrofílico. Uma vez em contato com macrófagos da lâmina própria ou placas de Peyer, os organismos são fagocitados e transportados para linfonodos regionais ou, pela circulação portal, para o fígado. Os organismos colonizam o intestino delgado, cólon, linfonodos mesentéricos e vesícula biliar, os quais podem funcionar como reservatório em animais portadores. A salmonelose acomete mais frequentemente os jovens, que são mais gravemente afetados que os adultos, e mais propensos a morrer devido à septicemia.

Septicemia hiperaguda por **Salmonella**

A septicemia *hiperaguda por Salmonella* é uma doença que acomete bezerros, potros e suínos. Animais jovens estão geralmente sob maior risco do que animais mais velhos, apesar das razões para essa diferença não serem compreendidas. Nos potros, as fezes dos animais afetados são tipicamente verdes. O sorovar de *Salmonella* mais frequentemente envolvida na salmonelose septicêmica é a *Salmonella Choleraesuis*. Lesões macroscópicas de animais mortos por septicemia hiperaguda por *Salmonella* são mínimas e se devem à necrose fibrinoide dos vasos sanguíneos (Fig. 7-128). A necrose dos vasos sanguíneos leva a petéquias disseminadas e coloração azul

(cianose) das extremidades e do ventre de suínos brancos. A polisserosite fibrinosa pode estar presente. A septicemia hiperaguda por *Salmonella* é usualmente fatal em animais de 1-6 meses de idade. A morte é frequentemente atribuída à coagulação intravascular disseminada secundária à reação de Schwartzman generalizada.

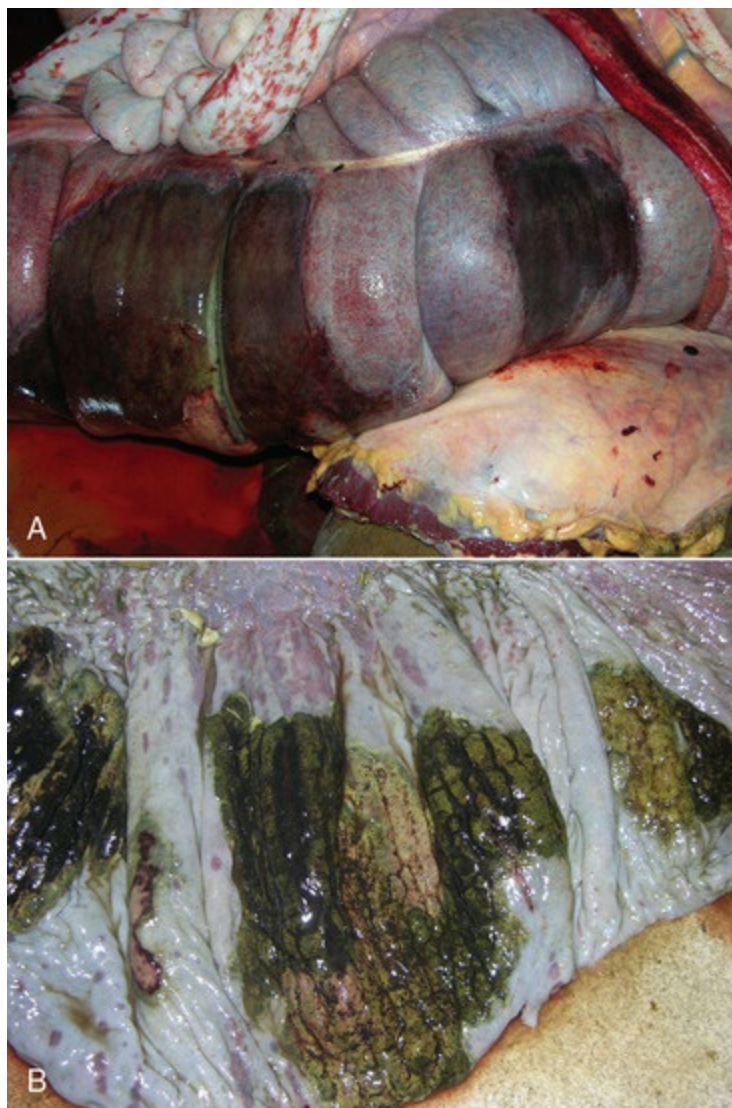



Fig. 7-128 Salmonelose aguda a hiperaguda, cólon, equino.

A, Superfície sérica. Note as áreas de hemorragia e necrose afetando múltiplas saculações. Esse padrão é consistente com infartos colônicos secundários à isquemia causada por trombose vascular, que pode ocorrer em salmonelose aguda e/ou hiperaguda. **B,** Superfície mucosa. Note o edema de mucosa extensivo e as áreas cinza-esbranquiçadas de necrose da mucosa. O tecido tingido de verde é embebição *post mortem*. Erosões e ulcerações da mucosa também estão presentes.

(Cortesia de Dr. A. Gillen, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Salmonelose entérica aguda

A salmonelose entérica aguda é causada mais frequentemente pela *Salmonella Typhimurium* e ocorre em bovinos, suínos e equinos. Os carnívoros são raramente afetados. A característica dessa doença é a enterite catarral difusa com ileotiflocolite

fibrinonecrótica difusa. O conteúdo intestinal possui odor desagradável e contém muco, fibrina e ocasionalmente sangue. As fezes possuem um odor de fossa séptica. A *Salmonella* é enteroinvasiva por meio de antígenos bacterianos fimbriais específicos (adesina fimbrial). Ocorre então a endocitose mediada por receptor. Vacúolos ligados à membrana translocam as bactérias para macrófagos na lâmina própria. A *Salmonella* intacta induz à diarreia secretória por interferir com os canais de Cl^-. Ela também induz a apoptose dos enterócitos e recruta neutrófilos. As endotoxinas induzem a trombose. Todas estas alterações na aderência e inflamação são reguladas por ilhas de patogenicidade. Múltiplos focos de necrose hepatocelular e hiperplasia das células de Kupffer (nódulos paratifoides), quando presentes, são característicos de salmonelose entérica aguda (Fig. 8-49, *B*). Linfadenopatia está frequentemente presente. A colecistite fibrinosa durante a necropsia é patognomônica de salmonelose entérica aguda em bezerros (Fig. 8-78).

Salmonelose entérica crônica

A salmonelose entérica crônica ocorre em suínos, bovinos e equinos. As lesões são visualizadas principalmente em suínos que apresentam discreto foco de necrose e ulceração, principalmente no ceco e cólon. Elas são denominadas *úlceras em botão* (Figs. 7-129 e 7-130). Como a salmonelose causa trombose vascular em animais afetados, e os suínos apresentam pobre ou inexistente suprimento sanguíneo colateral para o reto (artéria hemorroidal cranial), são desenvolvidas constrições do reto, com resultante distensão abdominal secundária à retenção fecal.

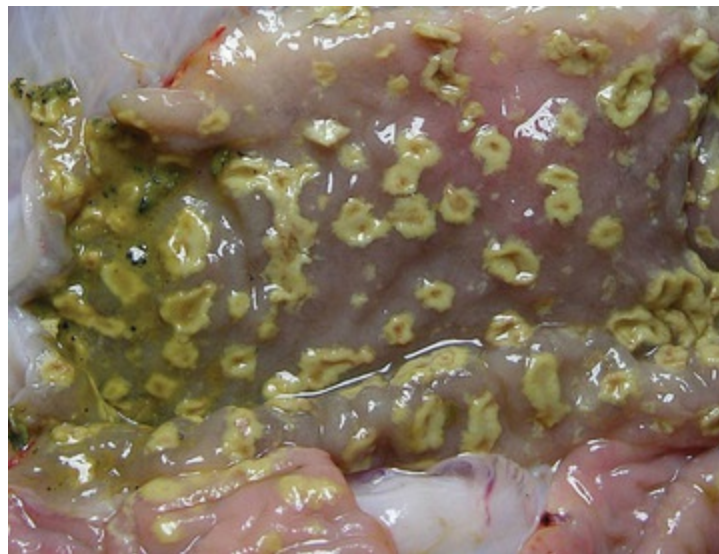



Fig. 7-129 Úlceras em botão, cólon, suíno.

Múltiplos focos de necrose (infartos) devidos à salmonelose entérica crônica são denominados *úlceras em botão* e são patognomônicos para essa doença na América do Norte e em outras áreas onde a peste suína clássica foi erradicada. A morfologia dessa lesão é atribuída à toxina bacteriana que ocasiona vasculite e trombose de vasos sanguíneos da lâmina própria e submucosa, resultando em infartos

intestinais focais.

(Cortesia de Dr. D. Driemeier, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.)

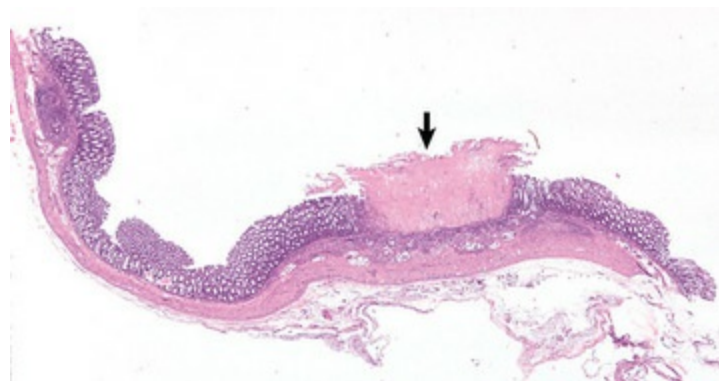



Fig. 7-130 Salmonelose entérica crônica, cólon, suíno.

Múltiplos focos de necrose da mucosa *(seta)* são denominados *úlceras em botão* e são patognomônicos da salmonelose entérica crônica em áreas livres de peste suína clássica. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Enterite Clostridial

Muitas doenças que afetam animais e seres humanos são causadas por clostrídios. Esta discussão está limitada àqueles que produzem doenças diarreicas. Todas as enterites por clostrídios produzem enterotoxemias.

O *Clostridium perfringens* é um bacilo Gram-positivo, anaeróbico, que normalmente habita o trato gastrointestinal, e é ubíquo no meio ambiente. Ele é a causa mais importante de enterites por clostrídios em animais domésticos. Pelo menos 17 exotoxinas já foram descritas, mas se acredita que apenas quatro estejam envolvidas na patogenia da doença. Esses bacilos formadores de esporo produzem suas toxinas quando circunstâncias proporcionam nutrientes em excesso que promovem o crescimento bacteriano em um ambiente anaeróbico. As quatro principais toxinas — α (CPA), β (CPB), ε (ETX) e τ (ITX) — são utilizadas para classificar os tipos toxigênicos de *Clostridium perfringens* em cinco grupos principais, de A a E. As toxinas são exotoxinas proteicas, algumas das quais são pró-enzimas. O *Clostridium perfringens* tipo A produz a toxina α responsável por enterites necróticas de aves, enterotoxemia de bezerros e cordeiros, enterocolite necrosante de leitões, enterite hemorrágica canina e, possivelmente, colite equina. O tipo B produz toxinas α-, β- e ε e as doenças disenteria dos cordeiros, enterite hemorrágica de bezerros e potros neonatos, e enterotoxemia hemorrágica de ovinos. O tipo C produz toxinas α- e β, e enterite necrótica de aves, enterotoxemia hemorrágica de neonatos de espécies de animais de fazenda e a doença fulminante do ovino. O tipo D produz toxinas α- e ε, a doença do rim polposo de cordeiros e a enterocolite de cabras de todas as idades.

O tipo E produz toxinas α - e τ, e enterite de lagomorfos e possivelmente enterotoxemia em bezerros e cordeiros.

Cepas enterotoxigênicas de *Clostridium perfringens*, particularmente do tipo A, são responsáveis por intoxicação alimentar por clostrídios. Isso geralmente ocorre quando alimentos cozidos são armazenados inapropriadamente e esporos que sobrevivem ao ambiente de cozimento germinam e produzem enterotoxina.

Enterotoxemia

A enterotoxemia é produzida por um dos cinco tipos de *Clostridium perfringens* descritos anteriormente. O tipo D ocorre com mais frequência. A enterotoxemia por clostrídios afeta com maior frequência os melhores animais em um grupo. Os surtos frequentemente seguem uma mudança abrupta na quantidade ou qualidade do alimento, como ocorre nos animais na "engorda" para venda ou abate. Nos potros, a enterotoxemia já foi associada a alimentos ricos em carboidratos e proteínas. Essa dieta leva à mudança no equilíbrio da microbiota intestinal. O *Clostridium perfringens* prolifera e produz abundantes toxinas. Os sintomas clínicos podem estar ausentes antes da morte ou incluir diarreia, algumas vezes com sangue. A glicosúria ocorre apenas em cordeiros com enterotoxemia e é uma característica útil no diagnóstico necroscópico preliminar. Conjuntos de teste ELISA (do inglês *Enzyme-linked immunosorbent assay*) estão disponíveis para a tipagem de toxinas (CPA, CPB, ETX) e das bactérias.

O intestino delgado, o órgão-alvo de enterotoxemia por clostrídios, tipicamente apresenta, nas mucosas e serosas, petéquias, equimoses e hemorragias em pincel ou difusas, semelhantes na aparência àquelas de estrangulação intestinal. Os intestinos estão atônicos e dilatados. A enterite enfisematosa está variavelmente presente, assim como necrose coagulativa da musculatura esquelética. A esplenomegalia congestiva está presente. Sob exposição à enterotoxina, os enterócitos do ápice das vilosidades e os enterócitos da região mediana das vilosidades são degenerados e despregados para o lúmen intestinal, deixando membranas basais desnudas. As membranas basais expostas possibilitam o extravasamento de fluido e atraem leucócitos para a lâmina própria. A morte é usualmente rápida.

***Clostridium perfringens* tipo A**

O Clostridium perfringens é o clostrídio que ocorre mais frequentemente em mamíferos e aves. Ele também é o clostrídio mais comum encontrado no meio ambiente. *Clostridium perfringens* tipo A produz doença entérica em uma grande variedade de animais. Essas doenças diarreicas são geralmente brandas, com danos mínimos à mucosa intestinal. Além da enterite, a infecção produz gangrena gasosa e outras

infecções anaeróbicas de feridas. No oeste dos Estados Unidos, essa bactéria causa abomasite hemorrágica em ruminantes jovens, frequentemente acompanhada de diarreia grave. No nordeste do Pacífico, principalmente em Washington e Oregon, uma condição denominada doença do cordeiro amarelo está associada ao *Clostridium perfringens* tipo A. A morte é rápida e acompanhada de sinais clínicos e patológicos de lise de células vermelhas e, por isso, a coloração amarela da carcaça.

Clostridium perfringens tipo B

O *Clostridium perfringens* tipo B é a causa da disenteria do cordeiro. Essa é geralmente uma doença de cordeiros bastante jovens, apesar de animais mais velhos poderem ser afetados em surtos prolongados da doença. A morte sem sinais clínicos é usual, mas ocasionalmente existe quadro de anorexia e dor abdominal, com ou sem grave diarreia hemorrágica. Outros ruminantes e potros jovens também podem ser afetados. Essa doença ocorre esporadicamente nos EUA, mas é comum na Europa, África do Sul e no Oriente Médio.

Clostridium perfringens tipo C

A enterite hemorrágica enterotóxica afeta bezerros, cordeiros e potros durante seus primeiros dias de vida e leitões durante as primeiras 8 horas de vida. Cavalos adultos também podem ser afetados. Os sinais clínicos variam de ausentes à diarreia hemorrágica. Quando os leitões são afetados, toda a ninhada morre. As lesões durante a necropsia incluem enterite hemorrágica ou necrosante do intestino delgado, algumas vezes com presença de gás no lúmen e nas paredes do intestino (Figs. 7-131 e 7-132). A doença fulminante, que também é causada por *Clostridium perfringens* tipo C, afeta ovelhas, cabras e gado de corte adultos no inverno e início da primavera, sendo caracterizada por enterite hemorrágica com ulceração, ascite e peritonite.

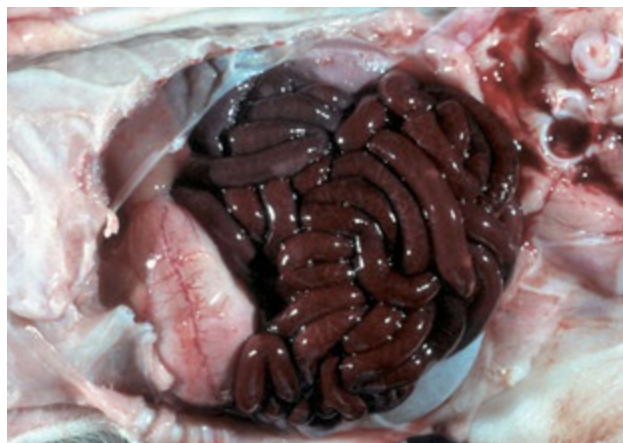



Fig. 7-131 Enterotoxemia, intestino delgado, suíno.

Todo o intestino delgado está hemorrágico. A necrose pode se estender pela muscular da mucosa e é

causada por toxinas do grupo do *Clostridium perfringens* tipo C, atuando diretamente na mucosa intestinal. A ninhada de leitões inteira foi afetada.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

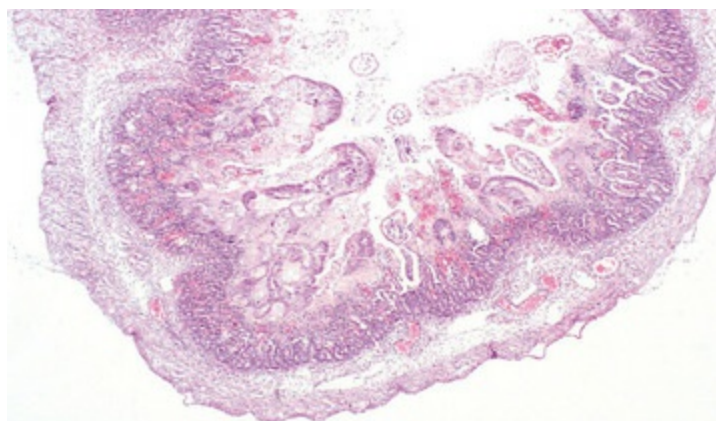



Fig. 7-132 Enterite por clostrídios, intestino delgado, suíno.

A enterite necrosante não específica resulta de toxinas produzidas por *Clostridium perfringens* tipo C. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Clostridium perfringens tipo D

O Clostridium perfringens tipo D afeta ovelhas, cabras e bezerros na engorda. A doença está relacionada à dieta e associada ao excesso de grãos, ou "Doença da superalimentação". A mudança repentina na dieta promove o crescimento de organismos no intestino delgado. A doença é frequentemente caracterizada pela morte súbita, às vezes precedida por sinais do SNC ou "tropeços cegos". O dano à célula endotelial é produzido por toxina bacteriana (angiotoxina). Essa lesão pode resultar em encefalomalacia bilateral simétrica, cuja distribuição regional é semelhante à doença do edema em suínos (angiopatia cerebral suína) (Fig. 14-96). Lesões decorrentes de infecção por *Clostridium perfringens* tipo D são hemorragias multissistêmicas, particularmente de superfícies serosas. A enterocolite fibrinonecrótica também pode ocorrer associada à toxina β-2, ao menos em caprinos. Efusão pericárdica está presente, assim como gastroenterite branda. A angiotoxina produz a "doença do rim polposo" dos ovinos (Fig. 11-49).

Clostridium perfringens tipo E

Relatos de casos de diarreia necro-hemorrágica associada à infecção por infecção por *Clostridium perfringens* tipo E são pouco documentados. É seguro afirmar que o *Clostridium perfringens* tipo E pode raramente causar enterotoxemia em cordeiros, bezerros e coelhos.

Gastroenterite hemorrágica hiperaguda em cães

A causa da gastroenterite hemorrágica hiperaguda em cães, também conhecida como gastroenterite hemorrágica canina, é desconhecida, mas provavelmente resulta da infecção por *Clostridium perfringens* de tipo desconhecido. A doença ocorre mais frequentemente em cães de raças miniatura e *toy* com menos de 2 anos de idade. Observa-se sangue no ânus antes da morte. Como o próprio nome da doença denota, ocorre necrose hemorrágica da mucosa gastrointestinal, em qualquer lugar a partir do estômago em direção caudal. Diversos organismos clostrídios estão presentes nos restos intestinais, mas não aderidos à mucosa intacta. Ao contrário da enterite por parvovírus, na qual as criptas são preferencialmente destruídas, na gastroenterite hemorrágica hiperaguda as criptas são poupadas.

Lincomicina ou enterite antibiótica

A lincomicina ou enterite antibiótica está associada à administração de antibiótico e é vista mais comumente em coelhos e equinos, ambos fermentadores cecais. Foi sugerido, mas não comprovado, que a administração de antibiótico causa morte da microbiota entérica normal, a qual permite o supercrescimento de *Clostridium perfringens* tipo A. Sinais clínicos e lesões macro e microscópicas são semelhantes àquelas observadas em animais com enterite por *Clostridium* spp., mas as bactérias estão frequentemente ausentes.

Clostridium piliforme

Clostridium piliforme infecta diversas espécies de mamíferos e é comumente denominada *doença de Tyzzer*. Os órgãos-alvo do *Clostridium piliforme* variam entre os animais afetados. Apesar da entrada do patógeno ocorrer normalmente através do intestino, o alvo principal é o fígado, mas as lesões também ocorrem no intestino e no coração. O envolvimento intestinal é variável e mais comum nos roedores e coelhos. As manifestações entéricas da doença de Tyzzer são geralmente na porção distal do intestino delgado, particularmente no íleo. A colite ocorre em alguns gatos. O edema e a necrose da mucosa se estendem para a camada muscular. O diagnóstico definitivo é feito pela detecção dos bacilos causadores (mais bem visualizados utilizando colorações de prata, como a de Dieterle ou Steiner) nas lesões hepáticas [(Fig. 8-48)] ou intestinais características (Fig. 7-133).

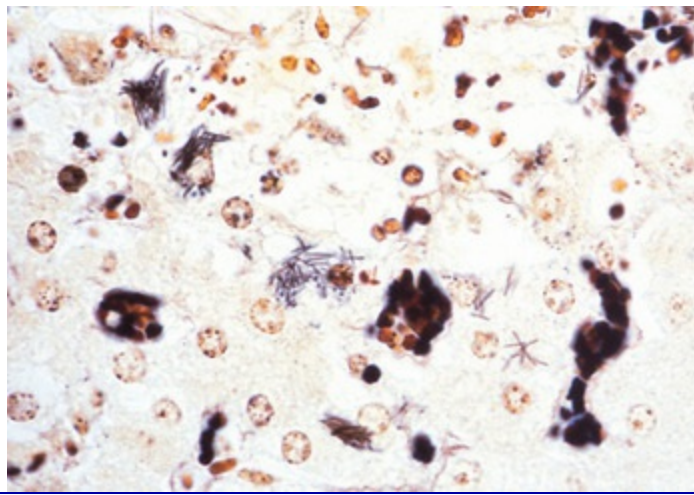



Fig. 7-133 Doença de Tyzzer, intestino, potro.

Bacilos entrecruzados que se assemelham a caracteres chineses ou a galhos finos cuidadosamente selecionados são diagnósticos da infecção por *Clostridium piliforme*. Coloração de Warthin-Starry.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Clostridium difficile

Os esporos de *Clostridium difficile* são comuns no ambiente e no trato intestinal de muitos mamíferos. Eles causam colite pseudomembranosa em primatas, incluindo seres humanos, enterocolite necrosante hemorrágica de potros, tiflocolite necrosante em equinos (colite X) e possivelmente gatos, e enterite em uma variedade de animais de laboratório. O *Clostridium difficile* também afeta suínos em período de amamentação, em surtos caracterizados por edema mesocolônico e tiflocolite. Os cães, especialmente os hospitalizados, também podem eliminar o organismo. A habilidade do *Clostridium difficile* de produzir doença no cão ainda não é conhecida, mas seu potencial zoonótico pode ser importante. A indução da doença por *Clostridium difficile* é provavelmente dose-relacionada, mas as razões para o supercrescimento bacteriano, exceto o causado por administração de antibióticos orais, não são entendidas. As lesões são semelhantes àquelas produzidas na infecção por *Clostridium perfringens*.

Clostridium spiroforme

O *Clostridium spiroforme* causa enterotoxemia em lagomorfos e roedores. A bactéria é semicircular *in vivo* e possui aparência espiralada *in vitro* quando as bactérias estão agregadas por suas extremidades. No coelho, o desmame e/ou tratamento com antibióticos com concomitante mudança na flora cecal precede a diarreia e a morte. As lesões incluem ceco dilatado com conteúdo líquido. Assim como no caso de outros clostrídios, a causa é confirmada por estudos de letalidade em camundongos ou estudos de citotoxicidade em células Vero; a toxina específica é isolada de conteúdos intestinais logo após a morte do animal.

Clostridium colinum

O *Clostridium colinum,* também conhecido como doença da codorna ou enterite da codorna, é uma colite ulcerativa restrita a aves galináceas. A doença ocorre secundária ao estresse em aves, que é geralmente um resultado de infecções intercorrentes. Classicamente, ocorre enterite hemorrágica do intestino delgado, frequentemente acompanhada por enterotiflite necroulcerativa. A hepatosplenite necro-hemorrágica está frequentemente presente. A morte é rápida, e as perdas são grandes, especialmente em codornas (Fig. 7-134).

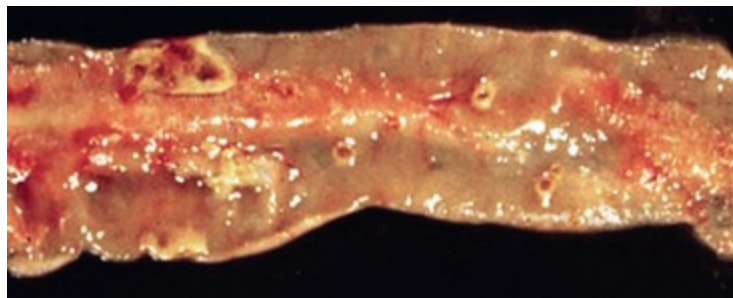



Fig. 7-134 Colite necroulcerativa multifocal, codorna.
Úlceras demarcadas acentuadamente estão presentes no cólon. A doença da codorna é causada por *Clostridium colinum.*

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Lawsoniasis

Lawsonia intracellularis é a causa da enteropatia proliferativa segmentar em uma variedade de espécies, incluindo seres humanos. *Lawsonia* são bactérias curvas, Gram-negativas, móveis e intracelulares obrigatórias, que não crescem em meios de cultura artificiais. Lesões de enteropatia proliferativa foram relatadas em suínos, cães, equinos, ovinos, coelhos, cobaias, hamsters, ratos, furões, raposas, cervídeos, macacos, avestruzes e emas. No cão, a maioria dos casos ocorre em filhotes com menos de 3 meses. O mecanismo de proliferação dos enterócitos pode estar relacionado com a transcrição alterada de genes de "resposta" no hospedeiro, induzida por *Lawsonia*, que afetam a regulação do ciclo celular e a diferenciação celular. As lesões consistem em erosões de superfície e proliferação de enterócitos da cripta, com presença de bactéria no citoplasma apical das células afetadas. O diagnóstico depende de achados histopatológicos característicos de proliferação de células da cripta e da presença de bactérias em forma de vírgula no citoplasma das células epiteliais da cripta intestinal. Clinicamente, a diarreia dura de 5-15 dias. A diarreia é mucoide ou aquosa, com ou sem sangue, acompanhada de anorexia parcial, vômitos e febre baixa.

Campylobacter

As infecções de aves assintomáticas por *Campylobacter* (*Campylobacter jejuni)* e suínos (*Campylobacter coli)* são uma questão importante na segurança alimentar e, portanto, uma importante doença zoonótica emergente. Embora a *Campylobacter jejuni* esteja presente em alto porcentual de cães sem sinais clínicos, já foi associada à enterocolite leve em *canis*.

Yersiniose

Yersinia são cocobacilos Gram-negativos das espécies *enterocolitica* e *pseudotuberculose* que podem causar diarreias de leves a graves, septicemia, ou linfadenite, primariamente em ruminantes. Suínos, cervídeos e ungulados selvagens também são suscetíveis à infecção e doença. Existem estados de carreamento e climas frios que suportam o crescimento bacteriano e a contaminação ambiental. As bactérias invadem os intestinos através das células M sobrepostas ao GALT via invasinas bacterianas e integrinas associadas a células β-1 e então se espalham sistemicamente. Microabscessos e granulomas, incluindo células gigantes, ocorrem aleatoriamente na lâmina própria e nas criptas intestinais, e há necrose linfoide disseminada. As bactérias são extra e intracelulares, e há recrutamento massivo de neutrófilos nos hospedeiros. O diagnóstico histológico com isolamento bacteriano é definitivo.

Miobacteriose Intestinal

A tuberculose intestinal, causada por *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium bovis*, é uma doença incomum de bovinos, bezerros em amamentação, primatas não humanos e seres humanos. Apesar de ser historicamente associada à ingestão de leite não pasteurizado, recentemente a tuberculose intestinal é uma importante doença associada à síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) em seres humanos. As bactérias são ingeridas e então fagocitadas por células M do GALT, particularmente no íleo distal. Da mesma forma que a doença de Johne do gado, a tuberculose intestinal é uma doença crônica debilitante, caracterizada por aparência espessada e enrugada do intestino.

Em pequenos animais, algumas vezes é clinicamente possível palpar o intestino espessado. O cólon espesso é algumas vezes palpável por via retal em grandes animais. A linfadenopatia granulomatosa está frequentemente presente, às vezes com mineralização e necrose. A lâmina própria e a submucosa intestinal, assim como na doença de Johne, estão expandidas, e a arquitetura distorcida por macrófagos epitelioides e células gigantes. Poucos organismos corados por coloração álcool-acidorresistente são visualizados se comparados à doença de Johne. Na maioria dos

casos de tuberculose intestinal induzida por *Mycobacterium avium-intracellulare* – a inflamação granulomatosa lepromatosa (não caseosa) ocorre de forma semelhante à doença de Johne em pequenos ruminantes e cães.

Os suínos frequentemente adquirem tuberculose intestinal como resultado de práticas de controle, nas quais se utiliza a cama de aves para alimentação de suínos, como fonte proteica barata. Como é de se esperar, lesões precoces se desenvolvem nos linfonodos retrofaríngeos.

Antraz Alimentar

O antraz ocorre mundialmente, principalmente em ruminantes, porém qualquer mamífero, incluindo seres humanos, pode ser afetado. Nos EUA, é uma doença relatável e um agente potencial de bioterrorismo e agroterrorismo. A maioria das aves, juntamente com os anfíbios, répteis e peixes, são resistentes à doença. Os herbívoros entram em contato com a doença pela ingestão de vegetação contaminada por esporos, através de lesão cutânea ou pela inalação de esporos, enquanto os carnívoros são normalmente infectados pela ingestão de carcaças contaminadas. Moscas mordedoras também podem transmitir a bactéria causal, *Bacillus anthracis,* ou seus esporos. Na doença hiperaguda, geralmente em ruminantes, resultam a bacteremia e a septicemia e o sangue pode deixar de coagular devido à produção de toxinas das bactérias. O baço frequentemente fica muito grande e sanguinolento (baço em “geleia de amora”) e sangue não coagulado pode drenar de qualquer orifício. Esfregaços de sangue ou exsudato frequentemente demonstram os organismos como cadeias curtas de células bacterianas, evitando, assim, a necessidade de necropsia. Os esporos são muito resistentes a extremos ambientais e são infectantes. Sabe-se que já sobreviveram ao processo de curtimento do couro. O antraz pulmonar em seres humanos também é denominado *doença dos separadores de lã.* O tipo de infecção que ocorre é diretamente relacionado à rota de infecção: cutânea, respiratória, ou gastrointestinal.

O antraz alimentar é mais comum em equinos, suínos, cães e gatos e pode ser orofaringeal ou intestinal. O tipo orofaringeal é caracterizado por úlceras orais ou esofagais com infecção dos linfonodos associados. Os sinais clínicos são edema, dispneia e disfagia. A forma intestinal é mais grave no íleo terminal ou ceco e é caracterizada por dor abdominal, hematêmese e febre. Mecanicamente, a infecção alimentar precisa que bactérias vegetativas atravessem o epitélio intestinal. *In vitro*, a antrolisina O produzida por *Bacillus anthracis,* rompe a proteína ocludina da junção oclusiva intestinal. O gado pode desenvolver abomasite ulcerativa hemorrágica ou enterite no intestino delgado, bem como lesões semelhantes no intestino grosso (Fig. 7-135). O baço e os linfonodos e mesentério ficam edematosos e hemorrágicos. Os

suínos são relativamente resistentes ao antraz; eles geralmente desenvolvem edema da faringe e pescoço, porém pode ocorrer enterite necro-hemorrágica. Vacinas atenuadas para gado são seguras e geralmente oferecem aproximadamente 9 meses de imunidade.

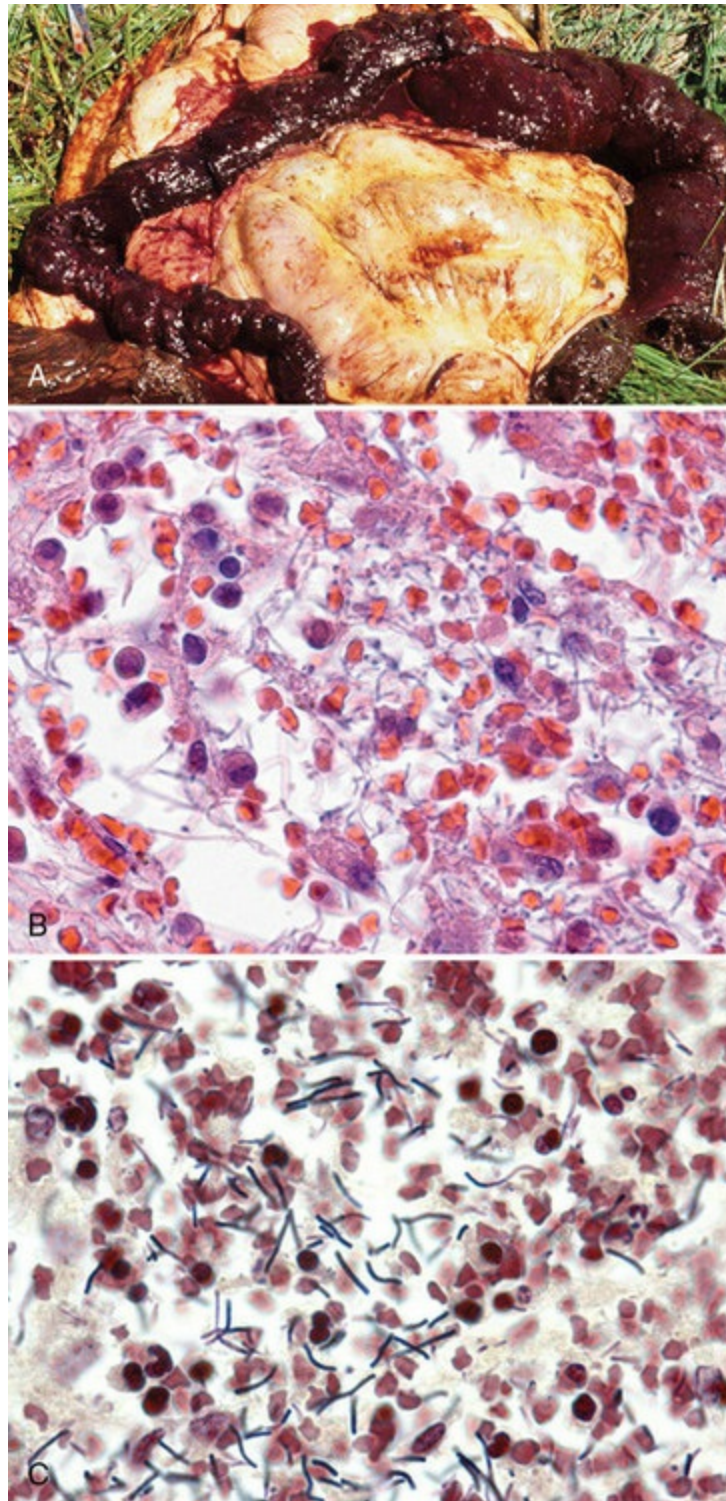



Fig. 7-135 Enterite necro-hemorrágica, intestino, antraz alimentar, bovino.

A, Note a hemorragia transmural massiva e necrose causada pela toxina antraz. **B,** Decalque do tecido. Os bacilos azul-claros nos restos celulares são bactérias *Bacillus anthracis*. Alguns bacilos têm extremidades arredondadas (presumivelmente esporos). Coloração H&E. **C,** Decalque do tecido. Note os bacilos azul-escuros (Gram-positivos) nos restos celulares. Coloração por Gram.

*(**A** cortesia de Dr. D. Driemeier, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. **B** e **C** cortesia de Drs. V. Valli and J.F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)*

Algas

Clorelose e prototecose

Já foi relatado que algas unicelulares e, às vezes, aclorofílicas, causam doença oportunista cutânea ou doença granulomatosa disseminada em uma variedade de espécies incluindo os seres humanos, cães, gatos, dromedários, gazelas, castor, bovinos e ovinos. Essas algas são encontradas em uma variedade de ambientes, incluindo água doce e marinha. Acredita-se que a infecção primária seja no trato alimentar com diarreia sanguinolenta, ou através de lesões cutâneas. As lesões são frequentemente tingidas de verde se as algas apresentarem clorofila. No intestino, as lesões transmurais são aquelas da enterite granulomatosa e da linfadenite. Algas intracelulares medindo de 5-11 μm, incluindo aquelas em células gigantes, são visualizadas por coloração de Gomori metenamina nitrato de prata (GMS, na sigla em inglês) ou PAS da cápsula espessa. *Chlorella*, ao contrário de *Prototheca*, considerado seu mutante aclorofilado, contém corpos de amido e cloroplastos que são birrefringentes em seções H e E, positivos para PAS, e negativos para diástase. A septação interna dos organismos está presente entre 2 e 20 esporangiósporos.

Distúrbios dos Animais Domésticos

Distúrbios Intestinais de Equinos

Doenças Bacterianas

Enterite por Rhodococcus equi

O *Rhodococcus equi* é um saprófito do solo e habitante normal do intestino de equinos. A doença causada por esse bastonete anaeróbico facultativo, Gram-positivo, grande e potencialmente zoonótico é frequentemente caracterizada por piogranulomas pulmonares em potros abaixo de 6 meses (Fig. 9-67) e em equinos adultos e seres humanos imunocomprometidos ou aqueles com doenças intercorrentes (pacientes com SIDA). A bactéria não é resistente à destruição mediada por neutrófilos, mas pode resistir ao ambiente intracelular de macrófagos. Todos os isolados patogênicos de *Rhodococcus equi* derivados de equinos, mas não de seres humanos, apresentam um grande plasmídeo e a lipoproteína codificada VapA de superfície, a qual está associada à virulência. A frequente intercorrência de helmintos e a infecção por *Rhodococcus equi* sugere que a migração de larvas contribui para a

dispersão da bactéria pelo corpo do potro. O controle intenso das infestações por helmintos pode, portanto, ajudar a reduzir ou eliminar a infecção por *Rhodococcus equi*.

Abortamento equino, pneumonia e placentite nos equinos já foram associados a infecção, assim como as infecções fatais esporádicas, em grande variedade de espécies de mamíferos. *Rhodococcus equi* pode ser isolado de grande número de mamíferos saudáveis de diferentes espécies.

Quando tossido e deglutido em grande quantidade, as bactérias entram nas células M intestinais que recobrem o GALT, resultando em inflamação piogranulomatosa do GALT e linfonodos bem como enterotiflocolite piogranulomatosa ulcerativa.

A infecção intestinal inicia-se nas placas de Peyer, as quais são ultimamente substituídas por inflamação granulomatosa, formação de abscesso, tecido necrótico e ulceração das placas. A infecção então se espalha para os linfonodos mesentéricos ocasionando lesão semelhante. Os macrófagos, frequentemente carregados com bactérias intactas, preenchem a lâmina própria e a submucosa intestinal, resultando em intestino marcadamente espessado e corrugado. Os abscessos macroscopicamente observáveis e os focos de necrose e ulceração frequentemente correspondem à distribuição do GALT (Fig. 7-136). Linfonodos mesentéricos, cecais e colônicos estão aumentados, firmes e acinzentados (Fig. 7-137). Juntamente com o baço, eles podem conter granulomas e abscessos (Fig. 13-65). O grande número de macrófagos e células gigantes multinucleadas na lâmina própria e no tecido linfoide é característico dessa infecção. Bactérias podem ser vistas nessas células com as colorações por Giemsa e Gram para tecidos. O infiltrado inflamatório se expande pelas vilosidades intestinais e pode distorcer as criptas de todo o trato intestinal.

Fig. 7-136 Colite ulcerativa multifocal, cólon, equino.

Infecção por *Rhodococcus equi* causa múltiplas úlceras na mucosa, centradas sobre o tecido linfoide associado ao intestino.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

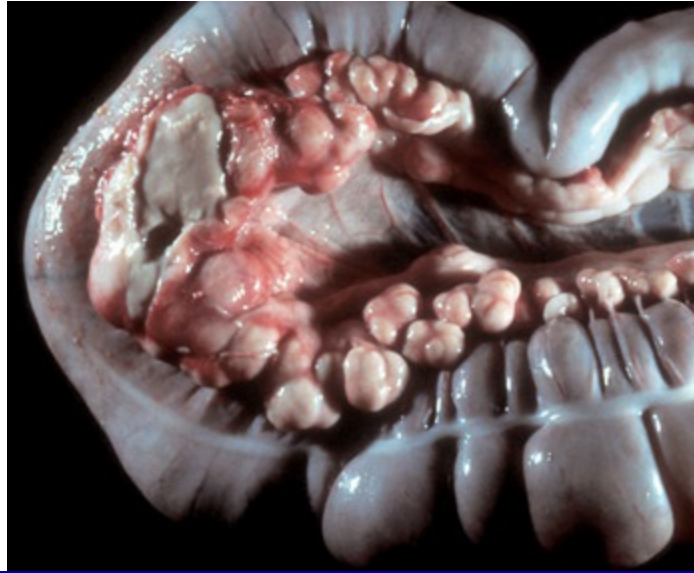



Fig. 7-137 Linfadenite mesentérica, cólon, equino.
Infecção de linfonos do cólon por *Rhodococcus equi* causa linfadenomegalia piogranulomatosa.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A contaminação de ferimentos cutâneos por *Rhodococcus equi* pode resultar em linfangite ulcerativa cutânea em equinos. A linfadenopatia cervical suína também pode ser resultado de infecção.

Doenças por Rickettsias

Erliquiose monocítica equina

A erliquiose monocítica equina, também denominada *febre do cavalo do Potomac,* foi relatada primeiro em 1983. Parece que a doença já estava presente por no mínimo 5 anos antes de ser relatada. Primeiramente descrita no vale do Rio Potomac de Maryland, em Virgínia, e na Pensilvânia, é hoje encontrada por todos os Estados Unidos e em outros locais do mundo. O denominador comum é a proximidade de equinos a coleções de água com pouco movimento.

O agente causador, *Neorickettsia risticii* — um patógeno intracitoplasmático de células epiteliais, macrófagos e monócitos — é encontrado em caramujos de água limpa. Acredita-se que a redução nos níveis de poluição da bacia do Rio Potomac resultou no aumento do número de caramujos de água limpa. Efemerópteros e moscas d'água foram implicadas na transmissão. Acredita-se que os equinos se infectam pela ingestão de moscas mortas que podem se acumular em baldes de água e coxos de alimento, particularmente aqueles sob luz artificial. As *Rickettsias* são frequentemente transmitidas por artrópodes, e essa doença é sazonal nas latitudes norte (maio a setembro). Sem tratamento, 33% dos casos com diarreia morrem em

função da desidratação.

Evidências experimentais indicam que a *Neorickettsia risticii* pode ser abortiva. As lesões macroscópicas da febre Potomac equina são sutis, consistindo em congestão, petéquias e edema, principalmente no ceco e cólon. Observa-se variável enterocolite necrosante superficial. Algumas vezes, o intestino delgado é afetado. O conteúdo intestinal está acastanhado, aquoso e com odor fétido.

Devido à ausência de reprodução experimental da doença clínica em animais livres de patógenos, a microscopia das lesões é incerta. Bactérias intercorrentes podem ser responsáveis por algumas das lesões relatadas. Curiosamente, equinos com a febre Potomac equina apresentam tiflocolite necrosante branda, similar em distribuição à colite X e à salmonelose entérica. A natureza das lesões macroscópicas é de alguma forma controversa, pois as infecções experimentais produzem resultados variáveis. Assim como a peste suína clássica, a febre Potomac equina é algumas vezes associada a infecção concomitante por *Salmonella* sendo talvez responsável pelas lesões semelhantes às da *Salmonella*. Utilizando-se colorações especiais como o Giemsa, pode-se demonstrar que monócitos e macrófagos em todas as camadas do intestino contêm organismos *Neorickettsia*.

Os sinais clínicos associados à erliquiose monocítica equina incluem febre, diarreia aquosa, depressão, desidratação, cólica variável, laminite e edema subcutâneo do tórax, abdome e patas traseiras. A erlichiose monocítica equina é aparentemente a mesma doença conhecida como "churrido equino" (diarreia equina), descrita há mais de um século no Uruguai e Brasil.

Distúrbios Idiopáticos

Enterite granulomatosa equina

A enterite granulomatosa equina é caracterizada pela emaciação e por hipoalbuminemia e foi relatada mais frequentemente em cavalos puro-sangue e comuns com menos de 5 anos de idade. A patogenia da doença é desconhecida. Em poucos casos, o *Mycobacterium avium* foi isolado das lesões. A doença é caracterizada por inflamação granulomatosa não caseosa transmural, segmentar ou difusa, do intestino delgado e ocasionalmente do intestino grosso. Células gigantes estão presentes em cerca de metade dos casos. O resultado é um intestino marcadamente espesso (Figs. 7-138 e 7-139).

Fig. 7-138 Enterite granulomatosa equina, intestino delgado (fixado em formalina), equino. A lâmina própria está marcadamente espessada por células inflamatórias granulomatosas.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

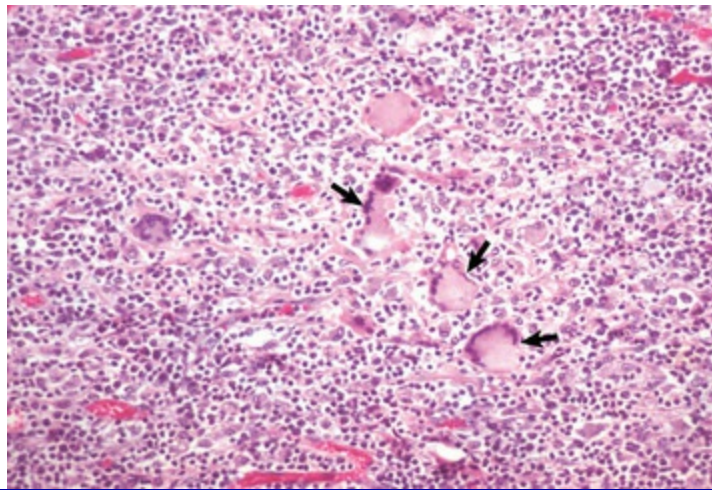



Fig. 7-139 Enterite granulomatosa equina, intestino degado, cavalo. Células inflamatórias mononucleares (macrófagos, linfócitos, plasmócitos) e células gigantes multinucleadas *(setas)* estão presentes na lâmina própria e submucosa. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Enterite por clostrídios (colite X)

A diarreia grave vista em casos de colite X não apresenta sangue e é rapidamente fatal. A causa é desconhecida. Entretanto, a doença está associada a algumas variáveis ambientais e clínicas. Essas incluem exaustão, choque ou outros estressores, enterotoxemia, talvez associada ao supercrescimento de *Clostridium perfringens* tipo A (enterite antibiótica); *Clostridium cadaveris; Clostridium difficile*; anafilaxia; ou dietas

de alta proteína e baixa celulose. As lesões estão limitadas à mucosa do ceco e cólon e consistem em edema, congestão e hemorragia (Fig. 7-140). A localização e a natureza dessas lesões sobrepõem-se àquelas da salmonelose entérica aguda e erliquiose monocítica equina. Portanto, a eliminação de *Salmonella* spp. e *Neorickettsia risticii* como causa é necessária antes de se diagnosticar a colite X. Assim, o diagnóstico de colite X é feito pela exclusão de outras causas. Durante a necropsia, em adição às lesões intestinais, evidência de choque endotóxico, como coagulação intravascular disseminada, trombose e hemorragia da cortical da adrenal (síndrome de Waterhouse-Friederichsen) podem estar presentes, assim como na salmonelose e outras doenças septicêmicas.

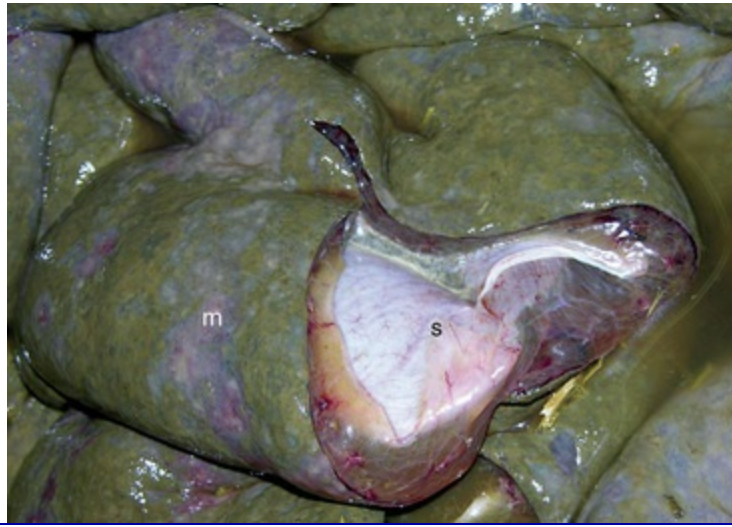



Fig. 7-140 Enterite por clostrídios, cólon, equino.

Comumente denominada *colite X,* essa doença é caracterizada por edema de mucosa, congestão e hemorragia. As lesões são atribuídas à endotoxemia causada por diversas espécies de clostrídios, mais provavelmente *Clostridium difficile*. Note as erosões mucosas pontilhadas e ulcerações. *s,* serosa; *m,* mucosa.

(Cortesia de Drs. V. Hsiao and A. Gillen, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Duodenite-jejunite proximal fibrinonecrótica hemorrágica

Na duodenite-jejunite proximal fibrinonecrótica hemorrágica, também denominada *enterite anterior* e *gastroduodenojejunite,* a descrição morfológica das lesões é a mesma do nome dessa doença idiopática. A doença é caracterizada microscopicamente por edema de submucosa e infiltrado neutrofílico da submucosa e lâmina própria. Infecções por *Salmonella* e *Clostridium* são suspeitas como as causadoras. Essa doença ocorre em equinos com mais de 9 anos, e o diagnóstico definitivo é realizado na necropsia, pela observação das lesões necrosantes hemorrágicas características no intestino delgado. O duodeno está sempre envolvido; o envolvimento jejunal é variável.

Gastroenterite eosinofílica crônica e doença eosinofílica epiteliotrópica multissistêmica

Fezes moles acompanhadas por perda de peso caracterizam a gastroenterite eosinofílica crônica e doença eosinofílica epiteliotrópica multissistêmica, que são condições incomuns. A reação inflamatória consiste em eosinófilos entre outras células inflamatórias, tanto em distribuição nodular quanto difusa em todas as porções e camadas do trato gastrointestinal, em glândulas salivares e linfonodos mesentéricos (Fig. 7-141). Eosinofilia periférica pode estar presente. A histologia, especialmente quanto à presença de eosinófilos, sugere reação de hipersensibilidade, que, em pelo menos um caso, estava associada a infecção por *Pythium* spp. Com exceção de casos raros com agente etiológico específico, os equinos afetados morrem. A doença está associada a resposta regulada positiva de T_H2 e aumento na produção de IL-5.

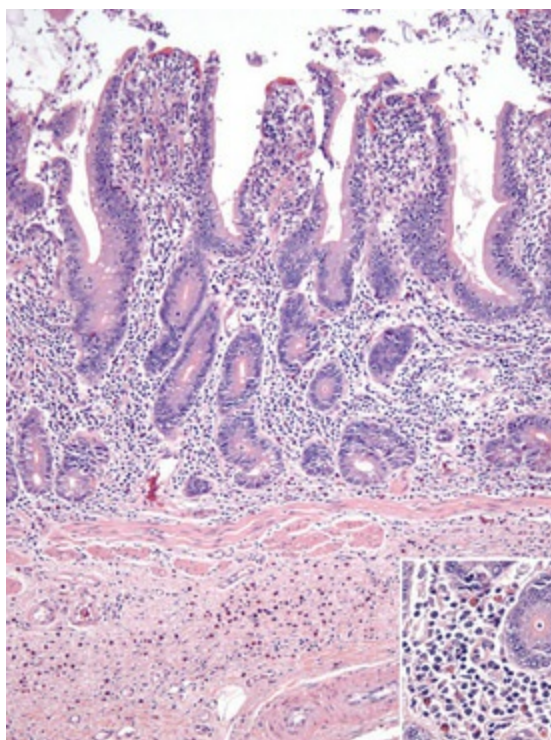



Fig. 7-141 Enterite eosinofílica, intestino delgado, equino.
Eosinófilos são numerosos dentro da lâmina própria profunda, interface mucosa/submucosa e submucosa superficial. Exceto em casos raros onde um agente etiológico é diagnosticado e tratado com sucesso, os equinos afetados morrem. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Sinais clínicos relacionados ao trato gastrointestinal podem incluir diarreia aquosa e hipoproteinemia secundária à enteropatia com perda proteica. Em seres humanos, e ocasionalmente em equinos, os infiltrados linfoplasmacíticos desta condição são precursores do linfoma.

Enterite eosinofílica idiopática focal

A enterite eosinofílica idiopática focal é caracterizada pela infiltração de eosinófilos, juntamente com macrófagos e fibroblastos, na mucosa e transmuralmente para a serosa (Fig. 7-141). A causa da condição é desconhecida e está associada à cólica obstrutiva. Na maior parte dos casos, a ressecção da porção afetada do intestino é curativa.

Púrpura anafilactoide

A vasculite leucocitoclástica associada a inúmeros focos discretos de necrose e hemorragia pelo intestino e na mucosa da laringe e no musculoesquelético é denominada *púrpura anafilactoide* no equino e *doença de Henoch-Schönlein* em seres humanos (Fig. 15-33). Evidência incidental sugere que reação de hipersensibilidade semelhante à Arthus para infecção respiratória estreptocócica é o mecanismo de produção da lesão.

Doenças Intestinais de Ruminantes (Bovinos, Ovinos e Caprinos)

Doenças Virais

Diarreia viral bovina

Diarreia viral bovina (DVB), também conhecida como *doença das mucosas,* acomete bovinos de todas as idades, entretanto é mais comum em animais com idade entre 8 meses e 2 anos. Sob esse aspecto, os casos clínicos são em animais mais jovens do que nos animais suscetíveis à doença de Johne. Os animais, incluindo camelídeos do Novo Mundo, infectados durante o início da vida com o pestivírus não citopático da DVB desenvolvem infecção persistente. Eles descartam vírus durante todo seu ciclo de vida. Mais tarde, caso sejam expostos ao pestivírus citopático, esses animais podem desenvolver a doença. Erosões multifocais bem delimitadas e úlceras na língua, gengiva, palato (Fig. 7-3), esôfago (Fig. 7-142), rúmen, abomaso e nas bandas coronárias dos cascos caracterizam a DVB. No intestino, as lesões características são focos de necrose bem delimitados no epitélio que recobre o GALT (Figs. 7-143 e 7-144). As lesões no epitélio escamoso estratificado iniciam no estrato espinhoso. A necrose no epitélio é rapidamente seguida pela formação de erosões e ulcerações. Os enterócitos presentes nas vilosidades e nas criptas se tornam necróticos. Observa-se linfólise no GALT. As regiões medulares foliculares do tecido linfoide intestinal podem estar preenchidas por restos celulares e enterócitos mortos. Comumente, observa-se pseudomembrana fibrinonecrótica sobre o GALT lesionado.

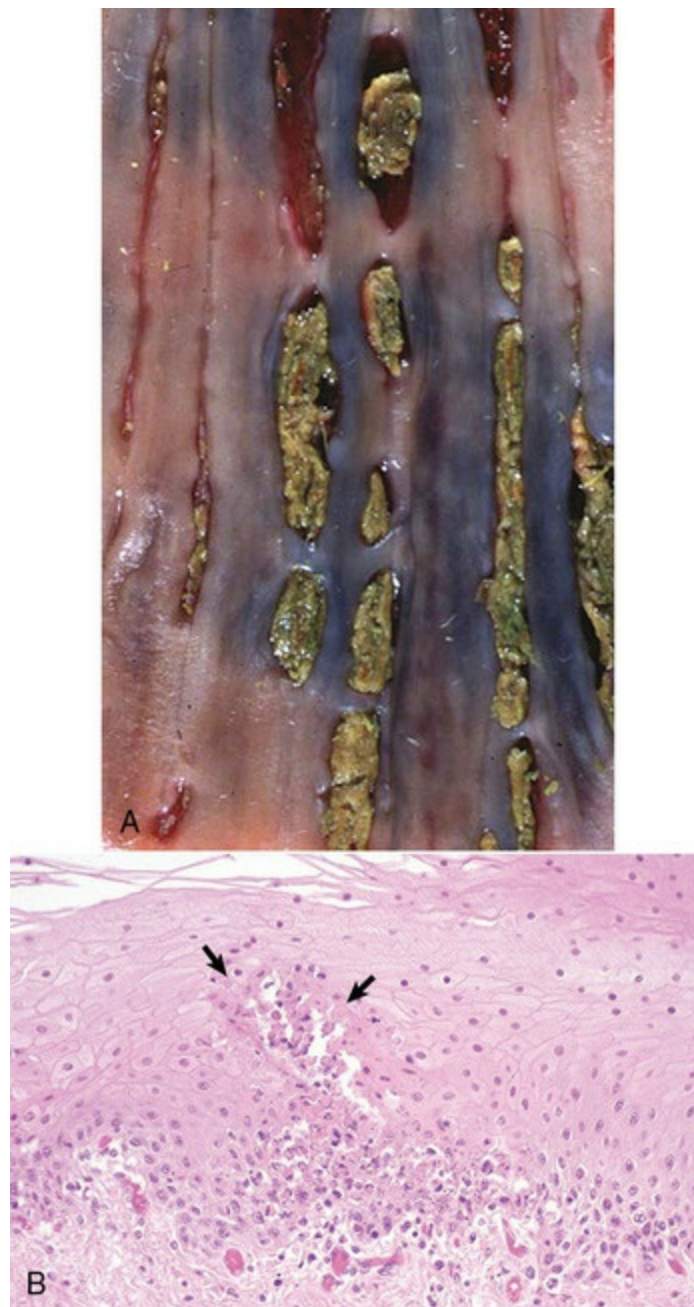



Fig. 7-142 Úlceras esofágicas agudas multifocais, esôfago, bovino.

A, Macroscopicamente, múltiplas úlceras nitidamente demarcadas *(linhas vermelhas verticais)* e áreas semelhantes recobertas por membranas diftéricas *(linhas marrom-amareladas verticais)*. A causa é o pestivírus da diarreia viral bovina (DBV). **B,** Microscopicamente, observa-se foco de necrose *(setas)* nas células da camada basal e espinhosa, causada pelo pestivírus da DVB. Coloração H&E.

*(**A** Cortesia de Department of Veterinary Biosciences, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University; e Noah' s Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** Cortesia de Dr. J.S. Haynes, Faculdade de Medicina Veterinária, Iowa State University, e Noah 's ARKive, Faculdade de Medicina Veterinária, The University of Georgia.)*

Fig. 7-143 Diarreia viral bovina (DVB), íleo, mucosa, bovino.
Placas de Peyer e o epitélio sobrejacente estão necróticos e recobertos por exsudato supurativo.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

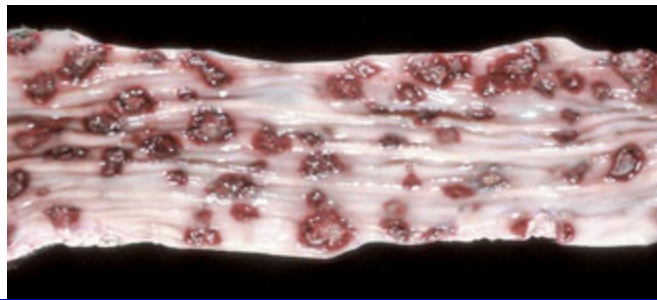



Fig. 7-144 Colite ulcerativa multifocal, cólon, bisão.
Múltiplas úlceras na mucosa foram causadas pelo vírus da diarreia viral bovina (DVB).

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Os sinais clínicos podem incluir anorexia, depressão, diarreia aquosa profusa, sujando a região perineal e a cauda, agalactia, pirexia, atonia ruminal, ptialismo, lacrimejamento e descarga nasal mucopurulenta. Bezerros infectados ainda no útero podem apresentar hipoplasia cerebelar, catarata, microftalmia, ou displasia renal, entre outros defeitos congênitos. Abortos, natimortos, e fetos mumificados também podem resultar de infecção *in utero* em camelídeos do Novo Mundo, cervídeos, ovinos e caprinos, assim como em bovinos. Os bezerros abortados geralmente apresentam hemolinfonodos aumentados. A morbidade em um rebanho pode variar de 2% a 50%. Todos os animais acometidos morrem.

O efeito mais comum da infecção pelo DVB ocorre em animais imunocompetentes que são soronegativos no momento da exposição, tanto à cepa citopática quanto a não citopática. Sinais variáveis se desenvolvem; contudo, em sua maioria, são leves ou subclínicos. A maioria do gado nos Estados Unidos apresenta evidências sorológicas da exposição ao DVB não vacinal. Ruminantes exóticos também podem se infectar. Sob certas circunstâncias, os suínos também podem apresentar infecção subclínica. Essa informação apresenta importância, pois os vírus

da DVB e da cólera dos suínos são antigenicamente relacionados. Isso pode causar certa confusão nos resultados sorológicos para a cólera dos suínos. Os camelídeos do Novo Mundo também podem sucumbir à infecção pelo DVB, embora essa infecção seja normalmente subclínica. O diagnóstico da infecção persistente é realizado por meio da imuno-histoquímica em biópsias de pele, pois os bezerros eliminam grande quantidade de vírus pela pele. Acredita-se que bovinos confinados com infecção persistente sejam mais suscetíveis à mannheimiose, pneumonia crônica e síndrome de poliartrite, salmonelose, rinotraqueíte infecciosa bovina, vírus sincicial respiratório bovino e micoses. Outros meios de diagnóstico são o isolamento do vírus, a transcrição reversa (RT) PCR e o ensaio imunoenzimático (ELISA).

Peste bovina

Lesões semelhantes às observadas na DVB ocorrem nos animais acometidos pela peste bovina. O morbilivírus associado à peste bovina infecta bovinos, ovinos, caprinos, suínos, búfalos de água, girafas, gnus e outros ruminantes selvagens. A disseminação da doença é por meio de aerossolização e contato com outras secreções corporais. A replicação inicial do vírus nas amígdalas e linfonodos da faringe e mandíbula resulta em viremia. A necrose aguda é tipicamente grave nos linfonodos e o revestimento epitelial dos sistemas digestório, respiratório e reprodutor, incluindo erosões e úlceras da cavidade oral e plano nasal. Essas lesões são particularmente graves em regiões de GALT, similar à DVB. Corpos de inclusão eosinofílicos, citoplasmáticos e perinucleares pálidos circundados por um halo são observados às vezes em epitélios e em macrófagos do tecido dos linfonodos. Inclusões intranucleares são visíveis com menor frequência. A lesão característica apresenta enterócitos multinucleados em tecidos epiteliais, incluindo as lesões intestinais que não ocorrem em DVB. A imunidade pós-infecção provavelmente dura a vida inteira. A peste bovina não ocorre nos EUA e na Europa, mas é uma doença significante na África e na Ásia, e acredita-se que esteja próxima da erradicação por meio de vacinação eficaz. Na população animal imunologicamente não exposta ao vírus, a morbidade e a mortalidade podem ser elevadas.

Peste dos pequenos ruminantes (“Peste des petits ruminants”)

A peste dos pequenos ruminantes é uma doença causada por morbilivírus característica de ovinos e caprinos, e causa lesões ulcerativas e pseudomembranosas na cavidade oral, semelhante à peste bovina, juntamente com amigdalite necrosante, enterite fibrino-hemorrágica e pneumonia broncointersticial. Células sinciciais e corpúsculos de inclusão citoplasmáticos de tecidos epiteliais e linfoides semelhantes àqueles encontrados na peste bovina também estão presentes. A peste dos pequenos

ruminantes é enzoótica no Oriente Médio, subcontinente Indiano e norte da África.

Doença da fronteira

O pestivírus causador da doença da fronteira em ovinos e caprinos é antigenicamente relacionado ao biótipo não citopático do vírus DVB. A doença da fronteira geralmente é uma infecção congênita associada a falha reprodutiva ou ao nascimento de cordeiros e cabritos anormais. Quando infectados subsequentemente por um vírus citopático, eles desenvolvem lesões semelhantes às do DVB bovino. A doença da fronteira foi relatada nas Ilhas Britânicas, Austrália, Nova Zelândia e nos EUA.

Febre catarral maligna

A febre catarral maligna, causada por um grupo de vírus intimamente correlacionados e pertencentes ao gênero *Rhadinovirus* (γ–herpes-vírus), ocorre em uma variedade de espécies de ruminantes, incluindo os cervídeos e o bisão. A infecção persistente é comum em espécies hospedeiras, e a doença ocorre como resultado de transmissão entre espécies. A forma africana da doença, causada pelo *alcelaphine* herpes-vírus-1 (AHV-1) é comum em gnus e outros ruminantes nos Estados Unidos e ao redor do mundo, herpes-vírus-2 ovino (OHV-2), herpes-vírus-2 caprino (CpHV-2) e herpes-vírus do veado de cauda branca são mais frequentemente relatados em ruminantes. A forma respiratória da doença, associada à ceratoconjuntivite, é a mais comumente vista no gado nos Estados Unidos.

As lesões incluem linfadenomegalia, arterite e flebite linfoplasmocítica necrosante da subcútis disseminadas e especialmente no *rete mirabile* ao redor da base da hipófise. As paredes do casco podem ser perdidas. Podem ser observados necrose de coagulação dos linfonodos e infiltrados linfoplasmocíticos na retina, miocárdio, cérebro, medula espinhal e meninges. A forma alimentar da doença é caracterizada por estomatite ulcerativa multifocal (Fig. 7-4), glossite, esofagite, abomasite e enterotiflocolite associada à vasculite. Cistite hemorrágica também pode estar presente.

Disenteria do inverno

A disenteria do inverno é uma doença enigmática, aguda, geralmente não fatal de bovinos adultos. Apesar de sua causa ser desconhecida, já foi implicado como agente etiológico em um coronavírus, e em alguns casos pode-se demonstrar por imuno-histoquímica o agente em enterócitos colônicos basais de animais afetados. À medida que a doença progride em um rebanho, virtualmente todos os membros se tornam doentes. Assim como o nome implica, é uma doença sazonal, e adicionalmente ocorre apenas na latitude norte. A ileíte catarral e a jejunite caracterizam essa doença

altamente contagiosa.

Lesões brandas são observadas em raros animais que morrem de disenteria no inverno. A mucosa intestinal está intacta, mas existe congestão variável e petéquias no abomaso e intestino delgado. O intestino pode estar atônico. O cólon pode apresentar congestão e hemorragia das dobras da mucosa colônica, sendo uma lesão não específica associada ao tenesmo (listras tigroides).

Diarreia profusa de início agudo, redução da produção leiteira no gado de leite, depressão variável e anorexia são sinais característicos. A diarreia de odor fétido e de coloração que varia de verde a negra (melena) dura por até 4 dias e pode conter sangue vivo e muco. A imunidade ocasionada nos rebanhos leiteiros pode proteger por anos. Animais mais velhos são mais gravemente afetados do que os mais novos. Bezerros parecem ser refratários ao desenvolvimento da doença. O diagnóstico é geralmente realizado com base nas informações epizoóticas, sinais clínicos, ocorrência sazonal e ausência de mortalidade significativa.

Diarreia por torovírus bovino

A eliminação de torovírus bovino (BoTV), ou vírus Breda foi associada à diarreia neonatal de vitelos. O BoTV é um vírus de RNA fita simples, envelopado, o qual, até o momento, não pode ser cultivado em cultura de células. O BoTV está associado à presença de outros enteropatógenos de neonatos, incluindo rotavírus, coronavírus, *Cryptosporidium, Salmonella* e *Giardia.* Apesar de não ser incomum a presença de infecções intercorrentes produzindo diarreia em bezerros, especialmente na presença de imunossupressão, desnutrição e outros estressores, o BoTV pode causar a doença independentemente. Necrose e desprendimento de enterócitos nas porções média e inferior das vilosidades, se estendendo para as criptas, são notados no exame histológico. O diagnóstico é confirmado por ELISA de captura ou RT-PCR das fezes na ausência de evidência de outros patógenos entéricos. A morte, quando ocorre, se deve à desidratação.

Doenças Bacterianas

Paratuberculose

A paratuberculose ou doença de Johne foi descrita em inúmeras espécies de ruminantes. Os ruminantes se infectam a partir de solos contaminados por fezes. No gado, a doença é caracterizada por diarreia intratável, emaciação e hipoproteinemia em animais com mais de 19 meses. Em um rebanho médio infectado, 32% a 42% dos animais estão infectados. Em pequenos ruminantes (cabras e ovelhas), a doença clínica é semelhante à observada no gado, exceto que a diarreia não ocorre. A cabra

pigmeia é uma exceção para o curso da doença em pequenos ruminantes, pois algumas delas apresentam diarreia explosiva e morrem de forma inesperada. Em outros ruminantes, a doença apresenta curso prolongado e é considerada doença caquetizante devido à perda de massa corpórea (Fig. 7-145). Novas técnicas de classificação bacteriana sugerem que o agente causador, o *Mycobacterium paratuberculosis* seja reclassificado como *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*.

Fig. 7-145 Enterite granulomatosa, doença de Johne (*Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis)*, bovino.

Observam-se diarreia e emagrecimento crônico nessa novilha de 18 meses. A idade na qual esse bovino demonstrou sinais clínicos não é típica da doença. Os sinais usualmente ocorrem 2 anos ou mais após a infecção inicial.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Os organismos causadores são muito resistentes aos fatores ambientais, particularmente em regiões com solos ácidos. Após sua ingestão, os bacilos são transportados por células M e capturados por macrófagos. Lesões na lâmina própria dos intestinos, particularmente no íleo, incluem acúmulo de macrófagos. Existe pouca correlação entre a gravidade das lesões macroscópicas e a gravidade da doença clínica. Em animais com mais de 2 meses observa-se desenvolvimento de resistência imune à infecção e à doença relacionada à idade. Os fetos podem ser infectados, mas a doença clínica é adiada até que os animais estejam mais velhos. O isolamento dos recém-nascidos é uma medida útil para a redução da incidência da infecção em um rebanho em particular.

O diagnóstico é alcançado com a observação dos sinais clínicos em conjunto com a semiologia. As lesões macroscópicas da doença de Johne incluem espessamento segmentar crônico do íleo, ceco e cólon proximal (Fig. 7-146). A região da válvula ileocecal está usualmente afetada. Os segmentos afetados apresentam mucosa variavelmente espessada, rugosa e irregular, frequentemente com múltiplos focos de ulceração. A linfadenopatia mesentérica também está presente.

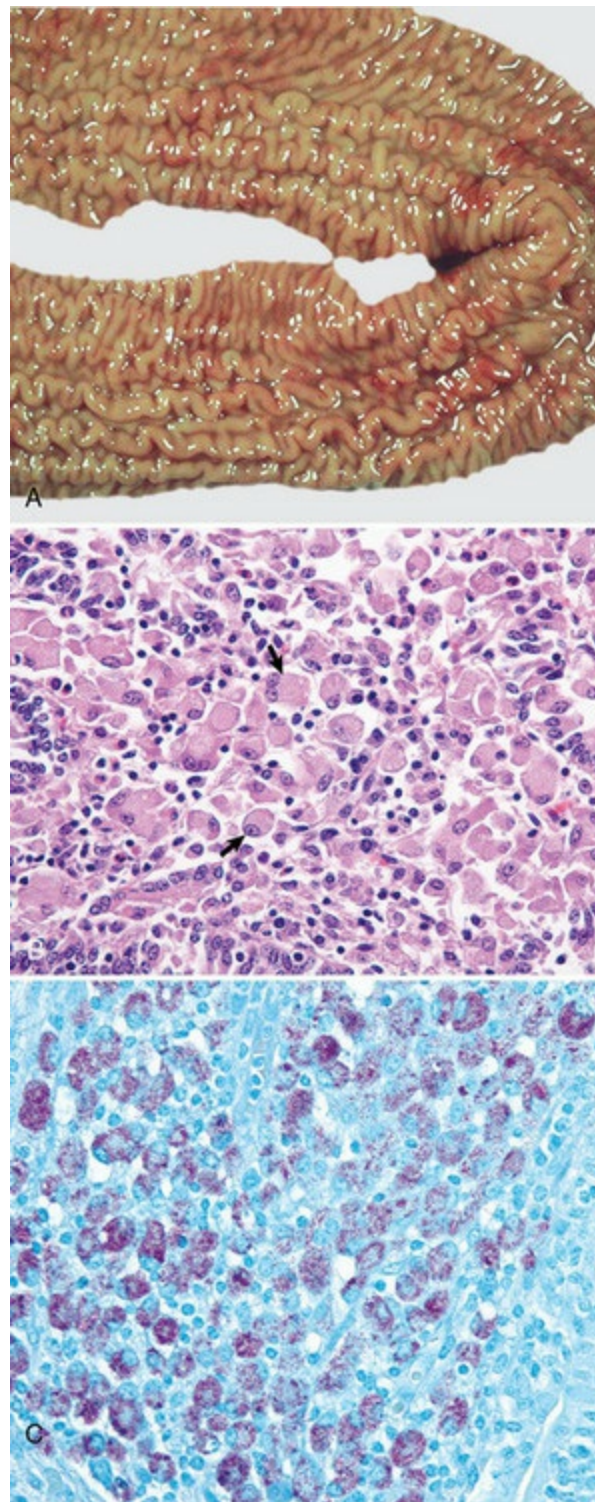



Fig. 7-146 Enterite granulomatosa, doença de Johne (*Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis)*. **A,** Íleo, ovino. Existe notável espessamento da mucosa, a qual se encontra lisa e brilhante (intacta) e não ulcerada. **B,** Intestino delgado, bovino. A lâmina própria do intestino está marcadamente expandida por células inflamatórias granulomatosas (*setas* = macrófagos), as quais comprimem as criptas e eventualmente resultam em sua perda (atrofia). Coloração H&E. **C,** Intestino delgado, bovino. Macrófagos contendo *Mycobacterium* distendem a lâmina própria. Coloração por Ziehl-Neelsen.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McCracken, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** e **C** cortesia de Dr. J.F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)*

Granulomas não caseosos contêm inúmeros macrófagos espumosos com grande número de organismos álcool-acidorresistentes (Fig. 7-146; e Figs. 3-25 e 13-78). Em contraste, caprinos, ovinos e cervídeos podem apresentar granulomas tuberculoides (caseosos) nos intestinos, linfáticos e linfonodos. Esses granulomas estão, algumas vezes, mineralizados e contêm acúmulos concêntricos de macrófagos epitelioides com número variável de células gigantes do tipo Langhans. É mais difícil de encontrar micobactéria álcool-acidorresistente nesses granulomas maduros.

Mycobacterium avium ssp. *paratuberculosis* pode ser isolado das fezes dos animais acometidos, dos intestinos e linfonodos regionais lesionados e, algumas vezes, de uma variedade de outros tecidos e fluidos, incluindo fígado, útero, feto, leite, urina e sêmen. São encontradas bactérias álcool-acidorresistentes em raspados da mucosa retal em 60% dos casos. Microgranulomas hepáticos ocorrem em aproximadamente 25% dos animais afetados. Mineralização aórtica e endocárdica (arteriosclerose), quando ocorre em associação aos sinais clínicos e lesões de paratuberculose, é específica da doença de Johne em bovinos (Figs. 10-32 e 10-39). A patogenia dessa lesão vascular não é bem entendida, mas está associada a grave caquexia observada na doença. A epizootiologia da doença de Johne leva muitos a acreditar que ela seja uma das doenças mais importantes para a indústria de laticínios. Especulou-se por muitos anos que a doença de Johne seja zoonótica e, de alguma forma, causadora da doença de Crohn em seres humanos.

Síndrome do intestino hemorrágico do gado de leite

A síndrome do intestino hemorrágico, também conhecida como síndrome hemorrágica jejunal fatal e hemorragia intraluminal-intramural do intestino delgado, condição do gado de leite, é caracterizada por hemorragia intraluminal, resultando em coágulos sanguíneos que levam à obstrução intestinal. É caracterizada pela presença de sangue coagulado e escuro nas fezes, distensão variável e multifocal do intestino delgado, intestino delgado adinâmico e jejunite ou enterite necro-hemorrágica (Fig. 7-147). A causa é desconhecida, mas suspeita-se de infecção pelo *Clostridium perfringens* tipo A. A taxa de mortalidade é alta.

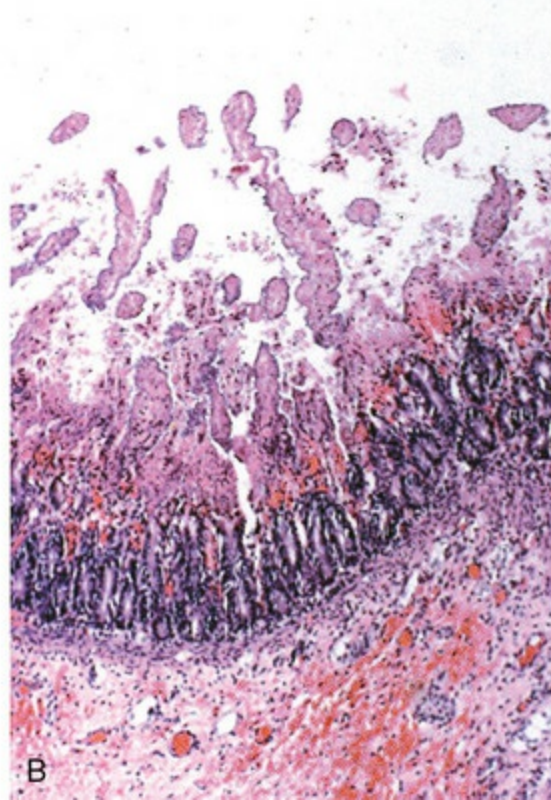



Fig. 7-147 Enterite necro-hemorrágica, síndrome do intestino hemorrágico, intestino delgado, bovino.

A, Intensa hemorragia e necrose do intestino delgado é característica de infecções intestinais por clostrídios. **B,** Note a "banda" linear horizontal de necrose coagulativa aguda, afetando a metade superficial da mucosa *(zona rosa-claro)* do intestino, causada por toxinas de clostrídios. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee. **B** cortesia de Dr. C.W. Qualls, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Doenças diversas

Clamidiose

A clamídia bovina (*Chlamydophila pecorum)* foi isolada de enterite espontânea em bezerros jovens. Seguindo-se inoculação experimental, bezerros recém-nascidos

apresentam febre e a diarreia em 24 horas, e o animal torna-se moribundo em 4-5 dias. Macroscopicamente, o íleo se encontra mais gravemente afetado, mas o jejuno e o intestino grosso também apresentam lesões. Nos segmentos acometidos, a mucosa encontra-se congesta e marcada por petéquias. A parede intestinal e o mesentério encontram-se edematosos. O lúmen contém fluido aquoso e amarelado, misturado a um material amarelado, viscoso e rico em fibrina aderido à superfície. Os sulcos colônicos encontram-se hiperêmicos e apresentam pequenas erosões. Sangramento proveniente das petéquias e equimoses dos sulcos colônicos e retais ocorrem infrequentemente. Linfonodos regionais encontram-se aumentados. Microscopicamente, as células epiteliais das vilosidades, células enterocromafins, células caliciformes, macrófagos, fibroblastos da lâmina própria e células endoteliais dos vasos lacteais estão infectados pela clamídia. As clamídias são endocitadas e se multiplicam nos ápices das células epiteliais. Elas são subsequentemente liberadas na lâmina própria. As vilosidades estão espessadas devido à dilatação dos vasos lacteais e infiltrados de células mononucleares e neutrófilos. As criptas, tanto do intestino delgado quanto do intestino grosso, estão dilatadas e apresentam células epiteliais degeneradas e exsudato inflamatório (colite cística superficial). Os centros dos folículos linfoides das placas de Peyer encontram-se necróticos. A mucosa e a submucosa dos intestinos estão espessadas por reação granulomatosa difusa. O abomaso também apresenta lesões e, em alguns bezerros, os focos de inflamação se estendem transmuralmente, dessa forma causando peritonite focal. Os bezerros afetados apresentam diarreia, febre, anorexia e depressão.

Distúrbios Intestinais de Suínos

As doenças entéricas de suínos são causa importante de perdas econômicas. O diagnóstico rápido e acurado na própria fazenda é crítico para controlar os surtos de doença. Se levarmos em consideração a epizootiologia do surto, a idade dos animais afetados e a localização e natureza das lesões, geralmente poderemos estabelecer o diagnóstico bastante preciso na própria fazenda, o qual aguarda confirmação laboratorial posterior. Essa lista de causas de infecções específicas de enterites em suínos exclui os agentes já discutidos. Quando se formula um diagnóstico diferencial, todas as causas de enterite devem ser consideradas, incluindo deslocamentos intestinais, colibaciloses, rotavírus, *Salmonella,* clostridíos, e, parasitas, toxinas, e assim por diante.

Doenças Virais

Gastroenterite transmissível

A gastroenterite transmissível (GET) é uma importante doença de suínos com menos

de 10 dias. Animais mais velhos aparentemente compensam a lesão intestinal pela absorção de fluido e ácidos graxos de cadeia curta no intestino grosso. O coronavírus que causa essa doença reage de forma cruzada com o coronavírus que causa a peritonite infecciosa felina, mas é distinto dele. O vírus é inativado pela luz solar; desse modo, a doença GET ocorre com maior frequência no inverno. As células-alvo para o vírus são os enterócitos das vilosidades e, portanto, as lesões consistem em marcante atrofia das vilosidades do intestino delgado (Fig. 7-148). Em leitões, o tempo para a substituição epitelial é muito mais longo do que em animais maduros, o que explica a alta mortalidade. O diagnóstico é realizado pela imunocoloração positiva nas seções de intestino de leitões com quadros agudos.

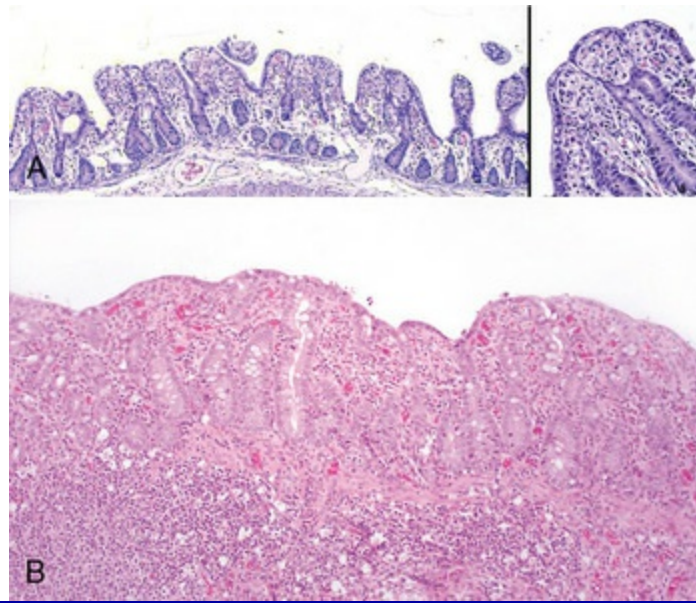



Fig. 7-148 Gastroenterite transmissível, intestino delgado, leitão.

A, Estágio inicial da doença. O vírus da gastroenterite transmissível tem como alvo as células epiteliais do ápice e laterais superiores das vilosidades intestinais, causando necrose dos enterócitos e atrofia das vilosidades. Essas células são destacadas e substituídas por células epiteliais achatadas, as quais migram para cima da membrana basal a partir das células progenitoras nas criptas. *Detalhe,* Note as células epiteliais achatadas recobrindo os ápices e laterais das vilosidades atróficas e a fusão das vilosidades adjacentes. A inflamação é mínima. Coloração H&E. **B,** Estágio avançado da doença. Existe grave encurtamento (marcada atrofia da vilosidade) das vilosidades intestinais, com fusão das suas membranas basais. A inflamação crônica é proeminente na lâmina própria e submucosa. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. B.G. Harmon, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

De modo semelhante às infecções por rotavírus ou coronavírus não GET, o vírus é lítico, e enterócitos desprendidos o carreiam para as fezes. A diferença na patogenicidade entre as infecções por rotavírus e coronavírus GET e não GET é o

número de enterócitos das vilosidades que são destruídos. Na GET, a maioria dos enterócitos das vilosidades está acometida e, assim, a doença clínica é mais grave.

A diarreia contém leite não digerido de odor fétido. A perda da maioria dos enterócitos das vilosidades resulta em contínua e significante malabsorção intestinal. Devido à fusão de vilosidades adjacentes, a massa de enterócitos pode nunca ser completamente restabelecida. Animais afetados que sobrevivem permanecem cronicamente com desempenho precário.

Leitões mortos por GTE apresentam desidratação e seu períneo fica sujo por fezes líquidas e amarelas. O intestino delgado está dilatado, com a parede adelgaçada devido à perda de enterócitos, e contém fluido amarelo e gás (Fig. 7-149). Vasos linfáticos mesentéricos estão desprovidos de quilo como resultado da malabsorção. O diagnóstico é parcialmente baseado na presença de atrofia das vilosidades. A redução da relação altura da vilosidade pela taxa de profundidade da cripta é marcante e pode ser observada submacroscopicamente (Fig. 7-150). Colibacilose, coccidiose, criptosporidiose, infecção por rotavírus e infecção por coronavírus não GET encontram-se entre os diagnósticos diferenciais.

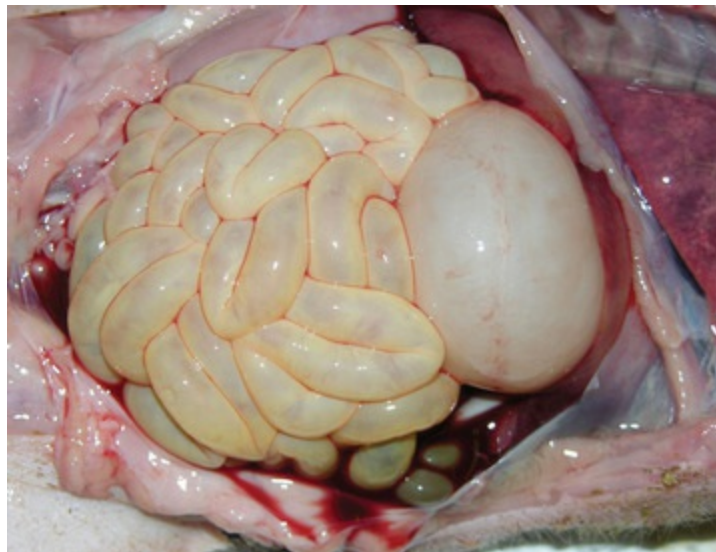



Fig. 7-149 Gastroenterite transmissível, intestino delgado, leitão.

O intestino delgado está dilatado por gás, com parede adelgaçada, e contém leite não digerido.

(Cortesia de Dr. V. Hsiao, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

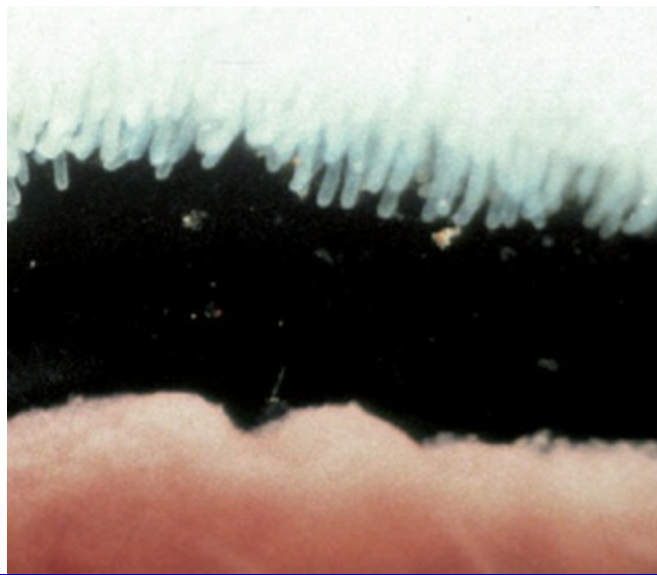



Fig. 7-150 Preparado a fresco da mucosa, vilosidades intestinais, gastroenterite transmissível, intestino delgado, leitão.

Existe notável atrofia da vilosidade (*inferior*) comparada ao intestino normal (*topo*).

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Leitões apresentam diarreia aguda, perda de peso, vômitos e desidratação. A morbidade e a mortalidade, especialmente em neonatos, aproximam-se de 100% em rebanhos suscetíveis. A morte ocorre em 48 horas a 5 dias após o início dos sinais clínicos. Em suínos de engorda, a infecção por vírus da gastroenterite transmissível causa sinais clínicos transientes, com recuperação. As porcas são suscetíveis ao vírus, e a morbidade entre elas é de 100%, mas os sinais clínicos são brandos e transitórios (febre, vômitos, inapetência, agalactia) sem nenhuma morte. A imunidade é sólida.

Doenças Bacterianas

Disenteria suína

Ao contrário da maioria das outras doenças intestinais dos suínos, a disenteria suína é geralmente confinada ao intestino grosso. A bactéria causadora, *Brachyspira hyodysenteriae*, anteriormente conhecida como *Treponema* e *Serpulina*, é uma espiroqueta Gram-negativa flagelada e anaeróbica que atua sinergicamente com a microbiota colônica anaeróbica, como *Fusobacterium necrophorum* ou *Bacteroides vulgatus,* para produzir a doença. Acredita-se que esse sinergismo seja parcialmente responsável pela restrição de idade (8-14 semanas) da doença, pois os animais neonatos ainda não desenvolveram apropriada microbiota intestinal anaeróbica. *Brachyspira hyodysenteriae* produz hemolisina citotóxica, a qual é um determinante de virulência.

As lesões macroscópicas da doença se aproximam das encontradas na

salmonelose entérica aguda, exceto que as fezes sanguinolentas são mais usuais nos quadros de disenteria. Suínos recém-desmamados de 8-14 semanas são usualmente afetados, e a doença se espalha rapidamente no rebanho. A morbidade se aproxima de 90% e a mortalidade fica ao redor de 30%. As lesões da enterite muco-hemorrágica estão presentes no cólon espiral, cólon, ceco e reto. O intestino frequentemente apresenta pseudomembrana fibrinonecrótica que se correlaciona às fezes gravemente diarreicas que contêm sangue, muco e fibrina (Fig. 7-151). A diarreia e a perda eletrolítica que ocorre são causadas por insuficiência absortiva do cólon.

Fig. 7-151 Enterocolite necro-hemorrágica, disenteria suína, cólon espiral, suíno. Observa-se marcada necrose e hemorragia da mucosa intestinal causada pela bactéria *Brachyspira hyodysenteriae*.

(Cortesia de Department of Veterinary Biosciences, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Brachyspira hyodysenteriae é identificada por esfregaço e decalque fecal (Fig. 7-152), microscopia de campo escuro, técnicas de imunomarcação e PCR. Presume-se que exista um estado de carreador porque a doença é enzoótica em rebanhos afetados.

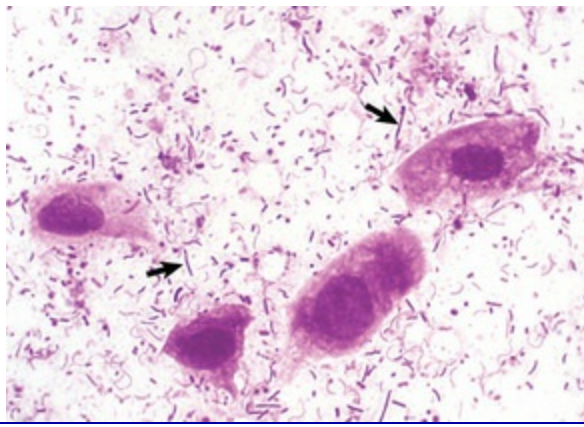



Fig. 7-152 Disenteria suína, cólon, suíno.

Este esfregaço por decalque da mucosa contém poucos enterócitos e inúmeras bactérias. Note as bactérias espirais *(setas)* consistentes com *Brachyspira* spp. Coloração Diff-Quik.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Enterite por *Lawsonia*

A enterite por *Lawsonia* se manifesta de diversas maneiras, conforme indicado pela quantidade de nomes que a ela se aplicam: enteropatia proliferativa, ileíte proliferativa, adenomatose intestinal, hipertrofia ileal distal, ileíte terminal e enteropatia hemorrágica proliferativa. O gênero do agente causal sofreu várias mudanças recentes em relação à sua nomenclatura. Por muitos anos, acreditou-se que a doença era causada por *Campylobacter* spp. (*Campylobacter sputorum mucosois, Campylobacter jejuni, Campylobacter hyointestinalis*). Novos métodos de classificação bacteriológica fizeram com que o nome fosse primeiramente modificado para *Ileobacter* e agora para *Lawsonia*. Suínos com mais de 4 semanas de idade são suscetíveis; portanto, essa condição é uma doença pós-desmame. Acredita-se que a doença seja causada por uma interação desconhecida da *Lawsonia* com a microbiota intestinal normal. A natureza das lesões se dá em função da extensão da necrose da mucosa intestinal. A doença começa com o estímulo induzido por bactérias sobre as células epiteliais da cripta intestinal do intestino delgado, particularmente do íleo (Figs. 7-153 e 7-154), onde geralmente as lesões são mais graves. Com o tempo, as lesões progridem para necrose com hemorragia das células proliferativas da cripta (Fig. 7-155). Portanto, a aparência morfológica das lesões varia de caso para caso. O mecanismo de produção das lesões ainda não está bem entendido. A infecção resulta na imunossupressão com redução de linfócitos T $CD8^+$ e linfócitos B. Na forma proliferativa da doença, a bactéria causadora pode ser vista no citoplasma apical dos enterócitos. O mecanismo de proliferação dos enterócitos pode estar relacionado com a indução pela *Lawsonia* da transcrição alterada de genes de “resposta” no hospedeiro, que afetam a regulação do ciclo celular e a diferenciação celular. A resultante hiperplasia de enterócitos pode causar liberação de citocinas que atraem

macrófagos. Na doença grave, as bactérias estão presentes nos macrófagos da lâmina própria. Isso pode causar a liberação do fator de necrose tumoral α (TNF-α) resultando em alteração da permeabilidade vascular e hemorragia.

Fig. 7-153 Enterite proliferativa, íleo, suíno.

Note marcante espessamento da mucosa, resultante da hiperplasia epitelial induzida por *Lawsonia*.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

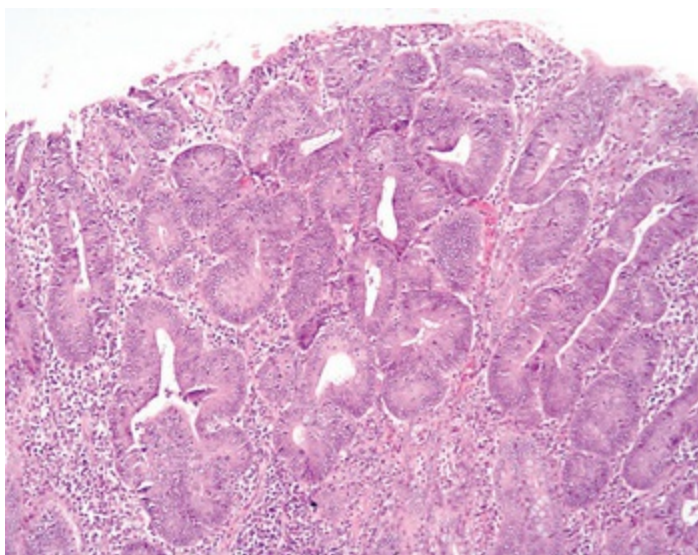



Fig. 7-154 Enterite por *Lawsonia*, íleo, suíno.

Existe notável hiperplasia dos enterócitos, resultando em distorção da arquitetura normal e "necrose de colisão" dos grupos de enterócitos em proliferação. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)

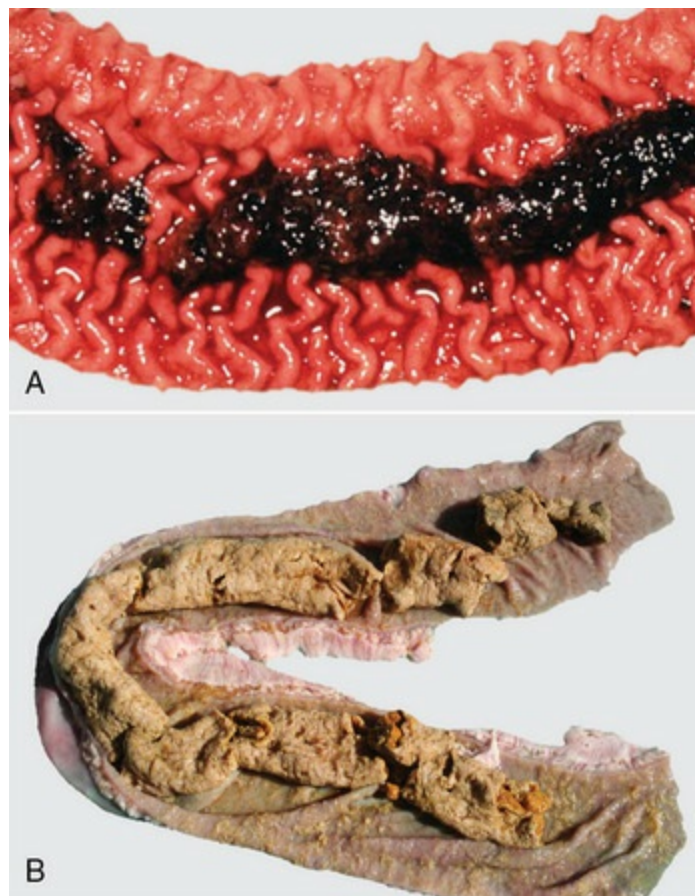



Fig. 7-155 Enterite por *Lawsonia*, íleo, suíno.

A, Forma intestinal hemorrágica. Note as pregas proeminentes da mucosa hiperplásica e a concomitante hemorragia formando um molde luminal. **B,** Forma necroproliferativa. Note a necrose proeminente da mucosa ileal recoberta por membrana diftérica (molde), formada por restos celulares e exsudato inflamatório.

*(**A** cortesia de Dr. D.D. Harrington, Faculdade de Medicina Veterinária, Purdue University; e Noah's Arkive, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade da Georgia. **B** cortesia de Dr. D. Driemeier, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.)*

Durante o exame clínico e a necropsia, uma quantidade variada de sangue e "cilindros intestinais" estão presentes nas fezes. Microscopicamente, a bactéria em forma de vírgula é visível utilizando colorações especiais, como a de Steiner, no interior de células mitoticamente ativas das criptas das vilosidades do intestino delgado (Fig. 7-156). A intensa taxa de mitose das células da cripta e a resultante sobreposição celular de criptas e necrose impedem a maturação de células para enterócitos absortivos das vilosidades. Ocorre resultante achatamento das vilosidades. A intensidade de mitoses pode ser tanta que as criptas adquirem características histológicas sugestivas de neoplasia, sugerindo o diagnóstico de "adenomatose intestinal".

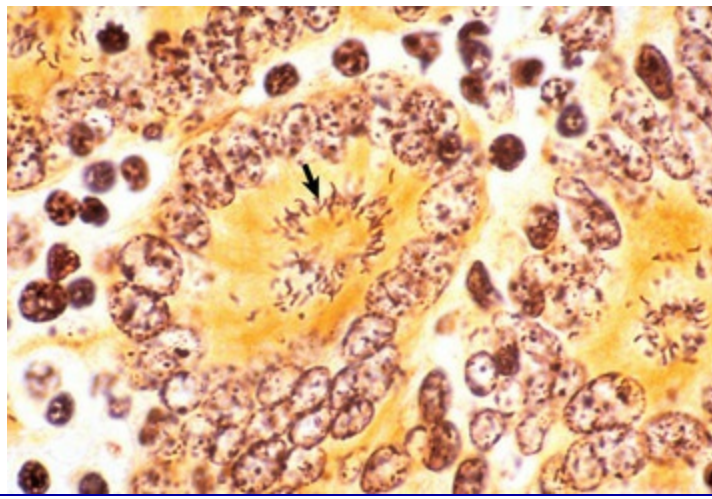



Fig. 7-156 Enterite proliferativa, íleo, suíno.

Bactérias curvas do gênero *Lawsonia* spp. *(seta)* estão presentes na região apical do citoplasma dos enterócitos. Observa-se proliferação dos enterócitos da cripta. Coloração de Warthin-Starry.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A morbidade dentro de um rebanho é de 10% a 15%; com mortalidade de aproximadamente 50%. Nos casos fatais, os suínos afetados usualmente morrem em um dia do aparecimento dos sinais clínicos. Os suínos que se recuperam geralmente apresentam desenvolvimento corpóreo precário. Organismos semelhantes com proliferação intestinal associada são descritos em cavalos, hamsters, avestruzes, cervídeos e macacos do gênero Macaca.

Doença de Glasser

A doença de Glasser é caracterizada por polisserosite fibrinosa (pleurite, pericardite, peritonite, artrite e leptomeningite). Apesar de não ser geralmente uma doença diarreica, ela causa inflamação da serosa intestinal (serosite). As lesões variam de artrite a peritonite e a leptomeningite, dependendo da superfície serosa infectada. A doença de Glasser geralmente ocorre em suínos de 5-12 semanas. A mortalidade dos animais afetados em um rebanho é alta, mas a morbidade é baixa. Apesar de a doença de Glasser clássica ser causada tanto por *Haemophilus suis* quanto pelo *Haemophilus parasuis,* a polisserosite porcina pode ser causada por *Mycoplasma hyorhinis*, *Streptococcus suis tipo II* (zoonótico), salmonelose septicêmica e *Escherichia coli* septicêmica (Fig. 7-157).

Fig. 7-157 Polisserosite fibrinosa, abdome, suíno.

Fibrina está dispersa na forma de fios ou agregada por todas as superfícies serosas. Fígado com manchas esbranquiçadas também está presente.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Distúrbios Diversos

Infecção por Clamídia

A Clamídia já foi encontrada em enterócitos de suínos assintomáticos e suínos com diarreia. Em suínos gnotobióticos, a infecção por *Chlamydia trachomatis* e *Chlamydia suis* resulta em atrofia das vilosidades e necrose do ápice das vilosidades. Essas lesões são mais graves no jejuno distal e íleo. A infecção do cólon também já foi relatada.

Enfisema intestinal

O enfisema intestinal (pneumatose cistoide intestinal) de suínos e coelhos denota a dilatação por gás de linfáticos da serosa e do mesentério intestinal. A causa dessa condição é desconhecida, e não está associada à doença clínica (Fig. 7-158).

Fig. 7-158 Enfisema intestinal, intestinos, suíno.

Bolhas de gás dilatam os linfáticos da serosa e do mesentério.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Distúrbios Intestinais dos Carnívoros (Cães e Gatos)

Doenças Virais

Enterite por parvovírus

A enterite por parvovírus de cães e gatos é uma doença grave e usualmente fatal. Como as células-alvo são aquelas em rápida divisão presentes no intestino, as células da cripta são as mais afetadas. Esse tropismo é denominado *radiomimético*. Lesões idênticas de criptas são algumas vezes associadas à infecção por FeLV. A replicação viral inicial ocorre no tecido linfoide. Apesar de existir muita sobreposição na síndrome da doença em cães e gatos, as diferenças garantem uma discussão independente para cada espécie. Para complicar ainda mais, há alta taxa de mutação entre parvovírus caninos e felinos e a recombinação genética entre os dois vírus já foi documentada.

No gato, marta e guaxinim, panleucopenia, cinomose felina, enterite felina e enterite das martas são sinônimos para essa importante doença. As lesões iniciais no curso da doença incluem depleção linfoide e involução tímica. Mais tarde, as lesões incluem segmentos intestinais avermelhados e flácidos com serosite. As lesões são geralmente limitadas ao intestino delgado, mas ocorre colite em alguns gatos. A atrofia das vilosidades ocorre secundariamente à destruição das células das criptas (Fig. 7-159). Precocemente na infecção são observados corpúsculos de inclusão intranucleares basofílicos nos enterócitos e linfócitos. Em gatos livres de micro-organismos, com baixa renovação dos enterócitos, a doença causada pelo parvovírus felino é bem menos grave. Infecções intrauterinas causam hipoplasia cerebelar congênita de filhotes. O vírus, como descrito previamente, é citolítico e infecta células em divisão e, portanto, altera a diferenciação das camadas no cerebelo durante a organogênese. A doença clínica é caracterizada por desidratação, depressão e vômitos. Devido à medula óssea ser um tecido de divisão rápida, a panleucopenia é o principal achado no laboratório clínico.

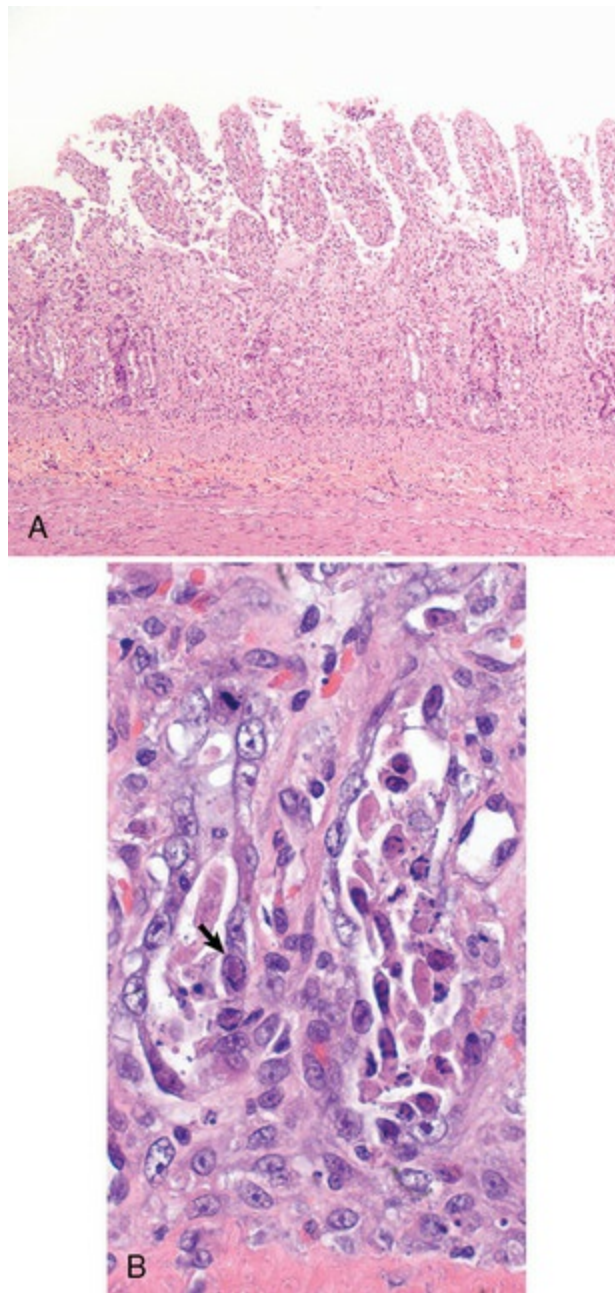



Fig. 7-159 Enterite por vírus panleucopenia, intestino delgado, gato.

A, Vilosidades são desnudadas do epitélio e são atróficas. Note que devido à perda de células epiteliais nas criptas, elas entraram em colapso, obliterando seus lúmens. Algumas criptas estão dilatadas. Coloração H&E. **B,** Maior magnificação das criptas. Note as células epiteliais destacadas nos lúmens da cripta e o revestimento das criptas por células epiteliais escamosas e células hiperplásticas (algumas com corpos de inclusão intranuclear) *(seta),* indicativas de tentativas de reparo e regeneração epitelial. Células inflamatórias crônicas estão presentes na lâmina própria. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. J.F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)*

A enterite canina por parvovírus surgiu na Europa e nos Estados Unidos em 1978. A doença foi inicialmente reconhecida pelo fato de lesões macroscópicas e microscópicas serem idênticas àquelas da enterite felina por parvovírus. As vacinas para panleucopenia foram eficazes na prevenção da doença em cães e utilizadas

extensivamente até que vacinas específicas para parvovírus canino foram desenvolvidas. Rottweilers e Doberman pinschers, os quais são geneticamente relacionados, apresentam elevado risco para desenvolver a doença por parvovírus, mesmo se corretamente vacinados.

A doença canina por parvovírus foi inicialmente descrita como ocorrendo em três síndromes distintas. Filhotes de cães com menos de duas semanas de idade apresentam doença generalizada, com áreas focais de necrose induzida por vírus nos tecidos com células em rápida divisão. Consequentemente, múltiplos órgãos e tecidos, como fígado, rim, coração, vasos, medula óssea, intestino e pulmão, são afetados. Filhotes de 3-8 semanas de idade irão, algumas vezes, desenvolver miocardite pelas mesmas razões. Frequentemente a infecção inicial ocorrerá sem ser detectada, e estes animais morrerão inesperadamente até 5 meses depois, devido à cicatrização miocárdica e à falha de condução (Fig. 10-82). Em filhotes com 8 semanas ou mais, a doença é idêntica àquela em gatos. A hipoplasia cerebelar não foi induzida em filhotes de cães.

À necropsia, o intestino delgado encontra-se dilatado, flácido preenchido por líquido hemorrágico, com característica serosite semelhante àquela da panleucopenia (Fig. 7-160, *A*). O conteúdo do intestino delgado varia de marrom a marrom-avermelhado, e há fluido, com exsudato fibrinoso, com ou sem hemorragia (Fig. 7-160, *B*). Linfadenomegalia mesentérica com hemorragia variável está presente. A medula óssea está depletada. Cães, mas não gatos, podem apresentar linfadenite coagulativa associada a infecção linfoide grave.

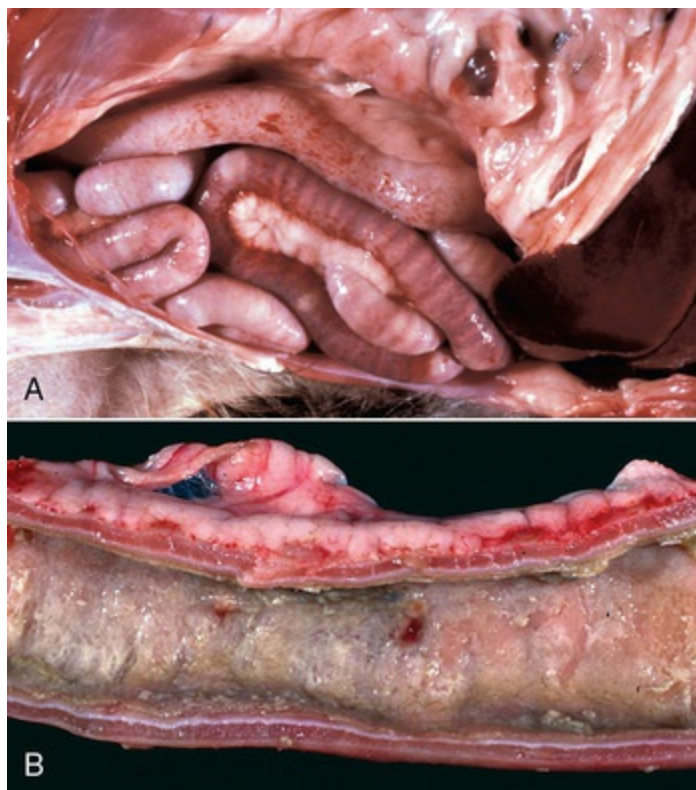



Fig. 7-160 Enterite por parvovírus, intestino delgado, cão.

A, Segmentos do intestino delgado estão difusamente avermelhados (hiperemia) e a superfície serosa está irregular, ligeiramente granular e com petéquias. **B,** A mucosa do intestino delgado está necrótica. Note a mucosa áspera, granular, com petéquias focais e focalmente descamada.

*(**A,** Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B,** Cortesia de Department of Veterinary Biosciences, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

A lesão intestinal é a necrose das células epiteliais da cripta. As células epiteliais restantes não são alvo do vírus, mas sua morfologia muda para escamosa para recobrir a superfície das criptas desnudas e, mais tardiamente, para recobrir temporariamente a membrana basal desnuda das vilosidades, uma vez que as células de reposição não estão sendo produzidas e a extrusão do epitélio senil continua a ocorrer nos ápices das vilosidades. Lesões graves consistem em vilosidades parcialmente desnudas sobre criptas preenchidas por restos, algumas das quais não possuem revestimento epitelial. Devido à membrana basal das vilosidades estar exposta durante o processo contínuo de extrusão, a fusão de vilosidades ocorre, resultando na falha de reposição dos enterócitos, e mesmo tendo a cripta se recuperado há distorção permanente e atrofia das vilosidades. Portanto, a hiperplasia do epitélio da cripta pode estar presente. Corpúsculos de inclusão não estão presentes no tecido linfoide. Na medula óssea, a eritropoiese é normal, mas a granulopoiese está reduzida. Colite necrosante pode ocorrer, mas é bem menos importante do que as lesões do intestino delgado. Cães com enterite hemorrágica por parvovírus apresentam diarreia hemorrágica e morrem de choque em 24 horas. Acredita-se que infecções bacterianas secundárias com endotoxemia estejam associadas a essa síndrome.

Parvovírus diminuto dos canídeos

O parvovírus canino tipo 1 produz miocardite e doença respiratória em filhotes jovens. O vírus está amplamente distribuído na população canina, mas a doença é apenas diagnosticada esporadicamente. O vírus é disseminado por via oronasal. Morte fetal e absorção embrionária ocorrem entre 25-35 dias de gestação. Microscopicamente, as lesões intestinais consistem em hiperplasia de enterócitos, com corpúsculos de inclusão intranucleares eosinofílicos ou anfofílicos nos enterócitos dos ápices das vilosidades do duodeno e jejuno. A característica necrose das criptas da infecção por parvovírus canino tipo 2 não está presente.

Peritonite infecciosa felina

A peritonite infecciosa felina (PIF) é uma doença uniformemente fatal dos gatos.

Uma doença por coronavírus quase idêntica já foi descrita em furões. Apesar de afetar gatos de todas as idades, é encontrada principalmente nos mais novos e nos mais velhos. Cerca de 12% dos óbitos felinos estão associados à PIF. A causa da doença é um coronavírus relacionado ao coronavírus responsável pela gastroenterite transmissível dos suínos. Acredita-se que o coronavírus da PIF em gatos seja um coronavírus entérico mutado. Após penetrar no organismo, a primeira etapa de replicação viral ocorre no sistema linfoide. Os macrófagos são infectados e carreiam o vírus sistemicamente. As células endoteliais são ativadas secundariamente pelo estímulo positivo do complexo de histocompatibilidade principal II. Observações sugerem que monócitos ativados são críticos para o desenvolvimento de vasculite. As lesões são multifocais e a maioria dos órgãos, incluindo o SNC, pode ser afetada (Figs. 14-105 e 14-106). As lesões na vascularização do olho são, algumas vezes, úteis na tentativa de se realizar o diagnóstico presuntivo de PIF em gatos vivos, mas outras doenças, como a toxoplasmose e a micose sistêmica, podem causar lesões semelhantes (Figs. 20-69 e 20-139). A "forma úmida" da doença é caracterizada por polisserosite fibrinosa (Fig. 7-161); a "forma seca" ocorre sem o processo efusivo. As razões para uma forma se desenvolver em vez da outra não são completamente compreendidas, mas podem estar relacionadas ao tipo principal de célula imune efetora. A doença frequentemente ocorre em gatil, e a disseminação do vírus entre os gatos ocorre pela saliva em tigelas e utensílios compartilhados ou pela mutação de um coronavírus endógeno.

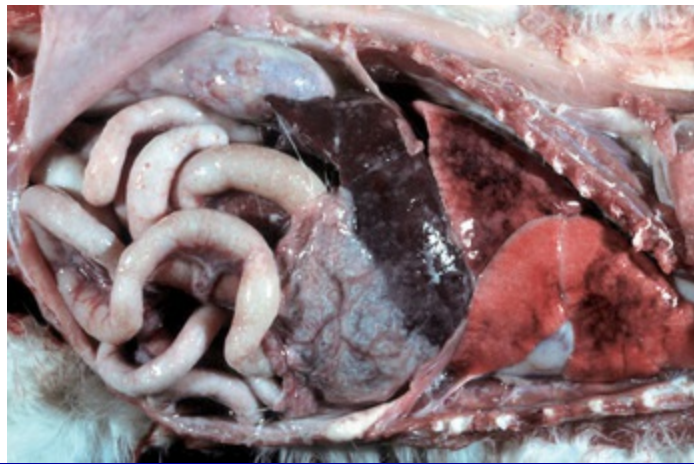



Fig. 7-161 Poliserosite fibrinosa, abdome, gato.

Fios de fibrina entre as vísceras e tapetes de fibrina nas superfícies dos órgãos são característicos da "forma úmida" da peritonite infecciosa felina. O mesentério *(abaixo e à esquerda do fígado)* apresenta inúmeros tratos serpentiformes lineares esbranquiçados, os quais são capilares e vênulas inflamados (hipersensibilidade do tipo III, imunocomplexo). Note os pequenos nódulos (piogranulomas) na serosa intestinal e na superfície do rim.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Devido à presença de anticorpos não neutralizantes, imunocomplexos se desenvolvem e reações tipo Arthus se localizam nos vasos. O complemento é fixado, e quimioatrativos para células inflamatórias são produzidos. A vasculite resulta em efusão proteica. Portanto, as lesões são vasocêntricas. O curso prodrômico da PIF é curto, e o desenvolvimento e a extensão das lesões são acelerados em gatos soropositivos. A PIF é usualmente caracterizada por caquexia progressiva devido à perda de proteínas. Não é usual para o vírus resultar em lesões piogranulomatosas, mas na PIF a deposição vasocêntrica de imunocomplexos resulta em piogranulomas. Essas lesões são únicas ou múltiplas, esbranquiçadas e elevadas. Na superfície do rim, elas são normalmente lineares, claramente seguindo a vascularização da superfície renal (Fig. 11-75). Na sua "forma úmida", a PIF é caracterizada por quantidade variada de efusão rica em proteína, espessa, fibrinosa nas cavidades corpóreas. Quando colocado entre dedos enluvados, esse transudato pode ser desfeito em filamentos à medida que os dedos são separados. O transudato é estéril, eliminando a maioria das causas de peritonite fibrinosa. Os granulomas são translúcidos e com menos de 2 mm de diâmetro. A "forma seca" da doença é idêntica à úmida, mas apresenta apenas piogranulomas e não exsudato.

Doenças Bacterianas

Colite histiocítica ulcerativa

Devido a sua ocorrência em cães da raça Boxer e nos geneticamente relacionados Bulldog francês, a colite histiocítica ulcerativa foi chamada de *colite do boxer*. *Colite granulomatosa* é outro termo para esta doença, embora granulomas verdadeiros não estejam presentes. Ela geralmente ocorre em cães com menos de 2 anos. Os cães podem apresentar fezes moles, mas frequentemente não é observada diarreia ou perda de peso. Em alguns casos, muco e sangue aparecem nas fezes. As lesões, as quais são visíveis por proctoscopia, são nódulos elevados ulcerativos (Fig. 7-162). Microscopicamente, o cólon encontra-se ulcerado e apresenta marcada infiltração por macrófagos contendo material PAS positivo.

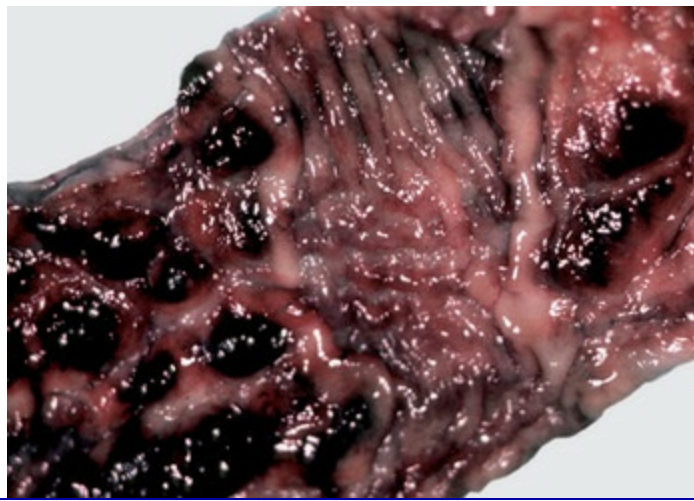



Fig. 7-162 Colite histiocítica ulcerativa, cólon, cão Boxer.
Neste caso de "colite do boxer", há várias úlceras arredondadas e coalescentes no cólon. Pesquisas sugerem que o agente causador da colite de boxer é a *Escherichia coli*.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Precocemente no processo da doença observam-se grandes macrófagos espumosos com abundante citoplasma eosinofílico na lâmina própria e submucosa do cólon. Pode existir número menor de células inflamatórias mononucleares pequenas, principalmente linfócitos e plasmócitos. O material PAS positivo nos macrófagos também foi visualizado por coloração de Gram para tecido, microscopia eletrônica e imuno-histoquímica. O material possivelmente contém bactérias e remanescentes de fagolisossomos de células digeridas. Evidências sugerem que as bactérias são provavelmente *Escherichia coli*. O grande número de macrófagos ingurgitados na lâmina própria resulta em lesão por compressão, que afeta os enterócitos subjacentes. A necrose de enterócitos resulta em erosão e ulceração do cólon. Ocorre linfadenopatia, tanto regional quanto generalizada, caracterizada por influxo de macrófagos espumosos nos seios linfáticos.

Enterite por Citrobacter freundii

Bacteremia e septicemia associada ao *Citrobacter freundii* foram relatadas como causadoras de diarreia muco-hemorrágica em cães com lesões hemorrágicas no intestino delgado e cólon. Acredita-se que seja uma condição de filhotes e cães imunocomprometidos. Tratando-se de doença bacterêmica e/ou septicêmica, muitos órgãos e tecidos são afetados, afora o intestino. A condição é mais comum em seres humanos como infecção nosocomial com alta taxa de mortalidade. Em seres humanos, a rota de infecção é pelo trato urinário, vesícula biliar, trato gastrointestinal ou ferimentos cutâneos. Infecções por *Citrobacter* devem ser consideradas zoonoses potenciais.

Doenças Fúngicas

Histoplasmose canina

A histoplasmose canina ocorre mais frequentemente nos vales dos Rios Ohio e Mississipi. Essa zoonose micótica sistêmica pode infectar o intestino, mas a pneumonia é mais comum. Assim, a porta de entrada é a inalação ou a ingestão. Acredita-se que o reservatório para esse agente seja o solo e as fezes de aves. As leveduras invadem os tecidos, causam necrose e se multiplicam nos macrófagos. Lesões granulomatosas podem estar presentes em tecidos pulmonar, intestinal, linfoide, hepático e outros. Durante a necrópsia ou biópsia, o intestino apresenta mucosa espessada, corrugada e com ulcerações. Ocorre hepatomegalia, linfadenopatia e linfadenomegalia mesentérica. Granulomas pulmonares disseminados podem estar presentes.

No íleo e cólon afetados, a lâmina própria está expandida por macrófagos que contêm *Histoplasma capsulatum* (Fig. 7-163). Com o tempo, a infecção pode se estender transmuralmente pelo intestino e para o sistema linfoide. Ocorre hiperplasia dos linfonodos regionais, e os seios linfoides exibem inúmeros macrófagos (Figs. 13-55, 13-83 e 13-84). Granulomas multifocais com fungos intracelulares localizam-se no fígado, presumivelmente comprometido via veia porta (Fig. 8-51).

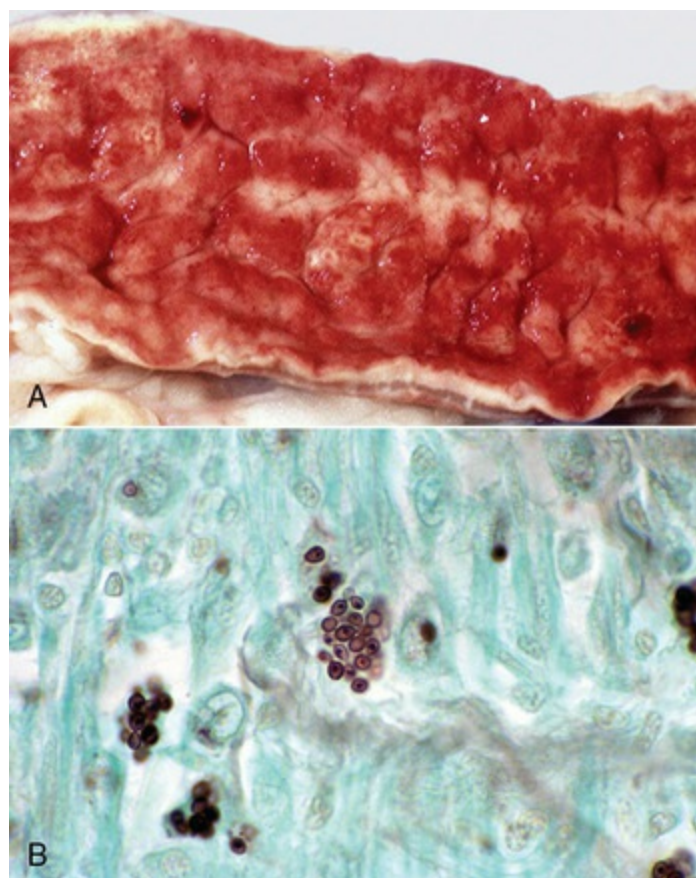



Fig. 7-163 Histoplasmose, enterite granulomatosa, intestino, cão.

A, A mucosa está marcadamente espessada e congesta devido à inflamação granulomatosa que expande a lâmina própria. **B,** Agrupamentos de organismos de 3- a 5-µm de *Histoplasma capsulatum* com nucleoide central estão nos macrófagos. Coloração de prata metenamina de Grocott-Gomori.

*(**A,** Cortesia de Dr. R. Panciera, School of Veterinary Medicine, Oklahoma State University; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B,** Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

Sinais de histoplasmose intestinal no cão incluem diarreia crônica intratável, com anorexia e concomitante perda de peso, letargia, má condição da pelagem e anemia. Sinais respiratórios e linfadenite periférica podem estar presentes.

Doenças Rickettsianas

Doença pela ingestão do salmão

A doença pela ingestão de salmão se caracteriza por uma enterocolite granulomatosa hemorrágica aguda e fatal de cães e raposas que resulta do consumo de salmão carreando o trematódeo *Nanophyetus salmincola.* Quando esse trematódeo alberga *Neorickettsia helminthoeca*, uma rickettsia cocoide de 0,3 µm, a doença pode ocorrer. As lesões podem se estender do piloro ao ânus. As lesões entéricas consistem em hemorragias em locais de necrose do GALT, especialmente próximo às válvulas ileocecais. No intestino delgado, os trematódeos podem se encistar na mucosa. O diagnóstico é confirmado pela visualização dos macrófagos contendo corpúsculos elementares corados por Giemsa em muitos tecidos, incluindo linfonodos, lâmina própria e cérebro (consulte a Figura Web 7-20 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

De 6-8 dias após a ingestão do peixe parasitado, canídeos afetados se tornam febris e deprimidos. Ocorre secreção oculonasal, diarreia grave, êmese, anorexia e esplenolinfadenopatia caracterizada por aumento das tonsilas, baço e linfonodos. Os linfonodos mesentéricos são frequentemente afetados de forma mais grave do que os linfonodos periféricos. Se não forem tratados, os animais afetados morrem em 10 dias.

Doenças Parasitárias

Gastroenterite eosinofílica multifocal canina

A gastroenterite eosinofílica multifocal canina é uma doença incomum de cães geralmente com menos de 4 anos. Ela é causada por larvas migratórias de *Toxocara canis*. Portanto, essa doença ocorre em associação a controle parasitário inadequado.

Larvas de *Toxocara canis* são ingeridas, invadem a mucosa do estômago e intestino delgado, e então se tornam aprisionadas e mantidas localizadas por reação inflamatória. Larvas em hipobiose migram para o útero e o feto durante as fases finais da gestação. Após o parto, as larvas são secretadas no leite de cadela em lactaçao ou ingeridas de fezes presentes no ambiente. As larvas ingeridas penetram na mucosa gástrica e do intestino delgado, entram nos vasos linfáticos ou na veia porta e seguem para o fígado e os pulmões. Elas então se desenvolvem em larvas de terceiro estádio e são tossidas e deglutidas. No trato gastrointestinal, elas maturam para ascarídeos adultos. Na maioria dos filhotes, as larvas de ascarídeos completam seu ciclo de vida em algumas semanas. Alternativamente, as larvas são aprisionadas em granulomas, onde o parasita morre secundariamente à reação imune. Esses granulomas podem ocorrer em qualquer local ao longo do trajeto de migração parasitária, incluindo a maioria dos órgãos abdominais, olhos, cérebro e pulmões. Os eosinófilos são um importante componente da reação inflamatória, sendo atraídos por produtos de excreção das larvas nos locais de aprisionamento do parasita. Pode haver subsequente mineralização da larva ou elas podem permanecer viáveis por até 4 anos. Essa condição é especialmente comum em espécies de hospedeiros não usuais e é denominada *larva migrans visceral*. Essa condição é considerada um perigo ambiental para crianças que brincam na areia ou solo contaminado por fezes de animais parasitados. Os ovos são relativamente resistentes às condições ambientais extremas.

As lesões variam de microscópicas a macroscópicas, podendo ser bastante numerosas. Assim como em outras doenças inflamatórias, pode haver linfadenopatia regional com ou sem nódulos, com infiltrado inflamatório que varia de predominantemente granulomatoso a eosinofílico ou a mistura dos dois infiltrados. As larvas, quando presentes, são circundadas por material franjeado, eosinofílico, amorfo e que se cora positivamente pelo PAS (fenômeno de Splendore-Hoeppli).

Em geral, a gastroenterite eosinofílica multifocal canina é assintomática. No entanto, a diarreia crônica, perda de peso moderada, eosinofilia intermitente ou persistente e concentrações séricas elevadas de γ-globulina podem caracterizar esse distúrbio. Concentração de albumina sérica, testes de absorção e radiografias contrastadas do intestino delgado estão usualmente dentro da normalidade.

Distúrbios Imunológicos

Doença inflamatória intestinal

Microscopicamente, essa doença em cães e gatos é a enterite linfoplasmocítica. O diagnóstico é feito por biópsia. Raças com predisposição para essa doença incluem

Basenji e Pastor alemão. A causa é desconhecida, mas a presença de numerosos linfócitos e plasmócitos sugere um distúrbio imunológico. Malabsorção e enteropatia crônica com perda proteica podem resultar do grave infiltrado de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria. Em cães, ocorre aumento tanto do número de linfócitos B quanto de linfócitos T na lâmina própria do intestino delgado (Fig. 7-164). Em gatos, mas não em cães, antígenos da dieta causam alguns casos de doença inflamatória intestinal; portanto, o controle da doença pode ser alcançado com o manejo da dieta. Evidências informais sugerem que a enterite linfocítica plasmocítica no gato possa ser evento preliminar para o linfoma intestinal.

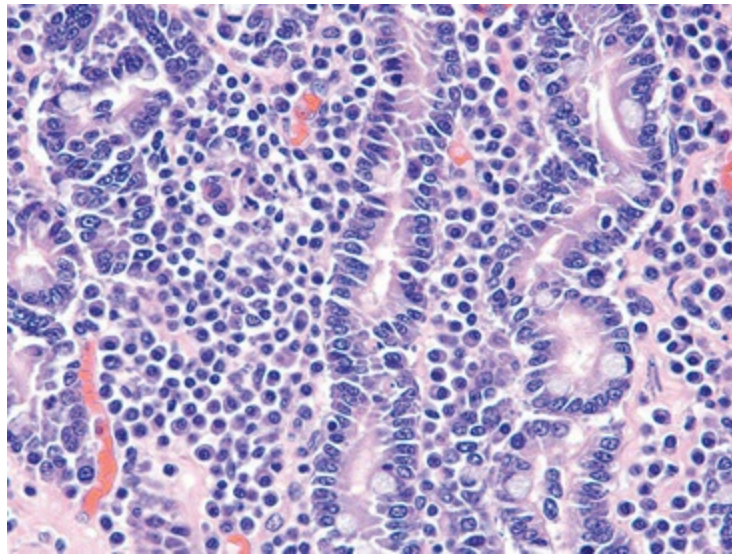



Fig. 7-164 Enteropatia linfoplasmacítica, intestino, cão.
A lâmina própria está distendida por linfócitos e plasmócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Gastroenterite eosinofílica difusa

Apesar de a raça Pastor alemão apresentar predisposição ao desenvolvimento dessa forma de gastroenterite eosinofílica, ela ocorre em outras raças de cães e em gatos. É caracterizada por episódios recorrentes de diarreia associada à eosinofilia tecidual e periférica. O aumento da concentração de eosinófilos na circulação e nas lesões sugere reação de hipersensibilidade a alguma substância ingerida ou a parasitas. A causa ainda não foi identificada. Não há lesões macroscópicas. Eosinófilos, juntamente com linfócitos e plasmócitos, infiltram gravemente todas as camadas da mucosa do estômago e intestino (Fig. 7-165).

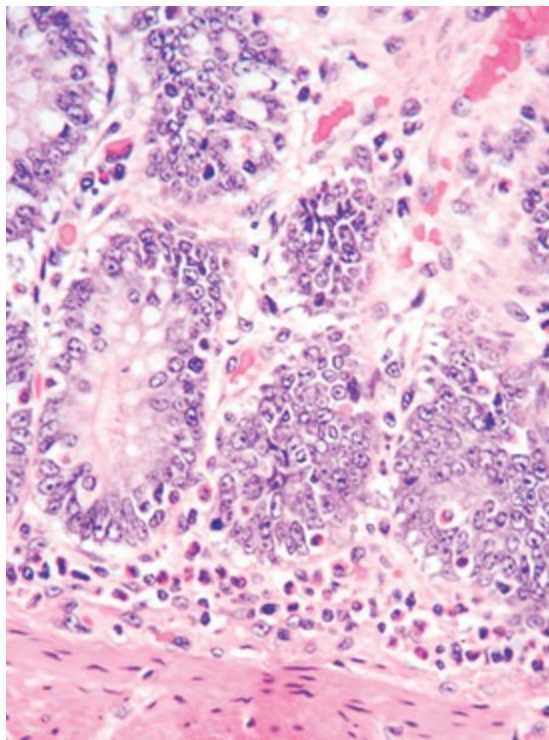



Fig. 7-165 Enterite eosinofílica difusa, intestino delgado, cão.

Vários eosinófilos estão presentes na lâmina própria profunda e na interface mucosa-submucosa. A causa desta reação de hipersensibilidade é desconhecida. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Enteropatia glúten-sensível em setters irlandeses

A enteropatia glúten-sensível, uma condição hereditária semelhante à enteropatia glúten-sensível dos seres humanos, é a primeira entetropatia induzida por dieta em cães. Inicialmente, ela é caracterizada por aumento do número de linfócitos intraepiteliais e células caliciformes, e posteriormente por atrofia parcial dos vilos, particularmente do jejuno. A terapia baseada na dieta é paliativa.

Distúrbios Idiopáticos

Colite ulcerativa felina

A colite ulcerativa felina é macroscópica e histologicamente análoga à equivalente canina, a colite histiocítica ulcerativa (Fig. 7-166). A causa é desconhecida.

Fig. 7-166 Colite ulcerativa felina, cólon, gato.
Há inúmeras úlceras arredondadas na mucosa desta doença idiopática.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Amiloidose gastrointestinal senil canina

Amiloide localizado dentro e ao redor dos vasos da submucosa, camadas musculares do trato alimentar e mesentério foi relatado em cães. O mecanismo e a natureza química do depósito de amiloide não foram determinados. Não foi relatada disfunção do trato alimentar com a amiloidose gastrointestinal senil canina.

Enterites Parasitárias

Parasitas do trato intestinal são numerosos nas várias espécies de animais domésticos. Consulte um livro de parasitalogia para informações específicas sobre os ciclos de vida e identificação das várias espécies. O diagnóstico de parasitismo intestinal é geralmente realizado por flutuação fecal ou raspado intestinal.

Amebíase

Entamoeba spp. são parasitas intracelulares obrigatórios com ciclo de vida direto. A porta de entrada é oral. Os trofozoítos são formados e habitam o lúmen intestinal. Eles também podem invadir a parede intestinal e se dirigir a muitos órgãos, como fígado, cérebro e pulmão, especialmente em seres humanos, nos quais podem formar microabscessos. Cistos são excretados com as fezes formadas e continuam o ciclo de vida quando ingeridos por outro hospedeiro. Os trofozoítos são mais facilmente encontrados em fezes diarreicas. Como os cistos são as formas infectantes, usualmente as fezes diarreicas de cães não são consideradas especialmente perigosas para seres humanos ou outros animais. Os trofozoítos variam de 12-30 μm de diâmetro, e os cistos variam de 12-20 μm, e possuem quatro núcleos. O contato da ameba com a célula hospedeira é provavelmente mediado por adesinas. Fatores solúveis produzidos pelo parasita atuam como mediadores da patogenicidade.

Entamoeba histolytica é uma zoonose, e acomete outros primatas, cães, gatos e

outros animais. A doença é séria em seres humanos. As lesões incluem congestão do cólon, petéquias e ulceração (colite ulcerativa). Essa colite pode ser aguda ou crônica, hemorrágica ou mucoide. No tecido, a ameba pode ser tão grande quanto 50 μm, e frequentemente forma úlceras típicas em forma de cantil, abrangendo a mucosa e a submucosa do cólon. Após penetrar o muco superficial e aderir aos enterócitos colônicos, a *Entamoeba histolytica* libera ameboforos (peptídeos formadores de canal) que lisam os enterócitos sem matar a ameba.

*Balantidíase (*Balantidium coli)

Balantidium coli é um habitante normal do ceco e cólon de primatas, incluindo seres humanos, e suínos. É grande (50-60 μm × 25-45 μm) e ciliado. Cães com infestação por tricuríase podem ser infestados após entrar em contato com suínos infectados. Em geral, *Balantidium* é um patógeno oportunista associado à doença entérica (Fig. 7-167).

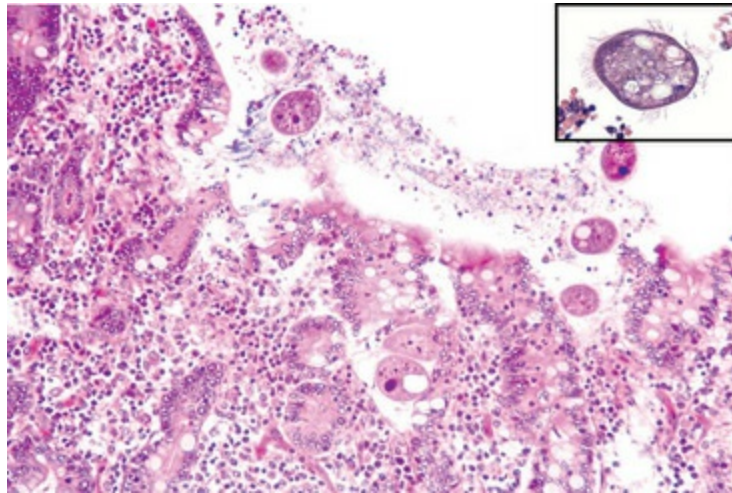



Fig. 7-167 Balantidium coli, cólon, suíno.

Balantidium coli é um protozoário flagelado oportunista que normalmente está presente no intestino suíno. Esse suíno tinha enterite proliferativa *(Lawsonia)* concomitante. Coloração H&E. *Detalhe,* Maior magnificação do *Balantidium coli.* Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. C. Löhr, College of Veterinary Medicine, Oregon State University. Detalhe, Cortesia de Dr. J.F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)

Tricomoníase

Tritrichomonas foetus é um patógeno sexualmente transmissível de bovinos. Gatos, especialmente aqueles com menos de um ano de idade criados em grupos, apresentam tendência à diarreia do intestino grosso quando infectados por esse flagelado. O diagnóstico é frequentemente realizado pela visualização de flagelados móveis em preparados de fezes frescas. O diagnóstico histológico é mais preciso

quando são examinados pelo menos seis fragmentos de biópsia do cólon contendo superfície mucosa. A PCR em tecidos embebidos em parafina também foi eficaz, mesmo na ausência de evidência histológica do parasita. Infecções ocorrem no íleo, ceco e cólon. Lesões incluem colite discreta a moderada, com microabscessos e ocasional extensão da infecção para a lâmina própria. Pode haver atenuação dos colonócitos e/ou aumento da atividade mitótica das criptas. Os parasitas em forma de lágrima, com 5-7 µm, podem ser frequentemente vistos no muco superficial, nas glândulas colônicas e, ocasionalmente, no interior de macrófagos e de linfáticos. Portanto, o parasita é enteroinvasivo em certas circunstâncias. Flagelos não são visíveis na coloração H&E. Não há tratamento eficaz. A doença diarreica em gatos geralmente se resolve em 2 anos a partir do início.

Coccidiose

Os coccídeos são protozoários essencialmente espécie e tecido-específicos. São patógenos intracelulares obrigatórios. As lesões variam de proliferativas em ovinos e caprinos (Fig. 7-168) a hemorrágicas em cães, gatos e bovinos (Fig. 7-169). Em suínos, a coccidiose intestinal se caracteriza por formar pseudomembrana fibrinonecrótica, sem sangue, em animais de 5-7 dias de idade (Fig. 7-170). *Eimeria macusaniensis* é uma causa relativamente comum de doença e morte em camelídeos do Novo Mundo de todas as idades. Lesões macroscópicas, mesmo em animais excessivamente infestados, são mínimas ou ausentes. Em muitos casos, exames fecais são negativos.

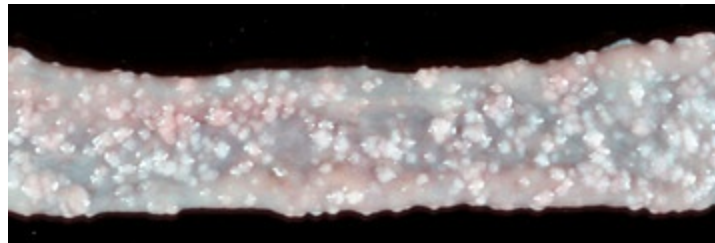



Fig. 7-168 Enterite proliferativa multifocal, intestino delgado, caprino.

Nódulos proliferativos na mucosa (Fig. 7-172) do intestino delgado são característicos da coccidiose de ovinos e caprinos. Esporozoítos e merozoítos infectam enterócitos e se replicam, estimulando a hiperplasia dos enterócitos.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Fig. 7-169 Enterite necro-hemorrágica, intestino delgado, bezerro.

A coccidiose em bovinos, cães e gatos é caracterizada por hemorragia intestinal. Fezes diarreicas hemorrágicas podem ser visíveis no períneo e patas traseiras. Em casos graves, pode haver anemia, a qual será evidente nas membranas mucosas externas pálidas.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

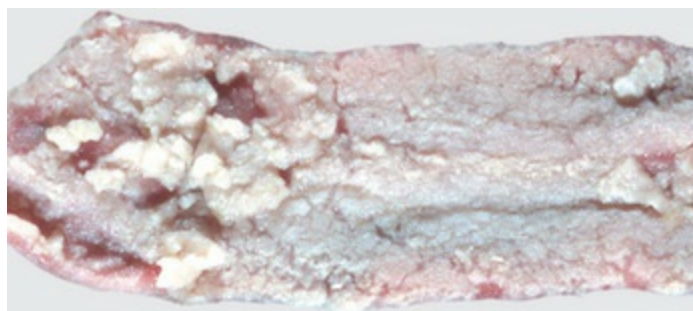



Fig. 7-170 Enterite fibrinonecrótica, intestino delgado, suíno.

Pseudomembranas são características da coccidiose suína.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A maioria das espécies de *Eimeria* e *Isospora* infecta células epiteliais das vilosidades ou das criptas, mais raramente os vasos lacteais, lâmina própria e linfonodos regionais. Os coccídeos apresentam um ou mais ciclos reprodutivos assexuados no interior de enterócitos. Os esporozoítas resultantes produzem esquizontes contendo merozoítas, os quais infectam enterócitos adicionais.

Os merozoítas produzem gamontes que se diferenciam em microgametas e macrogametas (Fig. 7-171). Os microgametas fertilizam os macrogametas, produzindo zigotos que se desenvolvem em oocistos. Quando um pequeno número de coccídeos parasita o intestino de animais jovens saudáveis e em crescimento, resulta pouca doença. Entretanto, quando os animais são mantidos em condições de superpopulação sob medidas sanitárias inadequadas, a transmissão fecal-oral de grande número de organismos pode ocorrer. É nessas circunstâncias, associada à desnutrição e às infecções intercorrentes ou parasitismo, que a doença clínica resulta. A ruptura do enterócito ocorre em todos os estágios do ciclo de vida do parasita. A doença clínica é dependente da carga parasitária e varia nas espécies animais.

Devido à reduzida renovação epitelial em animais jovens, eles são mais suscetíveis à doença.

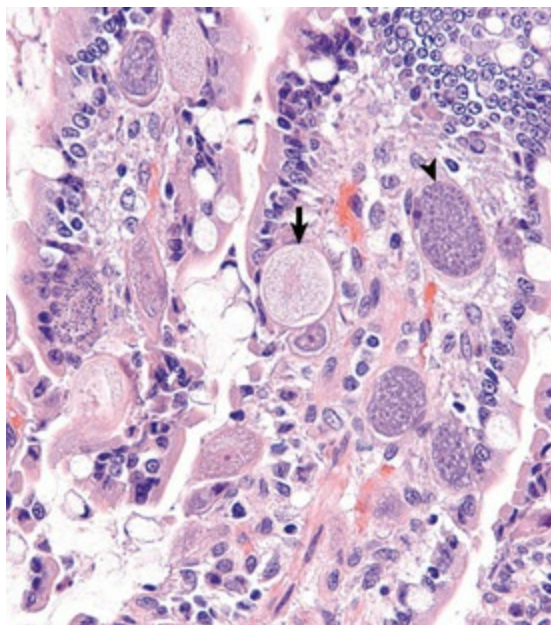



Fig. 7-171 Estágios sexuais da coccidiose intestinal, intestino delgado, bovino.
Note que células epiteliais mucosas estão distendidas com microgametas *(seta)* e macrogametas *(ponta de seta)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)

Lesões macroscópicas da coccidiose são variáveis nas espécies de hospedeiros, espécies de parasitas e localização intestinal. Sangramento está variavelmente presente, tanto na mesma espécie quanto entre as espécies. A coccidiose em ovelhas e cabras é caracterizada pela proliferação de enterócitos, a qual é macroscopicamente visível como nódulo na mucosa (Fig. 7-172). Os grandes esquizontes de algumas espécies são algumas vezes também visíveis macroscopicamente. *Eimeria leuckarti* de equídeos é assintomática. Em cães e gatos um organismo levemente diferente, *Cystoisospora,* é responsável pela doença. A toxoplasmose intestinal de felídeos é uma preocupação zoonótica importante, especialmente para mulheres grávidas.

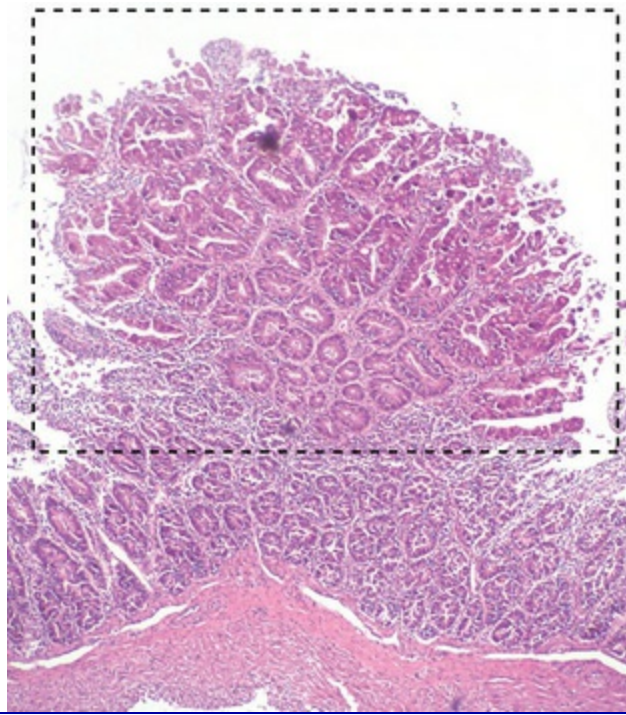



Fig. 7-172 Enterite proliferativa, intestino delgado, caprino.
A hiperplasia dos enterócito induzida por coccídios resulta na formação de nódulos *(área identificada por linhas pontilhadas)* como visto na Figura 7-168. Note a hiperplasia dos enterócitos que revestem as criptas dentro do nódulo. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A coccidiose clínica se caracteriza por mau desenvolvimento associado à diarreia. Dependendo da espécie de hospedeiro e da região do intestino que é afetada, sangue fresco infectado pode estar presente nas fezes. A presença de tenesmo é variável. Oocistos são geralmente demonstráveis nas fezes.

Critosporidiose

Cryptosporidium parvum é um protozoário cosmopolita patogênico de mamíferos. Como é frequentemente carregado pela água, é uma causa significativa de contaminação de águas municipais. Apesar de causar infecção autolimitante em animais imunocompetentes, os indivíduos muito jovens e imunocomprometidos, como pacientes com SIDA, sofrem de diarreia intratável. Quando tratando de bezerros, os veterinários e estudantes de veterinária estão sob risco particular de infecção. Os criptosporídios aderem às células epiteliais superficiais do estômago, intestino delgado ou cólon. O protozoário desloca as microvilosidades e é cercado pela membrana da superfície celular. Portanto, o parasita vive em ambiente único, descrito como intracelular, mas extracitoplasmático (consulte a Figura Web 7-21 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Microgametas, macrogametas, esquizontes, trofozoítos, merontes, merozoítas e oocistos podem ser demonstrados no intestino, adjacente ou aderido a células epiteliais. Oocistos possuem 4-5 μm de

diâmetro e são eliminados nas fezes. Estudos indicaram que existem espécies com tropismo específico ou biótipos específicos de criptosporídios. Anteriormente, acreditava-se que a contaminação por fezes de ruminantes de reservatórios de água fosse a causa da maioria dos surtos em seres humanos. A tipagem molecular do organismo demonstrou que, em muitos surtos da doença, a contaminação por fezes humanas e criptosporídios específicos a seres humanos causou a maioria das epidemias humanas.

Oocistos podem ser identificados em fezes pelo método de Sheather de flutuação em solução de sacarose e com álcool-acidorresistente modificada. A criptosporidiose causa diarreia aquosa subaguda ou crônica, algumas vezes sanguinolenta. O mecanismo da diarreia envolve mais que a perda celular. Prostaglandinas, talvez secretadas por macrófagos, aumentam a secreção do ânion cloro (Cl^-) por meio de cAMP e inibem a absorção de sódio e, consequentemente, de água. Além disso, o *Cryptosporidium parvum* interfere com a expressão do gene para interferon-γ (IFN-γ) pelas células hospedeiras, contribuindo para a evasão imune do parasita. Ocasiona desidratação associada a perda eletrolítica. Embora a doença possa ser fatal, particularmente na presença de outros patógenos, é frequentemente autolimitante em indivíduos imunocompetentes. Nesses casos, a doença se resolve espontaneamente em aproximadamente uma semana.

Porções afetadas do trato gastrointestinal estão difusamente avermelhadas e apresentam conteúdo fluido. Os organismos aparecem como pequenos pontos basofílicos (afinidade pela hematoxilina) aderidos às células epiteliais de segmentos afetados. Além da apresentação puntiforme, organismos anelares ou em forma de banana são visualizados em seções coradas por Giemsa. As lesões de enterite ou colite consistem em redução da altura da mucosa (vilosidade), espessamentos irregulares da mucosa, necrose da cripta, hiperemia e aumento do número de linfócitos e plasmócitos na lâmina própria. Atrofia e fusão das vilosidades do intestino delgado são o resultado final. Devido à localização intracelular e extracitoplasmática do parasita, a intervenção quimioterapêutica é ineficaz. Existem poucos produtos químicos que podem descontaminar o ambiente. Produtos do tipo Clorox®, por exemplo, são utilizados experimentalmente para eliminar os parasitas.

Giardíase

A giardíase tem sido relatada em muitas espécies, incluindo seres humanos, cães, gatos, equinos, bovinos, coelhos, cobaias, hamsters, ratos, camundongos, chinchilas e periquitos. Na prática clínica veterinária, a giardíase é frequentemente reconhecida em filhotes de cães e gatos, e causa preocupação entre os proprietários devido ao seu potencial zoonótico. A prevalência do parasita em seres humanos no mundo

desenvolvido é estimada entre 2% e 5%. A giardíase é causada por protozoário em forma de pera com um flagelo posterior, uma ventosa ventral e quatro núcleos, dois dos quais se assemelham a olhos (Fig. 7-173). *Giardia lamblia* parasita o intestino delgado, particularmente o duodeno A *Giardia* adere às microvilosidades da borda das células epiteliais, produzindo danos à membrana. Apesar de geralmente assintomática, a diarreia pode ocorrer em animais bastante jovens ou em animais imunologicamente deficientes.

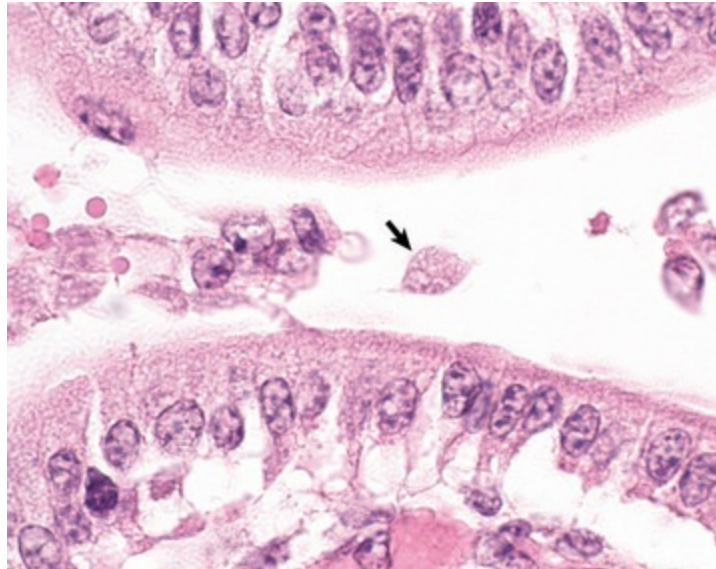



Fig. 7-173 Giardíase, intestino delgado, cão.

Um único protozoário flagelado em forma de pera é claramente visível no lúmen intestinal *(seta)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)

Já foi demonstrado que a *Giardia* spp. induz a apoptose de enterócitos, aumentando a permeabilidade da membrana. Em grande número, os parasitas reduzem a absorção de açúcares simples e dissacarídeos, devido à destruição de microvilosidades. A ingesta é então fermentada pela microbiota bacteriana, criando gás e osmoticamente atraindo água para o lúmen intestinal. Uma enterotoxina estimula a secreção intestinal de Cl^-. Casos clínicos de giardíase apresentam diarreia líquida marrom, desconforto abdominal sem febre, perda de peso, melena e/ou esteatorreia. O diagnóstico é feito pela demonstração de *Giardia* nas preparações de fezes frescas ou em seções histológicas pela identificação de organismos tanto pela coloração H&E, como por Giemsa.

Ascaridíase

Os ascarídeos são vermes cilíndricos lisos e esbranquiçados, sendo facilmente reconhecidos como nematoides luminais do intestino proximal. São redondos em

seções transversais, portanto dando a eles o nome de vermes cilíndricos junto com outros nematoides. Eles variam muito em tamanho; quanto maior for a espécie hospedeira, maior será o ascarídeo. Eles têm de 3-4 cm de comprimento em pequenos animais e atinge tamanhos de 40-50 cm em suínos e equinos. Ascarídeos de animais domésticos pertencem ao gênero *Ascaris* (suínos), *Parascaris* (equinos) e *Toxocara* (cães, gatos e seres humanos). Os animais jovens dessas espécies adquirem larvas de ascarídeos pela transmissão intrauterina durante os últimos 7-10 dias de gestação, pelo leite da fêmea lactante, e mais tarde pela ingestão de ovos presentes no ambiente. Após a ingestão, larvas infectantes penetram no intestino e migram para o fígado via circulação portal. A partir daí, a larva migra via veia cava caudal para os pulmões. Após abandonar a circulação e penetrar nos alvéolos, a larva se desenvolve e é tossida para a faringe e deglutida. O desenvolvimento em adultos ocorre no intestino. Os ovos eliminados nas fezes completam o ciclo de vida.

Alternativamente, o *Toxascaris leonina* de canídeos e felídeos é transmitido pela ingestão de um hospedeiro intermediário. A migração hepatopulmonar não ocorre. As lesões produzidas pela migração de larvas de ascarídeos incluem gastroenterite eosinofílica multifocal canina e larva *migrans* visceral. Animais afetados por altas cargas parasitárias de ascarídeos perdem peso, apresentam deficiência no crescimento resultante da competição por nutrientes entre os parasitas luminais e o hospedeiro, e frequentemente apresentam abdome em forma de pera quando erguidos verticalmente. Vermes adultos podem ser eliminados pelos vômitos ou nas fezes diarreicas. Tosse seca, curta, intermitente, denominada *"respiração em golpes"*, é um sinal de larva *migrans* pulmonar, especialmente em suínos. A administração de anti-helmínticos pode causar a morte rápida de ascarídeos adultos, resultando em oclusão intestinal (consulte a Figura Web 7-14 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os ascarídeos continuam a migrar após a morte do hospedeiro e podem ser encontrados em localizações aberrantes, como ducto biliar, estômago, cavidade oral, ducto pancreático e abdome (Fig. 7-174).

Fig. 7-174 Peritonite fibrinosa, abdome, suíno.

A presença de fibrina juntamente com ascarídeos no abdome desse suíno indica que a ruptura do intestino ocorreu anterior à morte.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Doença por Ancilostomídeos

O parasitismo por ancilostomídeos varia de assintomático a fatal, baseado no número de parasitas, na idade do hospedeiro, estado nutricional e provável estado imunológico. A morte, quando ocorre, se deve à exsanguinação, pois os ancilostomídeos são hematófagos (Fig. 7-175). A dose de desafio é frequentemente exacerbada por más condições nutricionais e sanitárias, condições climáticas brandas e umidade. Os ancilostomídeos são geralmente nematoides pequenos, de 1-1,5 cm de comprimento. Seu habitat usual é o intestino delgado proximal. Os gêneros comuns incluem *Ancylostoma* e *Uncinaria* em cães, *Bunostomum* em ruminantes, *Globocephalus* em suínos, e *Ancylostoma* e *Necator* em seres humanos. *Ancylostoma caninum* em cães possui potencial zoonótico. A contaminação ambiental ocorre devivo ao grande número de ovos produzidos no intestino. Do primeiro ao terceiro estádio larval se alimenta de bactérias do meio ambiente. A larva de terceiro estádio é a forma infectante, e penetra no hospedeiro tanto pela ingestão quanto pela penetração cutânea direta. Em qualquer das portas de entrada, ela migra pelo sistema pulmonar, pelo tecido somático até o útero ou pelo tecido mucoso. As larvas também podem estar presentes no colostro. O destino final é o intestino, onde os ovos são produzidos, completando o ciclo de vida.

Fig. 7-175 Ancilostomídeos, enterite hemorrágica, intestino delgado, cão.

A hemorragia está presente nos locais onde os ancilostomídeos se despregaram.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Como as infecções pré-natais por ancilostomídeos não se tornam patentes por 11 dias, o exame fecal pode ser negativo. Caso contrário, o exame fecal, especialmente em animais jovens com anemia, é diagnóstico dessa doença. Os ancilostomídeos

adultos penetram nas vilosidades, ingerindo tecido, muco e sangue (Fig. 7-176). Quando o verme se desloca para outro local de fixação, o sangue pode continuar fluindo do ferimento por 30 minutos.

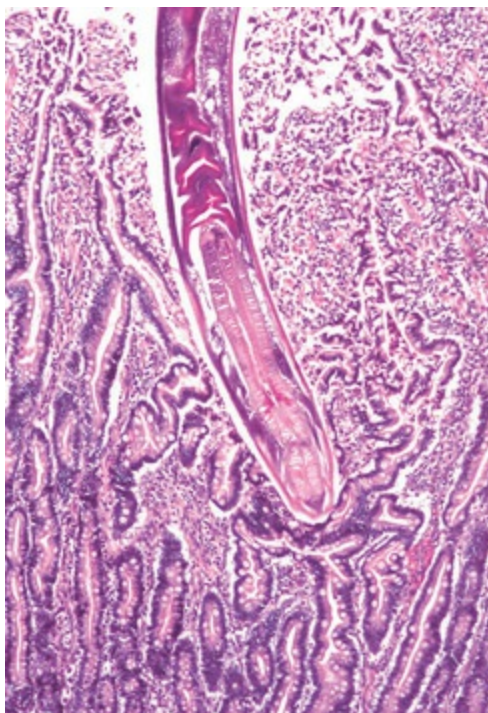



Fig. 7-176 Enterite por ancilostomídeo, intestino, cão.
Um ancilostomídeo penetrou na mucosa e se fixou profundamente nela. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Tricuríase

Os tricurídeos, ou “vermes chicotes”, são longos e afilados em sua porção anterior, e podem ser numerosos na região do ceco e cólon. Os tricurídeos apresentam um ciclo de vida direto. O nome *Trichuris* denota “cauda em chicote”, o qual é um termo incorreto, pois o parasita na verdade possui uma “cabeça em chicote” que invade e se fixa à mucosa do ceco, cólon e reto. Apesar de o parasita se alimentar de sangue, a anemia raramente é um sinal clínico. Diarreia sanguinolenta pode estar presente. Espécies diferentes são parasitas de carnívoros, ruminantes, suínos e seres humanos. A doença em cada espécie é semelhante. O equino não apresenta tricurídeo.

Os ovos de *Trichuris* são alongados, com forma de bola de futebol americano, com um opérculo em cada polo, e são bastante resistentes às condições ambientais. A maioria das infecções é assintomática, e o ciclo de vida completo dura cerca de 3 meses. Assim, vermifugações repetidas são necessárias para eliminar a infecção, mesmo na ausência de ovos nas fezes. Os sintomas podem ser vagos, apenas com diarreia paroxística. As lesões entéricas macroscópicas variam de discretas a erosivas

e ulcerativas.

Estrongiloidose

Strongyloides spp. são únicos por apresentarem formas de vida livre e parasitária. As larvas rabditiformes podem se desenvolver partenogeneticamente. Os parasitas de vida livre são tanto machos quanto fêmeas, e realizam reprodução sexuada. A enterite pode ser grave: larvas ou ovos larvados são eliminados nas fezes de animais parasitados.

O *Strongyloides stercoralis* de cães é um agente zoonótico. *Strongyloides* spp. também infecta cavalos, porcos e gatos. Diferenças geográficas nas populações parasitárias correspondem a diferenças na virulência dentro das espécies hospedeiras. A hiperinfecção e a autoinfecção podem ocorrer, elevando a carga parasitária. As larvas podem penetrar no hospedeiro pela penetração cutânea ou, menos frequentemente, pela ingestão. A infecção por *Strongyloides* spp. pode ser adquirida *in utero* e pelo colostro e leite. As larvas migram para a corrente sanguínea e pulmões. Quando ganham acesso aos alvéolos, subsequentemente migram para as vias respiratórias, onde são carreadas, via movimentos mucociliar, para a cavidade faríngea e são deglutidas. O parasitismo do intestino delgado é caracterizado por larvas residindo na mucosa superficial (consulte a Figura Web 7-22 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A destruição epitelial por parasitas resulta na atrofia das vilosidades e hiperplasia das criptas. Os sinais clínicos inespecíficos incluem diarreia, hipoproteinemia, perda de peso e desidratação. A dermatite rabditiforme também pode ocorrer.

Tricostrongilose

Os tricostrôngilos são nematoides pequenos que parasitam o intestino delgado de ruminantes. Climas amenos promovem a doença clínica. Esses parasitas apresentam ciclo de vida direto. Larvas de terceiro estádio se tornam infectantes no ambiente ácido do abomaso. As larvas penetram entre os enterócitos da cripta, mas geralmente não penetram na membrana basal. Paradoxalmente, a hiperplasia da cripta é seguida por atrofia das vilosidades. Assim como na maioria dos outros parasitismos, superpopulação, condições sanitárias precárias e nutrição inadequada potencializam a doença. A perda de proteínas para o lúmen intestinal junto com a perda da capacidade absortiva dos enterócitos leva a diarreia, caquexia e suas consequências metabólicas, as quais podem ser graves e disseminadas por muitos sistemas de órgãos.

Ciatostomíase

Em pôneis e cavalos com menos de 5 anos de idade em clima temperado, apresentam o surgimento súbito de grandes números de larvas de ciatóstomo de quarto e quinto estádios no ceco e cólon, resultando em tiflocolite necroulcerativa hemorrágica. Os ovos geralmente não são detectados nas fezes, mas as larvas são frequentemente visíveis.

Nematodirose

Os nematoides *Nematodirus* são parasitas do intestino delgado proximal de ruminantes. O ciclo de vida é direto. Ao contrário dos outros estrôngilos, as larvas do *Nematodirus* no interior dos ovos são resistentes a temperaturas frias. De fato, os ovos devem sobreviver ao inverno para se tornar infectantes. Isso é evolutivamente interessante, pois permite acometimento de um novo grupo de hospedeiros suscetíveis, particularmente cordeiros e bezerros, a cada ano. Larvas de quarto e quinto estádios residem em camadas mais profundas da mucosa, quando comparadas aos tricostrongilídeos. A atrofia das vilosidades do intestino delgado proximal é a lesão histológica predominante. Em geral, o *Nematodirus* spp. não causa doença, exceto em associação a outros parasitas. Os sinais incluem diarreia verde, perda de peso e hipoproteinemia secundária a perda de peso e inapetência.

Cooperiose

Um pequeno parasita intestinal de ruminantes, os nematoides do gênero *Cooperia* — diferentemente dos outros tricostrongilídeos — não penetram na mucosa intestinal. Contrariamente, eles residem entre as vilosidades, causando necrose por compressão. Seu ciclo de vida e sinais clínicos são semelhantes aos de outros estrôngilos já descritos.

Esofagostomíase

Os vermes nodulares de ruminantes *(Oesophagostomum columbianum, Oesophagostomum radiatum)* e de suínos *(Oesophagostomum dentatum)* causam nódulos mineralizados subserosos que são característicos da doença. Esses nódulos geralmente não apresentam significado clínico, mas tornam o intestino impróprio para uso na fabricação de linguiça e salsicha. Ocasionalmente, são associados como causa de intussuscepções.

As larvas de terceiro estádio de *Oesophagostomum columbianum* de ovelhas são ingeridas, penetram profundamente na parede do intestino delgado, encistam-se e sofrem muda para o quarto estádio evolutivo, o qual sofre maturação no cólon. Elas podem se encistar na parede do cólon e dar origem a nódulos subserosos mineralizados ou maturar para indivíduos adultos. A doença é mais grave em

animais nutricionalmente debilitados. A maioria das infestações é assintomática. O *Oesophagostomum radiatum* de bovinos pode produzir inapetência, hipoproteinemia decorrente de danos nas junções oclusivas dos enterócitos, anemia e hemorragia decorrentes de coagulopatia de consumo induzida pelos parasitas. Nódulos também podem se formar, assim como nas ovelhas. A esofagostomíase em suínos é usualmente assintomática, embora possam ocorrer desenvolvimento precário e inapetência secundariamente à tiflocolite.

Oxiurose

Oxyuris equi é o oxiurídeo mais comum de animais domésticos. Os parasitas ocupam o lúmen do intestino distal dos cavalos e ocasionalmente causam prurido retal devido à deposição de ovos na região perineal. *Enterobius vermicularis* é o oxiurídeo de primatas e grandes primatas não humanos. Ele não é zoonótico, sendo geralmente de pouca consequência clínica.

Cestódeos

Os cestódeos, apesar de frequentemente encontrados no sistema digestório, são geralmente de pouco significado clínico. Eles necessitam de dois ou às vezes três hospedeiros, frequentemente incluindo artrópodes e outros invertebrados, para completar seu ciclo de vida. Os cestódeos se fixam à parede intestinal por meio de seu escólice anterior, o qual pode apresentar ganchos além das quatro ventosas (Fig. 7-177). Apesar de poderem causar algum dano no local de fixação, geralmente competem com o hospedeiro por nutrientes. Como não possuem sistema digestório, eles absorvem os nutrientes através do seu tegumento. Os cestódeos são achatados, segmentados e hermafroditas, reproduzindo-se através da adição de segmentos ou proglotes. Exemplos de cestódeos são *Anoplocephala* spp. em cavalos, *Moniezia* spp. em ruminantes, e *Diphyllobothrium* e *Dipylidium* spp. em cães e gatos. *Mesocestoides* spp. pode infectar cães e gatos. Em alguns casos, esse parasita pode perfurar o intestino e proliferar na cavidade peritonial (Fig. 7-178).

Fig. 7-177 Cestoidíase, intestino delgado, foca.

Vermes cestoides segmentados estão presentes nesse intestino normal.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

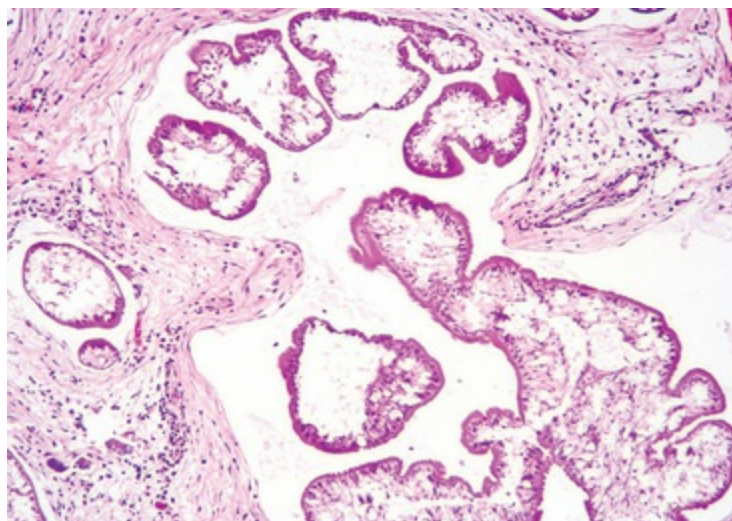



Fig. 7-178 Infecção por mesocestoides, peritônio, cão.

Larvas de cestoides encistadas geraram reação inflamatória granulomatosa no peritônio desse cão. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. C. Löhr, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A *Taenia* e o *Echinococcus* spp. são os cestoides mais destrutivos. Apesar de os carnívoros serem os hospedeiros definitivos, as formas larvares residem nas vísceras e cavidades corpóreas de hospedeiros intermediários, usualmente ruminantes, suínos, equinos e roedores (Fig. 8-54). Os seres humanos também podem se tornar parasitados, algumas vezes levando 20-30 anos para que a doença clínica se torne aparente. Os danos nos hospedeiros intermediários podem ser bastante graves.

Trematódeos

Os trematódeos são parasitas incomuns do sistema digestório. O *Nanophyetus salmincola* utiliza um caramujo e um peixe como hospedeiros intermediários Ele carreia uma rickettsia responsável pela intoxicação por salmão no noroeste dos Estados Unidos. As lesões do intestino são enterites hemorrágicas.

A *Alaria* spp. pode se fixar no intestino delgado de cães e gatos, mas é geralmente inócua. A mesocercária pode causar dano tecidual durante suas migrações através dos órgãos do corpo do hospedeiro. Hospedeiros paratênicos são sapos, cobras e camundongos.

A esquistossomíase de ruminantes, porcos, cavalos e cães pode causar lesões intestinais granulomatosas, com perda de proteína secundária à presença do parasita nas veias mesentéricas após migração pelo fígado. Os parasitas são adquiridos pela

penetração direta da cercária pela pele.

Acantocéfalos

O verme com cabeça de espinhos de suínos, *Macracanthorhynchus hirudinaceus,* é um pequeno parasita intestinal que possui um artrópode como hospedeiro intermediário, como o besouro rola-bosta. São, portanto, mais comuns em animais de vida livre, como são várias outras espécies de parasitas de espécies de mamíferos. São ocasionalmente diagnosticados, erradamente, como cestoide, pois se assemelham superficialmente a esses. Entretanto, não é um parasita verdadeiramente segmentado. Ocasionalmente, penetra na parede intestinal causando peritonite no local de fixação.

Os *Prosthenorchis* spp. são acantocefalídeos de primatas não humanos. As baratas são os hospedeiros intermediários.

Neoplasia Intestinal

Neoplasias de vários tipos ocorrem no trato gastrointestinal de animais domésticos. As que acometem a cavidade oral e o estômago já foram discutidas. Neoplasias intestinais são diagnosticadas mais frequentemente em cães e gatos porque em grande parte apresentam expectativa de vida maior. Adicionalmente, os animais domésticos vivem em próxima harmonia aos seus companheiros humanos e, portanto, é possível que alguns dos mesmos fatores ambientais que causam câncer em seres humanos possam também causar problemas semelhantes em animais.

Em cães, as neoplasias mais comuns do trato intestinal são os adenomas ou pólipos (Fig. 6-4), e seus correspondentes malignos, os adenocarcinomas. Cães e gatos infrequentemente desenvolvem tumores de mastócitos e plasmacitomas. Neoplasias da musculatura lisa, denominadas leiomiomas e leiomiossarcomas, surgem das camadas musculares intestinais. Uma advertência importante no diagnóstico destes tumores de células fusiformes é que alguns deles, quando examinados imuno-histoquimicamente, são compostos por células indiferenciadas com histogênese incerta. Essas neoplasias foram relatadas em cães, cavalos, ratos e primatas. Elas são denominadas *tumores estromais do trato gastrointestinal* (GIST). Supõe-se que essas neoplasias surjam das células intersticiais de Cajal, que normalmente tornam-se as células marca-passo do intestino. A maior parte é KIT (CD117) positiva (c-kit proto-oncogênico).

O linfoma pode ser solitário, infiltrativo ou multicêntrico. Em gatos, as neoplasias mais comuns incluem linfoma alimentar (Fig. 7-179); mastocitomas (Fig. 7-180), os quais estão associados a ulceração; adenoma; adenocarcinomas e carcinoides. Em canídeos, de 5% a 7% dos linfomas são gastrointestinais. Aqueles do

trato gastrointestinal são epiteliotrópicos e têm origem primariamente nos linfócitos T. Nos seres humanos, a maioria dos linfomas do trato gastrointestinal tem origem nos linfócitos B. Em ovinos, adenocarcinomas do intestino são bastante comuns e são induzidos por vírus. Em bovinos, o linfoma alimentar é mais comum. Cavalos raramente desenvolvem neoplasias intestinais.

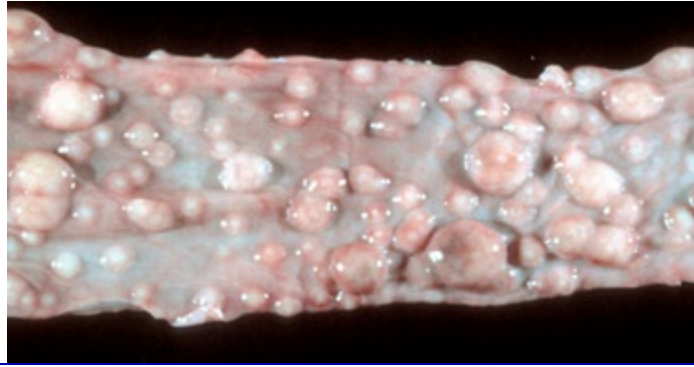



Fig. 7-179 Linfoma (linfossarcoma), cólon, gato.

Inúmeros nódulos submucosos contêm linfócitos neoplásticos. Note que o epitélio da mucosa está intacto (liso e brilhante) e não ulcerado.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

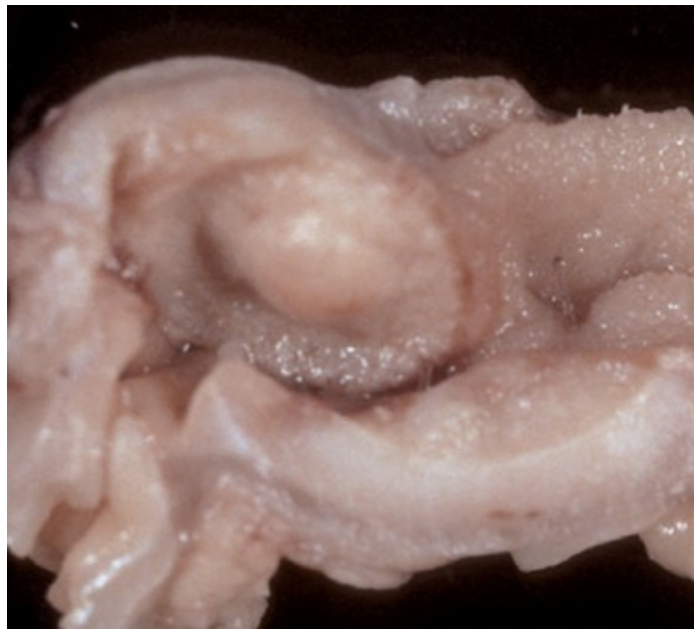



Fig. 7-180 Tumor de mastócitos, intestino delgado, gato.

O nódulo submucoso contém mastócitos neoplásticos.

(Cortesia de Dr. H. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Peritônio, omento, mesentério e cavidade peritonial

Estrutura e Função

O peritônio é uma membrana composta por estroma de tecido conjuntivo e um componente celular mesotelial separado por uma membrana basal. Células mesoteliais são permeáveis e funcionam como uma membrana de diálise. Sua rápida regeneração depois de ser lesionada pode ser incorretamente interpretada como neoplasia. Especula-se que a regeneração mesotelial ocorra a partir de células embrionárias nos tecidos abaixo da serosa, e não da proliferação de células mesoteliais adjacentes não lesionadas. Dessa forma, o reparo do peritônio lesionado ocorre por toda a superfície danificada, e não apenas a partir das bordas, como ocorre nas membranas mucosas revestidas por epitélio e na pele. O peritônio reveste a cavidade abdominal (peritônio parietal) e circunda e cobre os órgãos viscerais e o escroto (peritônio visceral).Omento, mesentérios e ligamentos são folhas duplas de peritônio que conectam o peritônio visceral ao peritônio parietal. Nervos e vasos passam por essas estruturas para dentro das diversas estruturas viscerais. O peritônio visceral e o parietal recebem inervação aferente de fontes diferentes. A inervação visceral é autonômica, que responde com sensação de dor vaga e mal delimitada à pressão e tração. Em contraste, o peritônio parietal recebe nervos aferentes de fontes somáticas e viscerais, que resulta em dor aguda quando há estimulação. As estruturas peritoniais são um local importante para o armazenamento de gordura e um local de atrofia serosa quando o animal está em balanço negativo de energia. Apenas uma superfície dos rins é coberta pelo peritônio, chamada de *retroperitonial*. Como outras superfícies serosas, as estruturas peritoniais são lisas e brilhantes quando não estão doentes.

Omentos (maior e menor) conectam o estômago aos outros órgãos ou à parede do corpo. Ligamentos passam pela parede do corpo para um órgão ou de órgão para órgão. Em sua definição mais ampla, o mesentério vai da parede abdominal para o intestino ou para o sistema reprodutor feminino. O peritônio e suas estruturas associadas produzem pequena quantidade de fluido, útil na lubrificação das superfícies mesoteliais. Esse fluido não contém fibrinogênio e, portanto, não coagula ao ser exposto ao ar, exceto em suínos.

Os omentos são capazes de apresentar infecção localizada e são uma importante

fonte para revascularização de tecidos alterados cirurgicamente. Infelizmente, também servem como suprimento de sangue para tumores metastáticos (p. ex., carcinomatose). Em geral, cavalos têm omento pequeno e, portanto têm menor capacidade de evitar infecções peritoniais do que os ruminantes. A omentectomia não parece ter efeitos colaterais sobre a saúde geral.

Portas de Entrada

A maioria das infecções da cavidade peritonial são devido a traumas com ruptura nos sistemas alimentar, urinário, ou reprodutor. A extensão de uma infecção em um órgão ou de uma neoplasia é outra fonte comum de introdução de agentes estranhos dentro do peritônio. Traumatismo da parede do corpo, como por um projétil, pode introduzir material estranho ou ar (pneumoperitônio). Injúria traumática a um vaso ou a um órgão, ou a ruptura de um tumor, ou a ingestão ou administração de anticoagulantes pode causar hemoperitônio. O fígado é particularmente propenso à ruptura quando infiltrado por gordura ou amiloide.

Respostas às Injúrias

Ascite

Ascite ou hidroperitônio é definida como excesso de fluido na cavidade peritonial. A qualidade do fluido varia de acordo com a causa, desde o espesso e fibrinosos na PIF até fino e aquoso em casos de hipoproteinemia (Fig. 3-3). Ascite é inespecífica pode resultar de hipoproteinemia, insuficiência cardíaca (Fig. 10-7 e consulte a Figura Web 10-11 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult), hepática ou renal, enteropatias com perda de proteína como a doença de Johne, linfangiectasia (Figs. 7-120 e 7-121), obstrução linfática, rompimento de ductos linfáticos, rompimento da bexiga (uroperitôneo) e hipertensão. A avaliação do fluido obtido por abdominocentese no animal vivo é muito útil para classificar as diversas etiologias.

Necrose da Gordura

Existem quatro categorias principais de necrose da gordura. São essas nutricional,

pancreática, trauma e idiopática, como descrito a seguir:

- Necrose da gordura por causa nutricional, também chamada de *esteatite* ou *doença da gordura amarela,* resulta na peroxidação de lipídios, incluindo aqueles nas membranas celulares. É mais comum em felídeos, mas ocorre em uma variedade de espécies. Os radicais livres produzidos levam à resposta inflamatória. Geralmente, a causa iniciante é uma dieta muito rica em lipídios e pobre em vitamina E ou outros tocoferóis. Embora a esteatite de felídeos tenha sido historicamente considerada resultante do uso de dietas ricas em peixe, evidências informais sugerem que também pode ser causada por dietas não convencionais que são utilizadas atualmente.
- A necrose pancreática ou enzimática da gordura é iniciada pela liberação de enzimas pancreáticas (lipase) associada à necrose pancreática (pancreatite). A lipase converte os triglicerídeos em ácidos graxos e glicerol. Os ácidos graxos se combinam com íons de cálcio, magnésio e sódio, formando sabões e resultando em depósitos brancos calcificados (Figs. 1-22 e 8-83). Esta é uma condição dolorosa, e gotículas livres de lipídios são às vezes vistas em fluidos recuperados de abdominocentese.
- Necrose da gordura por traumatismo resulta de trauma direto, normalmente brusco, ao tecido adiposo e é uma ocorrência relativamente incomum. A ruptura dos adipócitos libera triglicerídeos que são hidrolisados por lipases teciduais e/ou séricas.
- A necrose da gordura idiopática pode ser focal ou massiva e ocorre em todas as espécies de mamíferos, sendo observada primariamente em espécies de grandes animais, especialmente em ovinos, equinos (Fig. 7-181), e gado de leite obeso. No gado com necrose massiva os nódulos rígidos de gordura necrótica densa podem envolver as alças intestinais, resultando em constrição e obstrução funcional da ingesta. A etiologia desta condição é desconhecida, mas pode estar relacionada de alguma maneira a desequilíbrios nutricionais.

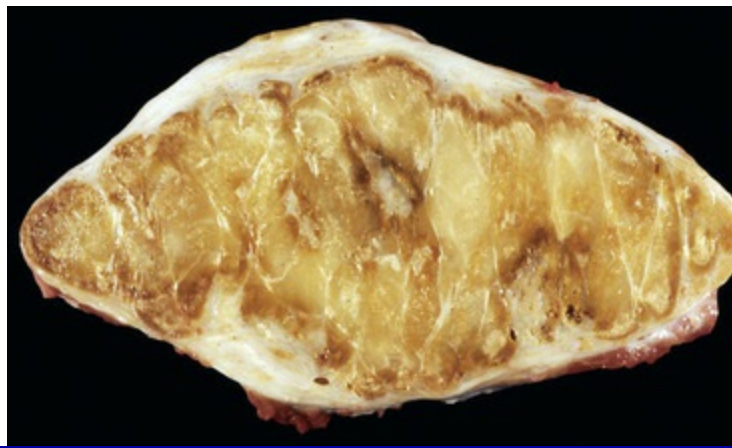



Fig. 7-181 Necrose idiopática da gordura, peritônio parietal ventral, equino.

Essa seção transversal da gordura necrótica está manchada por uma mistura de áreas de saponificação e adipócitos normais. A causa dessa condição esporádica é desconhecida.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

O tecido necrótico e danificado frequentemente apresenta aparência esbranquiçada, quebradiça e floculada causada pela saponificação e mineralização. A presença e a densidade de células inflamatórias variam de acordo com as diversas causas de lesão tecidual e da área de gordura amostrada.

Inflamação: Peritonite

A inflamação do peritônio ou peritonite é causada por uma variedade de agentes, desde viral (PIF) (Fig. 7-161), à bacteriana (Fig. 7-157), parasitária (migrações de ascarídeos) (Fig. 7-174), mecânica (doença do desgaste), estéril (peritonite biliar) até à ruptura do órgão (Fig. 7-110). A peritonite também já foi chamada de *serosite,* e quando membranas séricas múltiplas como aquelas das meninges, pleura, pericárdio, peritônio e escroto são afetadas, é denominada *poliserosite*. A doença de Glasser em suínos é um exemplo de poliserosite (Fig. 7-157). A gravidade e sobrevivência à peritonite variam entre as diferentes espécies, entre os quais os equídeos demonstrando a maior dor e intolerância, enquanto bovinos e gatos podem viver por longo tempo com a doença grave. A natureza do exsudato inclui aquelas abordadas no Capítulo 2, as quais incluem peritonite supurativa (Fig. 7-182) ou peritonite fibrinosa (Fig. 7-183) como exemplos. O exame citológico e a cultura bacteriana são importantes na determinação da etiologia no animal vivo. Como em outras doenças, o peritônio responde às injúrias via inflamação aguda (Fig. 7-184) e, se necessário,

inflamação crônica (Fig. 7-185) e/ou granulomatosa (Fig. 7-186), se a fonte da injúria permanecer sem resolução.

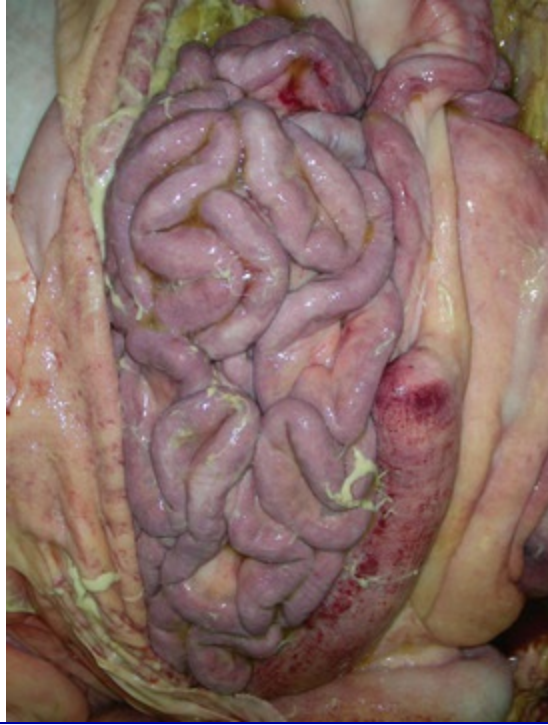



Fig. 7-182 Peritonite supurativa aguda, infecção bacteriana, suíno.
A superfície do peritônio é irregular e granular, coberta por focos cinza/ esbranquiçados-amarelados de pus e fibrina. As áreas vermelhas indicam hiperemia e hemorragia ativas.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

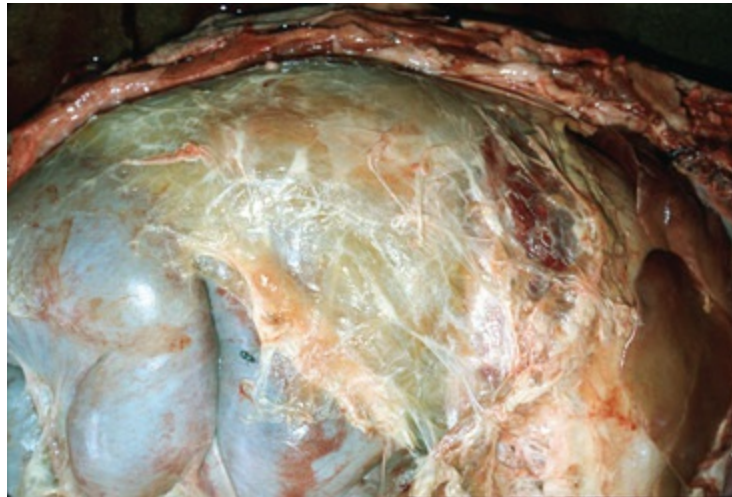



Fig. 7-183 Peritonite fibrinosa, inflamação aguda, infecção bacteriana, bovino.
Esta lesão é resultado de danos extensivos aos capilares no peritônio, levando ao extravasamento de fibrinogênio e polimerização para fibrina nas superfícies peritoniais.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

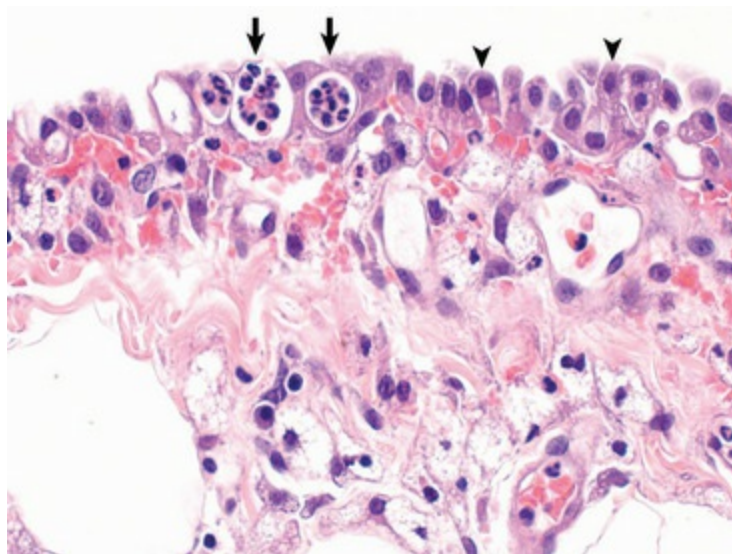



Fig. 7-184 Peritonite aguda, peritônio, cão.

As células mesoteliais estão edemaciadas, vacuolizadas e com a perda da forma *(pontas de setas),* indicando sua resposta à lesão. Os capilares sob as células mesoteliais estão dilatados (hiperemia ativa e adesão de leucócitos em cascata). Neutrófilos migram através das junções celulares endoteliais e do interstício para alcançar o estímulo inflamatório na cavidade abdominal. Note os microabscessos nos espaços juncionais *(setas)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Illinois.)

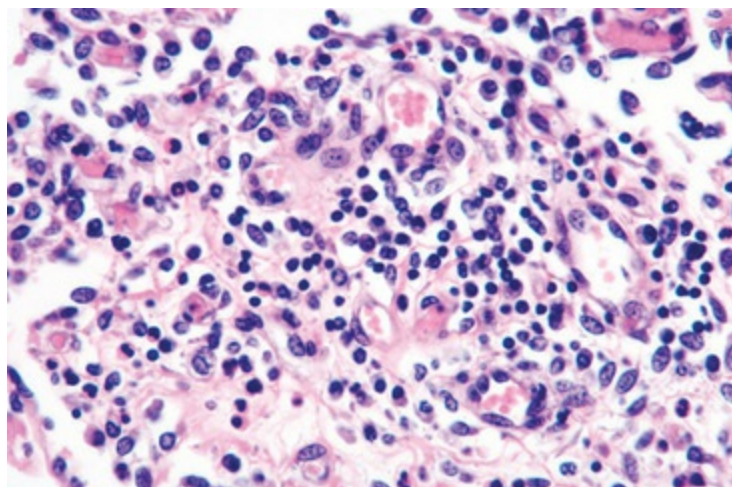



Fig. 7-185 Peritonite crônica, peritônio, bovino.

Como o estímulo inflamatório na cavidade abdominal persistiu, a resposta inflamatória foi alterada para um exsudato crônico em uma tentativa para resolver o dano. Note a abundância de fibras de colágeno imaturas no tecido peritonial. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

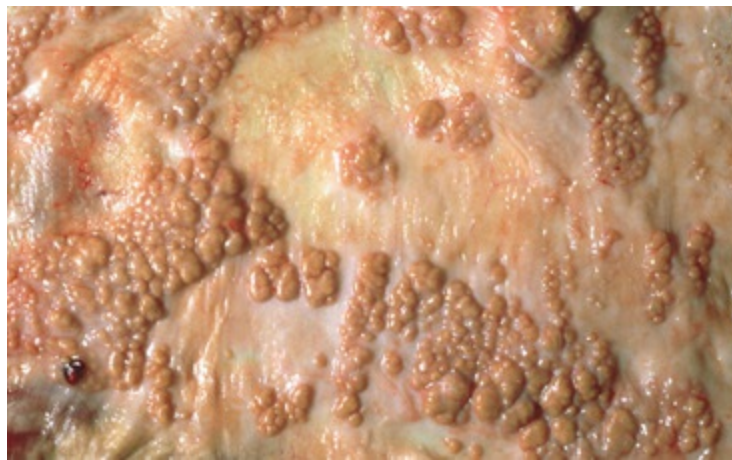



Fig. 7-186 Peritonite granulomatosa, peritônio, tuberculose, bovino.
Em casos de tuberculose por período prolongado, podem se formar granulomas no peritônio.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee.)

Pneumoperitônio

O pneumoperitônio espontâneo é secundário à perfuração do trato gastrointestinal ou reprodutor. As causas incluem neoplasia, AINEs e esteroides. O pneumoperitônio por trauma é causado pela penetração de objetos (p. ex., balas de arma de fogo, facas, flechas), trauma por veículos, lesões penetrantes por mordidas, iatrogênico (cirurgia, diálise peritonial, ventilação de pressão positiva, cauterização urinária com penetração, gastrotomia penetrante, ou introdução de tubos de gastrotomia endoscópica percutâneo – PEG), e por causas idiopáticas. Se o ar não for removido mecanicamente, leva aproximadamente 30 dias para que seja absorvido.

Doenças Parasitárias

Na maioria das espécies de mamíferos, a migração aberrante de nematódeos e trematódeos pode causar fibrose focal quando estes percorrem a cavidade abdominal (Fig. 8-26). *Setaria* são nematódeos encontrados às vezes na cavidade peritonial de ungulados, e raramente causam danos significativos neste local. Às vezes, uma peritonite focal leve é o resultado de seus trajetos. Uma variedade de cestódeos pode ser encontrada na cavidade abdominal de muitas espécies de mamíferos. Alguns parasitas, como o *Echinococcus granulosus* (cistos hidáticos) são zoonoses e podem levar entre 20 e 30 anos para causar sinais clínicos em seres humanos. *Mesocestoides* e *Porocephalus* (pentastomíase) são encontrados em carnívoros, nos quais sua

presença pode induzir uma reação piogranulomatosa (Fig. 7-178).

Neoplasia

Neoplasmas primários do peritônio são incomuns, com a exceção de lipomas, que podem tornar-se pedunculados e resultar em estrangulamento intestinal (Fig. 7-109). Mesoteliomas ocorrem esporadicamente em animais e mais comumente em seres humanos (Fig. 7-187). Em seres humanos, os mesoteliomas estão associados à asbestose e outras fibras com propriedade físico-químicas semelhantes e são considerados um risco ocupacional em algumas indústrias. Grandes esforços têm sido feitos para reduzir a exposição ocupacional ao asbesto. Foram relatados mesoteliomas em bezerros, como uma doença congênita. Todos os tumores de origem mesotelial são considerados malignos porque podem se espalhar transcelomicamente. Eles raramente metastizam para linfonodos regionais ou sítios distais. São bastante pleomórficos e variam de adenocarcinoma papilífero a similar à fibrossarcoma ou tumor de células fusiformes. É extremamente difícil distinguir o mesotélio neoplástico do mesotélio reativo hiperplástico (Fig. 6-21).

Fig. 7-187 Mesotelioma, cavidade abdominal, rato.

Nódulos de células mesoteliais neoplásicas estão presentes nas superfícies séricas dos órgãos abdominais.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Corpúsculos de Pacini

Corpúsculos de Pacini são barorreceptores que estão comumente presentes no interstício pancreático (Fig. 8-82) e no mesentério de felídeos. Eles são frequentemente visíveis macroscopicamente e podem se enrolar em um aspecto-padrão (consulte a Figura Web 7-23 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult), ou aparecer como massas sólidas que lembram parasitas (Fig. 8-82).

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

* O Dr. H. Van Kruningen do Departamento de Patobiologia, da University of Connecticut, contribuiu com este capítulo na terceira edição.

* Dr. Ricahrd Dubielzeg da School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin-Madison, realizou contribuições prévias nesta seção.

* Nota da Revisão Científica: Lagarto da *Pogona vitticeps*.

Capítulo 8

Sistema Hepatobiliar e Pâncreas Exócrino

John M. Cullen, Danielle L. Brown

Fígado e sistema biliar intra-hepático

Estrutura e funcionamento

Desenvolvimento

As origens do fígado já são evidentes no início da embriogênese. O divertículo hepático, também chamado de *botão hepático*, origina-se do endoderma embrionário como uma bolsa vazia que se projeta do duodeno primitivo. As células epiteliais primitivas do divertículo hepático estendem-se para o interior do estroma mesenquimal adjacente e circundam os vasos que formam o plexo venoso vitelino, um complexo de vasos que drena o saco vitelínico. Essa relação entre as células epiteliais do fígado e os vasos vitelínicos de pequeno calibre é a primeira forma de desenvolvimento dos sinusoides hepáticos. A porção caudal do divertículo hepático se transformará em vesícula biliar e ducto cístico. O tecido conjuntivo hepático deriva do septo transverso, uma camada de células que separa de forma incompleta a cavidade pericárdica da cavidade peritonial, e de um crescimento interno de células mesenquimais da cavidade celômica.

O epitélio biliar também se origina do divertículo hepático. Os ductos intra-hepáticos desenvolvem-se a partir de uma estrutura denominada *placa ductal*, que é composta de hepatoblastos que circundam os ramos da veia porta e recobrem o mesênquima do trato portal primitivo. Uma segunda camada descontínua externa de hepatoblastos primitivos forma-se subsequentemente, e as regiões com duas camadas de células remodelam-se em túbulos e dão origem ao sistema ductular biliar intra-hepático. O desenvolvimento dos ductos inicia-se no hilo hepático e estende-se para as margens do órgão até os últimos estágios da gestação. A porção residual da bolsa vazia do divertículo hepático conserva-se e dá origem aos ductos biliares extra-hepáticos.

Sabe-se que os hepatócitos e as células epiteliais biliares dividem uma origem embrionária comum, mas os fatores que levam à morfologia final característica dos hepatoblastos primitivos não estão bem elucidados. Acredita-se que as interações epiteliomesenquimais desempenhem um papel nesse processo. As células epiteliais hepáticas primitivas, em contato com o endotélio vascular, são destinadas a se transformar em hepatócitos, e aquelas que estão em contato com o mesênquima dos tratos portais em desenvolvimento transformam-se em ductos biliares.

Estruturas Macroscópica e Microscópica

O fígado é o maior órgão interno do corpo. Em carnívoros adultos, o fígado constitui 3% a 4% do peso corporal. Em onívoros adultos, corresponde a aproximadamente 2% do peso corpóreo; e em herbívoros, aproximadamente 1% do peso corpóreo. Nos neonatos de todas as espécies, o fígado representa uma porcentagem maior do peso corpóreo do que nos adultos. Nos animais monogástricos, o fígado toca o diafragma e ocupa a área central do abdome cranial. Em ruminantes, o órgão desloca-se para o lado direito da cavidade abdominal cranial. Uma série de ligamentos mantém o fígado em sua posição. O ligamento coronário conecta o fígado ao diafragma próximo ao esôfago. O ligamento falciforme liga a linha média do fígado à linha média ventral do abdome. O ligamento redondo, um resíduo da veia umbilical, está incorporado ao ligamento falciforme. O fígado é suprido de sangue por duas fontes. A veia porta drena o trato digestivo e fornece 60% a 70% do total do fluxo sanguíneo hepático aferente. A artéria hepática fornece o restante do fluxo sanguíneo hepático. O sangue deixa o órgão pela veia hepática, que é muito curta, e entra na veia cava caudal. O fígado tem uma superfície capsular lisa e o parênquima consiste de tecido friável castanho-avermelhado, que é dividido em lobos. A subdivisão macroscópica do fígado em lobos difere entre as espécies domésticas. Na periferia, os lobos afinam-se até formar bordas cortantes.

A subunidade funcional clássica do fígado é o lóbulo hepático, uma estrutura hexagonal com largura de 1 a 2 mm. No centro, o lóbulo tem uma veia central (também chamada de vênula hepática terminal), que é um afluente da veia hepática; e, nos ângulos do hexágono, apresenta os tratos portais (Fig. 8-1). Os tratos portais contêm ductos biliares, ramos da veia porta, artéria hepática, nervos e vasos linfáticos, todos sustentados por um estroma colagenoso (Fig. 8-2). A placa limitante, uma margem não contínua de hepatócitos, forma o limite externo do trato portal. O sangue flui para os sinusoides vindo dos ramos terminais de distribuição da artéria hepática e das veias portais que deixam os tratos portais e formam um perímetro externo do lóbulo (Figs. 8-1 e 8-2). O sangue portal e o sangue arterial hepático misturam-se nos sinusoides. O sangue é drenado dos sinusoides para as veias centrais

e para as veias sublobulares progressivamente maiores, e então para as veias hepáticas.

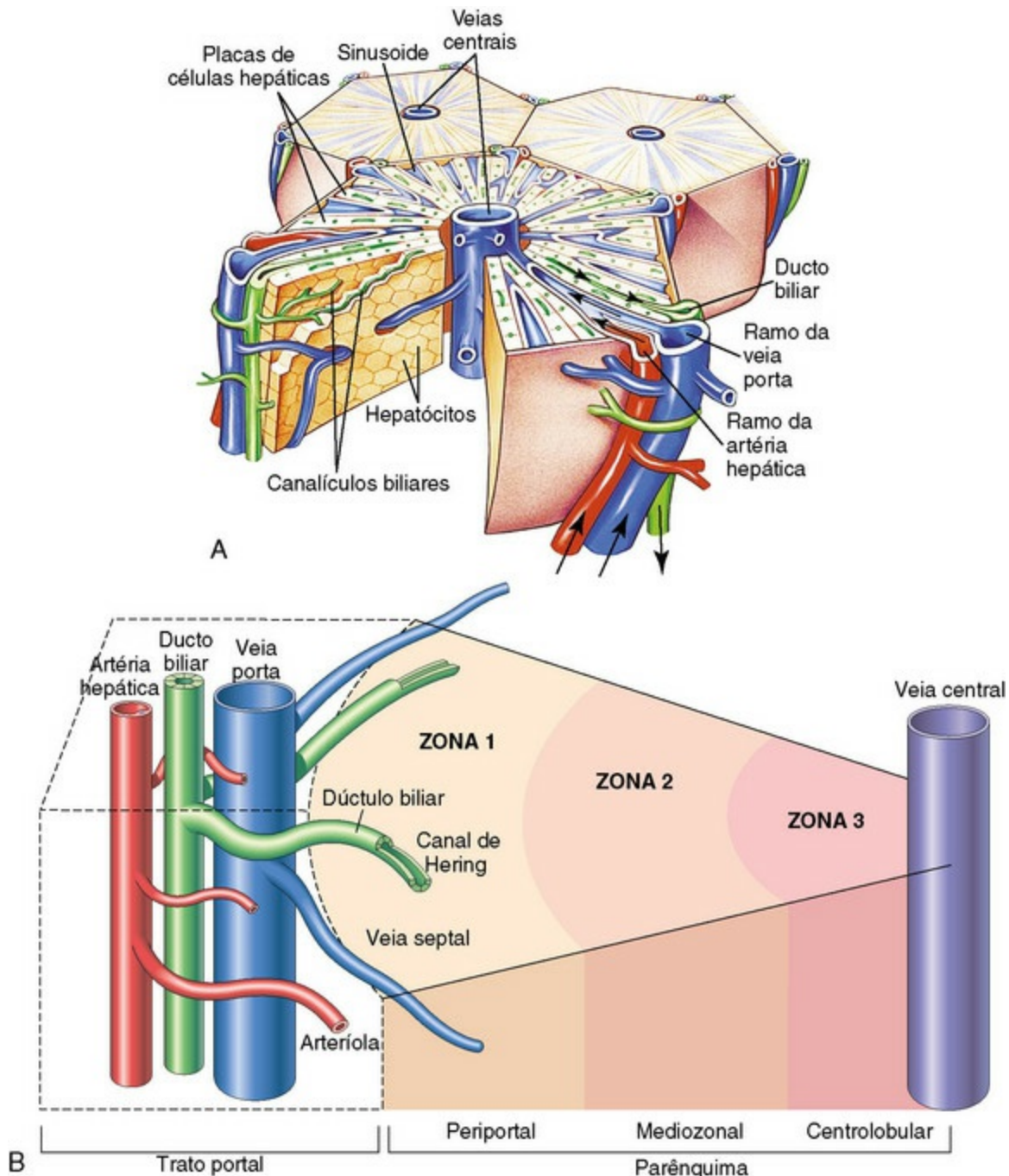



Fig. 8-1 Visões esquemáticas das organizações microscópica e funcional do fígado.

A, Organização microscópica do fígado. Uma veia central está localizada no centro do lóbulo com placas de hepatócitos dispostas radialmente. Os ramos da veia porta e da artéria hepática estão localizados na periferia do lóbulo, e o sangue de ambas perfunde os sinusoides. Localizados perifericamente, os ductos biliares drenam os canalículos biliares que correm entre os hepatócitos. **B,** Organização funcional do fígado. Tanto o lóbulo quanto o ácino estão representados. O lóbulo é uma unidade hexagonal com áreas portais na margem e uma veia hepática terminal (veia central) no centro. O lóbulo é dividido nas áreas periportal, mediozonal e centrolobular. O ácino é uma estrutura em forma de diamante com os ramos distribuidores dos vasos das áreas portais no centro da estrutura. A zona 1 do ácino é a mais próxima do suprimento de sangue aferente, e a zona 3 é a ponta da estrutura em forma de diamante próxima à veia terminal hepática. A zona 2 está entre as zonas 1 e

3.

*(**A** de McCance K, Huether SE: Pathophysiology: the biologic basis for diseases in adult and children, ed 6, St Louis, 2010, Mosby. **B** de Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of diseases, ed 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)*

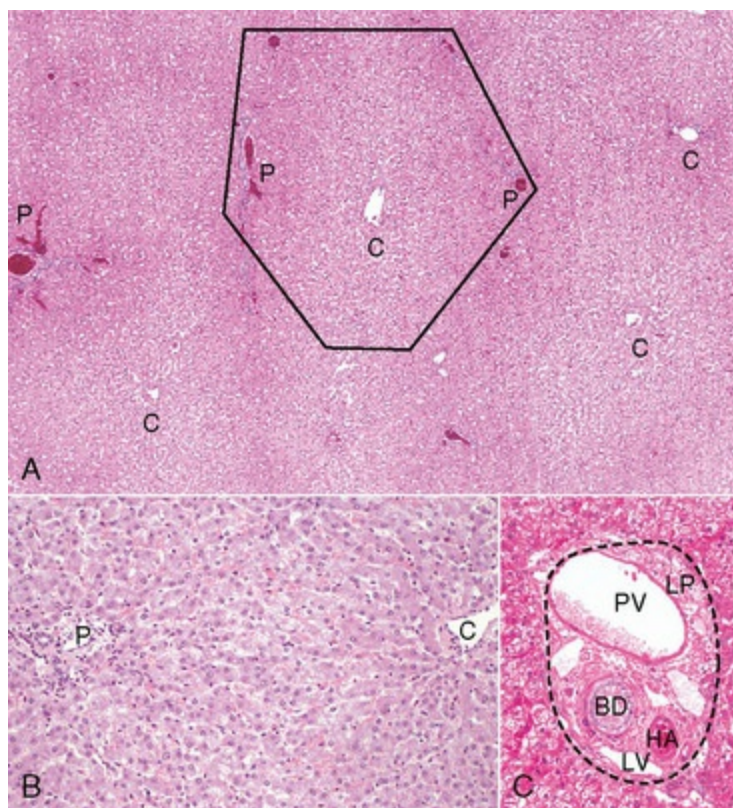



Fig. 8-2 Fígado e lóbulos hepáticos em cão normal.

A, Pequeno aumento. Uma veia central *(C)* está localizada no centro do lóbulo. Os ramos da veia porta, da artéria hepática, do ducto biliar e dos vasos linfáticos estão localizados na periferia do lóbulo nos tratos portais *(P)* (Fig. 8-2, *C)*. Coloração H&E. **B,** Maior aumento. Placas de hepatócitos dispostas radialmente entre uma veia central *(C)* para os tratos portais *(P)*. Coloração H&E. **C**, Maior aumento, trato portal. O trato portal normal contém artéria hepática *(HA)*, ducto biliar *(BD),* veia porta *(PV)* e vários vasos línfáticos *(LV)*. Essas estruturas são circundadas por matriz extracelular colagenosa que forma uma margem abrupta com uma linha circunferencial de hepatócitos, o que é chamado de *placa limitante* (LP – *linha pontilhada)*. Note que o contorno da veia porta é tipicamente maior do que aqueles da artéria hepática e do ducto biliar. Coloração H&E.

*(**A** e **C** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University. **B** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Alternativamente, quando o fígado é visto como uma glândula secretora da bile, o ácino é a subunidade anatômica do parênquima hepático. Ramos aferentes terminais (vasos penetrantes) da veia porta e da artéria hepática projetam-se no parênquima, como ramos do tronco de uma árvore, formando o longo eixo do ácino, que tem forma de diamante. Assim, os ramos aferentes terminais da veia porta e da artéria hepática situam-se no centro do ácino, e a vênula hepática terminal localiza-

se na periferia. Cada vênula hepática terminal (veia central) recebe sangue de vários ácinos. Há três zonas no ácino: a zona 1 é a mais próxima do sangue aferente proveniente da artéria hepática e da veia porta; a zona 2 é periférica à zona 1; e a zona 3 limita a vênula hepática terminal (Fig. 8-1). Nesta unidade anatômica, o fluxo da bile começa nos canalículos dos hepatócitos na zona 3 e flui através das zonas 2 e 1, e depois para os ductos biliares interlobulares nas áreas portais.

A aparência ultraestrutural do hepatócito reflete o metabolismo ativo da célula, a secreção da bile e o contato íntimo com o plasma (consulte a Figura Web 8-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A superfície do hepatócito voltada para o lúmen dos sinusoides contém muitas microvilosidades, as quais aumentam a área da superfície do hepatócito e facilitam a captação das substâncias transportadas pelo plasma, como bilirrubina e aminoácidos, e a secreção de produtos do metabolismo hepático, como as lipoproteínas e os fatores de coagulação. Os aspectos basolaterais dos hepatócitos são caracterizados pela presença de canalículos, porções modificadas da membrana celular em dois hepatócitos adjacentes, os quais formam um lúmen para a secreção da bile. O citoplasma contém glicogênio e uma variedade de organelas, incluindo grande número de mitocôndrias, lisossomos e abundante retículo endoplasmático liso e rugoso.

No fígado, os hepatócitos estão dispostos em placas ramificadas com espessura unicelular, que se estendem radialmente a partir da vênula hepática terminal. As placas hepáticas são separadas pelos sinusoides vasculares. O sangue dos ramos aferentes terminais da artéria hepática e da veia porta mistura-se nos sinusoides hepáticos e flui para a vênula hepática terminal. Os sinusoides hepáticos diferem dos capilares na medida em que são revestidos por células endoteliais descontínuas que não possuem uma membrana basal típica (Fig. 8-3), ao passo que os capilares têm um revestimento endotelial contínuo e formam uma bainha na membrana basal. Os sinusoides são importantes para uma função hepática apropriada. A arquitetura dos sinusoides permite captação eficaz dos constituintes do plasma pelos hepatócitos e facilita a secreção hepatocelular. Um delicado suporte de membrana basal eletroluminescente, que contém colágenos tipo III, IV e XVIII, e outros componentes da matriz extracelular (MEC), sustenta as células endoteliais sinusoidais (consulte a Figura Web 8-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; Fig. 8-3). Em conjunto, estes elementos compõem a “reticulina” do fígado (Fig. 8-4).

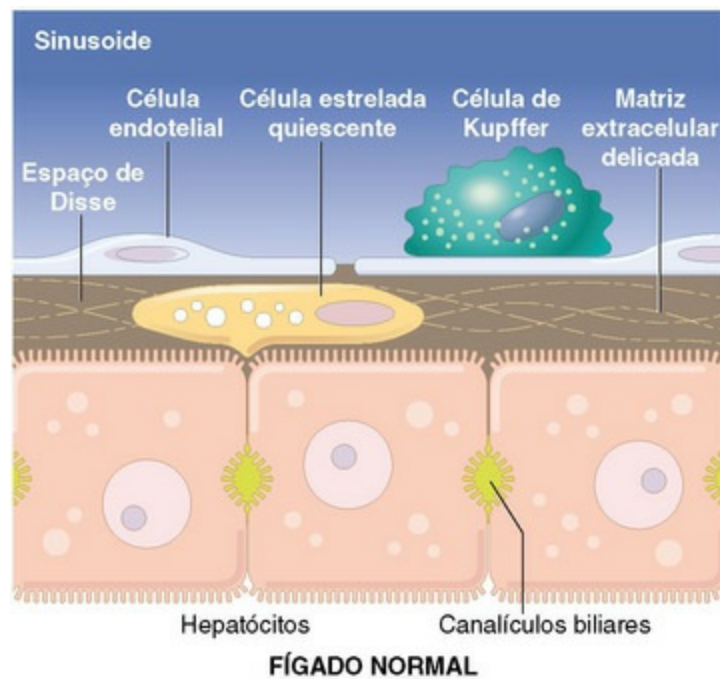



Fig. 8-3 Diagrama esquemático do sinusoide hepático.

O lúmen vascular é coberto por capilares descontínuos. As células de Kupffer repousam sobre as células endoteliais e projetam-se para o interior dos sinusoides. Entre as células endoteliais e os hepatócitos, há uma lacuna chamada de espaço de Disse. São encontradas nesse espaço microvilosidades estendendo-se da face luminal dos hepatócitos. As células estrelares hepáticas situam-se no interior do espaço de Disse e se prolongam entre os hepatócitos.

(Esquema baseado nos conceitos apresentados em Friedman SL: J Biol Chem 275:2247-2250, 2000; e Crawford JM: Curr Op Gastroenterol 13:175-185, 1997.)

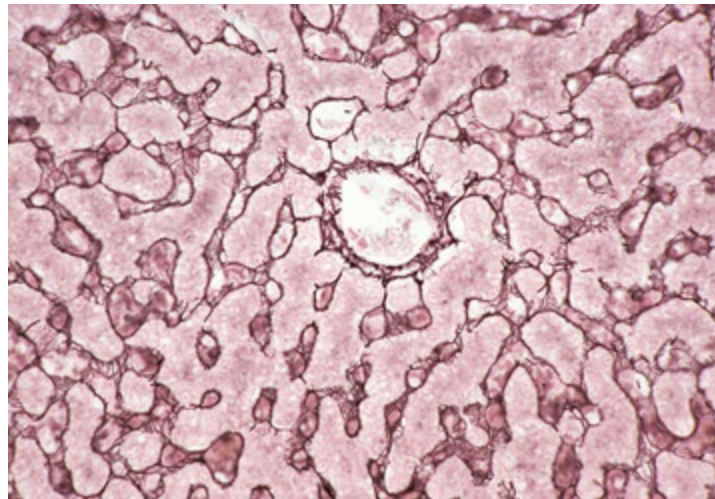



Fig. 8-4 Fibras de reticulina (coloração de reticulina), matriz extracelular hepática e fígado em cão normal.

Essa coloração revela a reticulina *(negro),* composta de matriz extracelular encontrada no espaço de Disse, que forma a sustentação do parênquima hepático. Note as disposições radiais das placas hepáticas e sua espessura de um único hepatócito. Uma veia central é evidente no centro da imagem. Coloração do retículo de Gordon e Sweet com contracoloração nuclear vermelha rápida.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Embora as células sanguíneas sejam normalmente excluídas do espaço de Disse por serem muito grandes para atravessar os poros endoteliais, as células endoteliais modificadas e a membrana basal possibilitam que o plasma passe livremente por um poro entre as células endoteliais e os hepatócitos (Fig. 8-3). Esse importante recurso anatômico do fígado é chamado de espaço de Disse. Dentro desse espaço, os constituintes do plasma entram em contato com a superfície luminal dos hepatócitos. Essa superfície dos hepatócitos é caracterizada pela presença de numerosas microvilosidades, que aumentam a área de superfície dos hepatócitos e facilitam a captação de uma variedade de substâncias carreadas pelo plasma, assim como a secreção de produtos sintetizados. Qualquer lesão nessa área tem impacto significativo sobre a função hepática.

O lúmen dos sinusoides contém macrófagos hepáticos, chamados de *células de Kupffer* (Fig. 8-5). Essas células integram o sistema monocítico-macrofágico e retiram agentes infecciosos e células senescentes, como eritrócitos, material particulado, endotoxinas e outras substâncias do sangue sinusoidal. Elas são móveis e podem migrar pelos sinusoides e para as áreas de dano tecidual e dos linfonodos locais. As células de Kupffer estão envolvidas em interações movidas pela citocina com hepatócitos, células endoteliais e as células estreladas, que serão discutidas adiante. Elas podem expressar antígenos de histocompatibilidade classe II e atuam como células de apresentação de antígenos, embora não sejam tão eficazes quanto os macrófagos em outros tecidos. A fagocitose e a depuração de complexos imunes são as ações fundamentais das células de Kupffer. Elas derivam do recrutamento e da replicação *in situ* dos monócitos carreados no sangue.

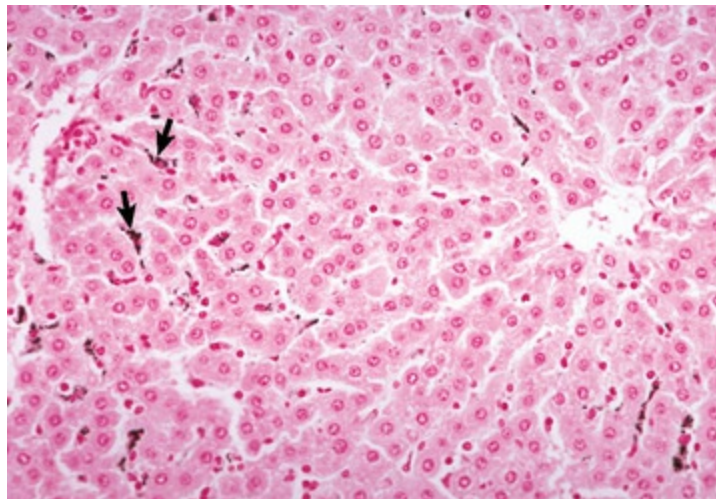



Fig. 8-5 Células de Kupffer, absorção de partículas de carbono e fígado em bezerro normal. As partículas de carbono injetadas na veia porta foram fagocitadas pelas células de Kupffer *(setas)*, tornando-as mais facilmente detectáveis ao longo dos sinusoides hepáticos. Coloração nuclear vermelha rápida.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

As células estreladas do fígado (também chamadas de *lipócitos* ou *células de Ito)* são encontradas no espaço de Disse e, na borda deste mesmo espaço, entre os hepatócitos (consulte a Figura Web 8-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Normalmente, essas células são de início responsáveis por estocar vitamina A em seus vacúolos citoplasmáticos característicos. Durante o dano hepático, as células estreladas hepáticas têm sua morfologia e funcionamento alterados. Essas células estreladas ativadas perdem seu conteúdo de vitamina A e sintetizam colágeno e outros componentes da matriz extracelular que levam à fibrose hepática.

A bile flui no lóbulo na direção oposta ao fluxo sanguíneo, o que facilita a sua concentração. O sistema biliar tem início como canalículos nas áreas centrolobulares (periacinares) do lóbulo hepático. As paredes dos canalículos são formadas inteiramente pelas membranas celulares dos hepatócitos adjacentes. Quase fora da placa limitante, os canalículos drenam para os canais de Hering, que são revestidos parcialmente pelos hepatócitos e parcialmente pelo epitélio biliar. Estes drenam para colangíolos com epitélio biliar cuboidal baixo. Os colangíolos convergem nos ductos biliares interlobulares, que são revestidos pelo epitélio cuboide e localizados nas áreas portais. A bile flui então nos ductos hepáticos direito e esquerdo, que se unem para formar o ducto hepático. A confluência do ducto hepático comum e do ducto cístico da vesícula biliar forma o ducto biliar comum, pelo qual a bile é conduzida para o duodeno. A vesícula biliar é responsável pelo armazenamento e concentração da bile na maioria das espécies. Está ausente no cavalo, no elefante, e em ratos.

Acredita-se que células progenitoras bipotenciais que têm a capacidade de se diferenciar em hepatócitos ou epitélio biliar residam na área do colangíolo, embora a sua localização exata e sua natureza não estejam elucidadas. Estas células podem proliferar em circunstâncias nas quais hepatócitos maduros ou o epitélio do ducto biliar não conseguem replicar-se, tais como em lesões graves ou deficiências nutricionais. Quando estas células proliferam, formam ilhas ou túbulos imaturos de pequenas células basofílicas encontradas inicialmente na margem da placa limitante. Esta proliferação é denominada *reação ductular* e é uma característica de lesão grave.

O fígado é inervado tanto pelos nervos simpáticos quanto pelos parassimpáticos que correm juntamente com a veia porta e a artéria hepática. As fibras nervosas entram no fígado pelo hilo e se ramificam ao nível dos tratos portais e depois estendem-se ao longo dos sinusoides. Acredita-se que este aporte de nervos afeta o fluxo sanguíneo sinusoidal, o equilíbrio do fluxo sanguíneo hepático da veia porta e da artéria hepática, como também as funções metabólicas do fígado.

Funcionamento Normal

O fígado realiza muitas funções importantes, incluindo as seguintes:

- Metabolismo da bilirrubina
- Metabolismo dos ácidos biliares
- Metabolismo dos carboidratos
- Metabolismo lipídico
- Metabolismo dos xenobióticos
- Síntese das proteínas
- Função imunológica

Metabolismo da Bilirrubina

A excreção da bile é a principal função exócrina do fígado. A bile é composta de água, colesterol, ácidos biliares, bilirrubina, íons inorgânicos e outros constituintes. A formação da bile é contínua, mas a velocidade de secreção pode variar significativamente. Há três grandes propósitos para a síntese da bile. O primeiro deles é relativo à excreção; muitos dos produtos não aproveitados pelo organismo, como o colesterol excedente, a bilirrubina e os xenobióticos metabolizados, são eliminados na bile. O segundo propósito é a facilitação da digestão; os ácidos biliares secretados no intestino auxiliam na digestão local dos lipídios. O terceiro é fornecer tampões para neutralizar o pH ácido da ingesta.

A bilirrubina, um dos maiores componentes da bile, é produzida pela degradação metabólica da hemoglobina e, em menor extensão, de outras proteínas do heme, como a mioglobina e as hemoproteínas hepáticas, como os citocromos (Fig. 8-6). A maior parte da bilirrubina é proveniente da quebra extra-hepática normal de eritrócitos senescentes nas células do sistema monocítico-macrofágico. Os eritrócitos senescentes são comumente fagocitados pelos macrófagos do baço, da medula óssea e do fígado. No fagócito, a porção globina é degradada e os constituintes retornam à reserva de aminoácidos. O ferro do heme é transferido para as proteínas ligadas ao ferro, como a transferrina, para reciclagem. A porção restante do heme é primeiramente oxidada em biliverdina pela ação da hemeoxigenase. No próximo passo metabólico, a biliverdina-redutase converte a biliverdina em bilirrubina. Subsequentemente, a bilirrubina, que é fracamente solúvel em meio aquoso, é liberada no sangue na sua forma não conjugada e ligada à albumina para aumentar sua solubilidade no plasma.

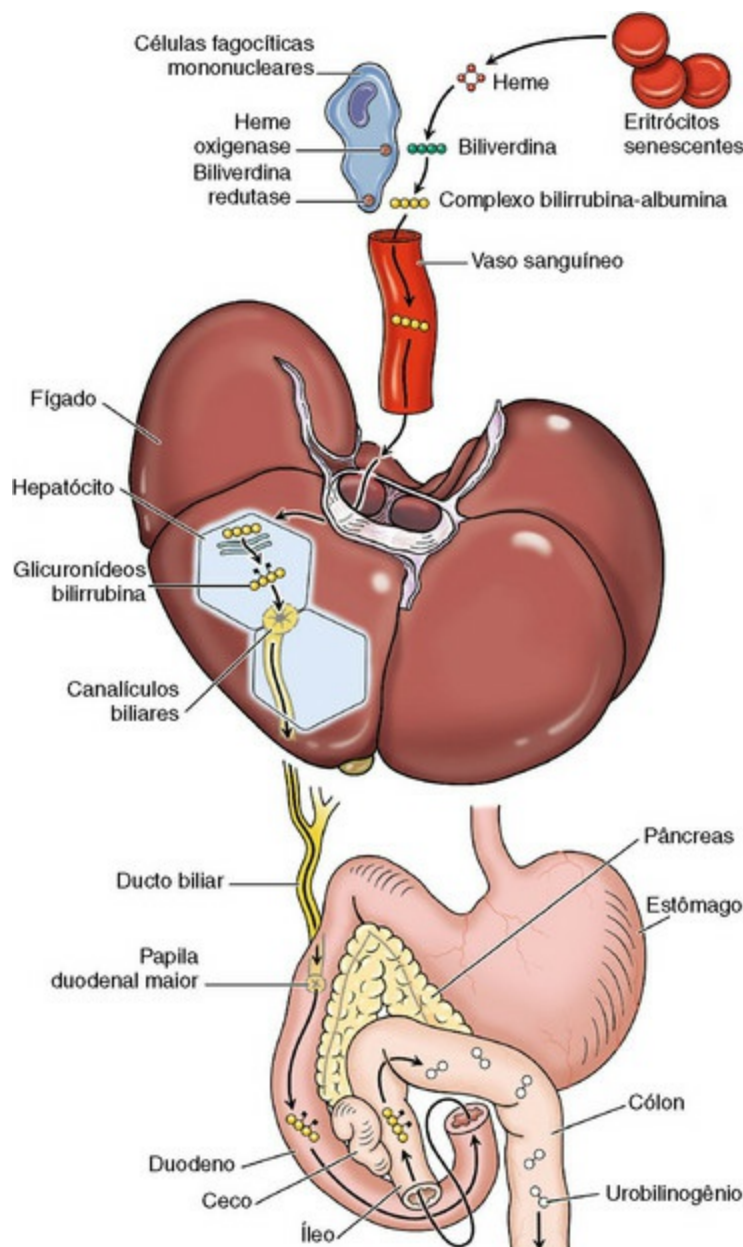



Fig. 8-6 Diagrama esquemático do metabolismo da bilirrubina e sua eliminação (como descrito em seres humanos).

1, A produção normal de bilirrubina da heme (0,2 a 0,3 g por dia) é derivada principalmente da quebra de eritrócitos senescentes em circulação, com uma contribuição menor da degradação do tecido heme contendo proteínas. *2,* A bilirrubina extra-hepática é ligada à albumina sérica e entregue ao fígado. *3,* Captação hepatocelular. *4,* A glicuronidação no retículo endoplasmático gera monoglicuronídeos bilirrubina e diglicuronídeos, que são solúveis em água e prontamente excretados na bile. *5,* As bactérias intestinais separam a bilirrubina e degradam-na em urobilinogênios incolores. Os urobilinogênios e os resíduos dos pigmentos intactos são excretados nas fezes, com alguma reabsorção e excreção na urina. O urobilinogênio residual é metabolizado por bactérias na estercobilina de pigmento marrom, dando a cor típica das fezes.

O processo de eliminação da bilirrubina pode ser dividido em três fases: captação, conjugação e secreção. A captação refere-se ao processo por meio do qual os hepatócitos removem da circulação a bilirrubina ligada à albumina. A bilirrubina não conjugada é separada da albumina na superfície sinusoidal e a bilirrubina é

absorvida pelos hepatócitos por um processo mediado por um transportador. Na segunda fase do metabolismo da bilirrubina, ela é conjugada, principalmente com o ácido glicurônico, pela ação da bilirrubina UDP-glicuroniltransferase no retículo endoplasmático. Após a conjugação, a bilirrubina torna-se hidrossolúvel e menos tóxica. Na terceira fase do metabolismo da bilirrubina, ela é excretada para a bile por transporte ativo através de partes especializadas das membranas dos hepatócitos que formam as margens dos canalículos biliares. A fase de excreção é o passo limitante na maioria das espécies.

No trato gastrointestinal, a bilirrubina conjugada é convertida em urobilinogênio pela ação de bactérias, sendo uma fração reabsorvida pelo sangue portal por meio de um processo chamado de *circulação êntero-hepática* e retornada ao fígado. A maior parte do urobilinogênio absorvido do trato gastrointestinal é ressecretado para a bile. O urobilinogênio tem baixo peso molecular, é filtrado livremente através dos glomérulos e, em pequena quantidade, é normalmente encontrado na urina. O urobilinogênio que não é absorvido pelo intestino é oxidado em estercobilina, que é responsável pela coloração das fezes.

Metabolismo dos Ácidos Biliares

As três principais funções dos ácidos biliares, importantes constituintes da bile, são a manutenção da homeostase do colesterol, o estímulo para o fluxo da bile e a digestão, e a absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. Os ácidos biliares são sintetizados no fígado a partir do colesterol, sendo conjugados para glicina ou taurina para facilitar sua interação com outros componentes da bile e evitar sua precipitação e formação de cálculos quando secretados na bile. Os principais ácidos biliares são o ácido cólico e o ácido quenodesoxicólico, mas há variados tipos e proporções de ácidos biliares observados nas diferentes espécies. Os ácidos biliares são secretados nos canalículos biliares a partir do citoplasma do hepatócito, através de específicas bombas moleculares intramembranosas, contra um gradiente de concentração, o qual cria um gradiente osmótico, estimulando a entrada de água e solutos nos canalículos biliares. Os ácidos biliares conjugados são, portanto, o principal estímulo fisiológico para a produção da bile por um processo chamado de *fluxo de bile dependente de ácidos biliares*. Os ácidos biliares são detergentes eficazes que auxiliam na digestão de lipídios no intestino, aumentando a solubilidade dos lipídios secretados na bile. A quantidade de ácidos biliares necessária excede em muito a capacidade hepática de produzi-los. Por essa razão, os ácidos biliares são rapidamente reabsorvidos do íleo, extraídos do sangue portal e ressecretados para a bile por meio de um processo conhecido como circulação êntero-hepática. Esse é um sistema muito eficaz. Até 95% dos ácidos biliares secretados são reciclados, e a proporção de reabsorção de ácidos

biliares no fígado excede em muito a dos ácidos biliares recém-sintetizados; os ácidos biliares podem ser reciclados 15 vezes ao dia. A interrupção desse processo resulta em má absorção de gorduras e deficiência de vitaminas lipossolúveis.

Metabolismo dos Carboidratos

O fígado desempenha um papel importante na regulação das concentrações plasmáticas de glicose. Após a alimentação, o fígado remove os carboidratos (p. ex., glicose, frutose) do plasma e os armazena como glicogênio ou ácidos graxos. Em períodos de necessidade, o balanço energético é mantido pela glicólise do glicogênio armazenado ou pela gliconeogênese. A produção de energia por fosforilação oxidativa e β-oxidação dos ácidos graxos na mitocôndria hepática é usada para sustentar as atividades do hepatócito.

Metabolismo Lipídico

O fígado desempenha papel central no metabolismo dos lipídios. Ele está envolvido na produção e degradação dos lipídios plasmáticos, como o colesterol, os triglicérides, os fosfolipídios e as lipoproteínas. O colesterol é sintetizado, secretado e degradado pelos hepatócitos. Os hepatócitos podem sintetizar os ácidos graxos quando os níveis de energia estão altos, e eles podem oxidar ácidos graxos como fonte de energia quando necessário.

Metabolismo dos Xenobióticos

Substâncias estranhas (xenobióticos), como muitos medicamentos, inseticidas e substâncias endógenas — tais como os esteroides que são lipofílicos, requerem conversão a formas hidrossolúveis para serem eliminadas do corpo. As enzimas do citocromo p450 do retículo endoplasmático liso dos hepatócitos servem como o melhor local para o metabolismo dessas substâncias no processo de preparação para sua excreção na bile ou na urina. Esse processo é discutido detalhadamente na seção sobre lesão hepática tóxica.

Síntese das Proteínas

A síntese da maioria das proteínas plasmáticas, principalmente dentro do retículo endoplasmático rugoso, é a principal função do fígado. As proteínas produzidas no fígado são aquelas do plasma, como a albumina; uma variedade de proteínas transportadoras; lipoproteínas; fatores de coagulação II, V e VII a XIII; proteínas da fibrinólise; algumas proteínas de fase aguda; e componentes do sistema complementar. O fígado é responsável pela síntese de aproximadamente 15% das proteínas do corpo.

O fígado é também o principal sítio de metabolismo da amônia. A amônia altamente tóxica é produzida por meio do catabolismo dos aminoácidos. A conversão metabólica de amônia em ureia, um componente muito menos tóxico, ocorre através do ciclo da ureia, que tem lugar quase exclusivamente no fígado. A ureia, em seguida, entra na circulação sistêmica (nitrogênio ureico no sangue) e é excretada na urina.

Função Imunológica

O fígado tem função imunológica importante. Ele está envolvido nas imunidades sistêmica, local e das mucosas. Os hepatócitos participam na resposta à inflamação sistêmica através da síntese e liberação de proteínas de fase aguda. Aproximadamente 10% das células no fígado pertencem ao sistema imunológico adaptativo (linfócitos T e B) ou o sistema imunológico inato (células de Kupffer, linfócitos *natural killer* e linfócitos *natural killer* T). Comparado com outros órgãos, o fígado é particularmente enriquecido com células do sistema imunológico inato, provavelmente um resultado do fato de que é o local onde antígenos estranhos do trato gastrointestinal primeiro encontram as defesas do sistema imunológico inato. O órgão contém, talvez, a maior coleção de fagócitos mononucleares e células *natural killer* (NK) do corpo na maioria das espécies. As células de Kupffer que cobrem os sinusoides fornecem a primeira linha de defesa contra agentes infecciosos, endotoxinas e material estranho absorvido pelos intestinos antes que eles tenham acesso à circulação sistêmica. A maior parte do material estranho transportado pelo sangue é depurada pelas células de Kupffer em todas as espécies domésticas, exceto nos membros da família Artiodátila (suínos, caprinos e bovinos), nos quais essa função é realizada pelos macrófagos intravasculares nos capilares dos alvéolos pulmonares. O fígado está envolvido, também, no transporte de plasmócitos e na recirculação da imunoglobulina A (IgA) secretora, a imunoglobulina primária das superfícies mucosas, para a árvore biliar e o intestino.

Resposta do fígado à agressão

Necrose e Apoptose

As células epiteliais do fígado, hepatócitos, e o epitélio biliar são os principais alvos da maioria das doenças hepáticas. A lesão subletal dos hepatócitos é caracterizada por edema celular (degeneração hidrópica ou balonização), esteatose ou atrofia. Em geral, as células que sofrem lesão subletal removem as organelas lesadas pela formação de autofagossomos. O material que não pode ser digerido é mais tarde retido como lipofuscina, o que explica por que após a lesão subletal esse pigmento pode frequentemente ser encontrado em células acometidas e fagócitos a elas

associados.

Por convenção, a morte celular foi dividida em dois processos distintos. São eles: a necrose, caracterizada por edema do citoplasma, destruição das organelas e rompimento da membrana plasmática; e a apoptose ou morte celular programada, caracterizada por um dos vários processos que envolvem as caspases que levam ao encolhimento celular e a uma membrana celular intacta. A necrose é deflagrada por lesão letal. As células necróticas exibem tipicamente cariorrexia e fragmentação do corpo celular. A necrose de coagulação resulta da desnaturação súbita dos hepatócitos e produz hepatócitos edemaciados com contorno citoplasmático eosinofílico preservado e cariorrexia ou cariólise. A necrose lítica caracteriza-se por perda de hepatócitos e afluência de eritrócitos no espaço vago ou condensação do suporte de tecido conjuntivo reticular (colágeno e outra matriz extracelular) do fígado que outrora sustentava os hepatócitos.

A apoptose clássica é desencadeada por uma interação entre o fator de necrose tumoral α (TNF-α) ou ligante Fas e receptores específicos na membrana celular, levando à ativação da caspase, embora outras vias, incluindo as que envolvem citocromo-c mitocondrial, foram identificadas. A apoptose é reconhecida pela formação de corpos acidófilos, que são estruturas circulares claramente eosinofílicas, homogêneas, que podem ser encontradas entre os hepatócitos no lúmen dos sinusoides ou nos macrófagos ou hepatócitos. Uma revisão detalhada da morte celular está além do objetivo desta seção, mas é apresentada no Capítulo 1. Entretanto, evidências recentes revelam que pode haver certa sobreposição entre necrose e apoptose, dependendo do tipo celular, e do tipo e dose do agente lesivo. Assim, tanto a necrose como a apoptose hepáticas podem ser produzidas pelo mesmo agente e ocorrerem no mesmo fígado.

Padrões de Degeneração Hepatocelular e Necrose

Embora o fígado esteja sujeito a uma grande variedade de diferentes lesões, a degeneração e/ou necrose celular daí resultante ocorre em um de três padrões morfológicos:

- Degeneração hepatocelular e/ou necrose aleatória
- Degeneração hepatocelular e/ou necrose zonal
- Degeneração hepatocelular e/ou necrose maciça

Degeneração Hepatocelular Aleatória

A degeneração e/ou necrose hepatocelular aleatória é caracterizada pela presença de necrose em células isoladas por todo o fígado ou de áreas multifocais de hepatócitos

necróticos. Essas áreas são distribuídas aleatoriamente por todo o fígado; não há localização previsível no lóbulo. Esse padrão é típico de muitos agentes infecciosos, incluindo vírus, bactérias e certos protozoários. As lesões podem ser grosseiramente óbvias como também discretas, pálidas; ou, menos frequentemente, na forma de focos vermelho escuros que são claramente delineados a partir do parênquima adjacente (Fig. 8-7, *A*). O tamanho de tais focos é variável, pois vai dos pequenos (<1 mm) até os de vários milímetros. Os hepatócitos em áreas afetadas ou são degenerados ou necrosados por causa dos efeitos lesivos dos agentes infecciosos e dependendo da fase do processo (Fig. 8-7, *B*).

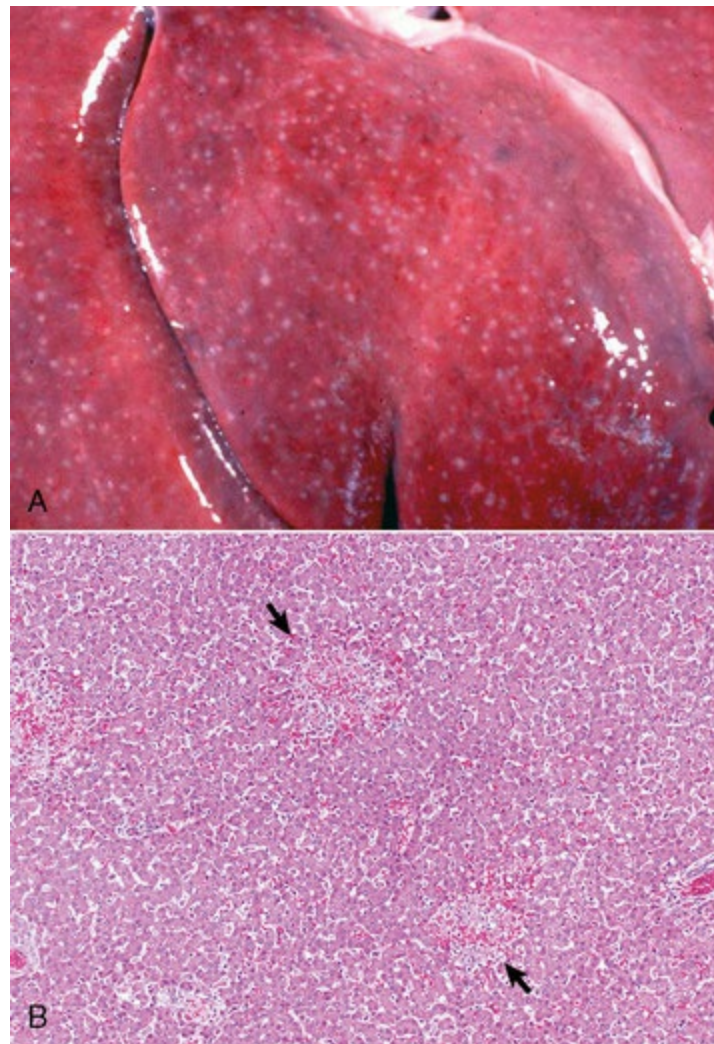



Fig. 8-7 Lesão hepatocelular aleatória no fígado.

A, Infecção por herpesvírus equino no potro. Focos aleatórios de necrose lítica induzida por vírus. **B,** Salmonelose, necrose e inflamação focais em suíno. O padrão aleatório de necrose e inflamação *(setas)* hepatocelular causado pela *Salmonella* spp. septicêmica pode também ser visto nos lóbulos hepáticos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Drs. J. King e L. Roth, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Degeneração e/ou Necrose Hepatocelular Zonal

A degeneração e/ou necrose hepatocelular zonal ou, como é chamada de forma mais simples, *alteração zonal*, afeta os hepatócitos em áreas definidas do lóbulo hepático. As zonas são: centrolobular (periacinar), mediozonal (entre as áreas centrolobular e periportal) ou periportal (centroacinar). A alteração zonal extensa no fígado, independentemente da localização no lóbulo, produz tipicamente fígado pálido e ligeiramente aumentado, com bordos arredondados, mais friável, e caracteristicamente apresenta acentuação do padrão lobular nas superfícies capsular e de corte do órgão (Fig. 8-8). Os hepatócitos degenerados incham e, quando a maioria dos hepatócitos em uma zona é afetada, aquela porção do lóbulo se torna pálida. Por outro lado, uma vez que os hepatócitos em uma determinada zona do lóbulo tenham sofrido necrose, isso resulta em dilatação e congestão dos sinusoides de forma que a zona afetada torna-se vermelha. Embora a alteração zonal produza tipicamente um padrão lobular proeminente, um exame microscópico geralmente é necessário para determinar o tipo de alteração zonal. As formas específicas de alteração zonal são descritas a seguir.

Fig. 8-8 Lesão hepatocelular zonal no fígado de equino.

A acentuação do padrão lobular normal é evidente na superfície capsular do fígado. Essa não é uma alteração isolada, já que pode estar associada à degeneração e/ou necrose hepatocelular zonal (independentemente da localização lobular), à congestão passiva ou à infiltração celular difusa das áreas portais e periportais (frequentemente refletindo o envolvimento hepático das neoplasias hematopoiéticas, como os linfomas e os distúrbios mieloproliferativos).

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Degeneração e necrose centrolobulares

A degeneração e a necrose centrolobulares dos hepatócitos são muito comuns (Fig. 8-9), uma vez que essa porção do lóbulo recebe o sangue menos oxigenado — sendo, portanto, suscetível à hipóxia — e tem a maior atividade enzimática (oxidases de função mista) capaz de ativar compostos em formas tóxicas. A necrose centrolobular pode resultar de uma anemia grave e aguda ou insuficiência cardíaca direita. De modo semelhante, a congestão passiva do fígado resulta em hipóxia, como resultado de estase do sangue, e produz atrofia dos hepatócitos centrolobulares.

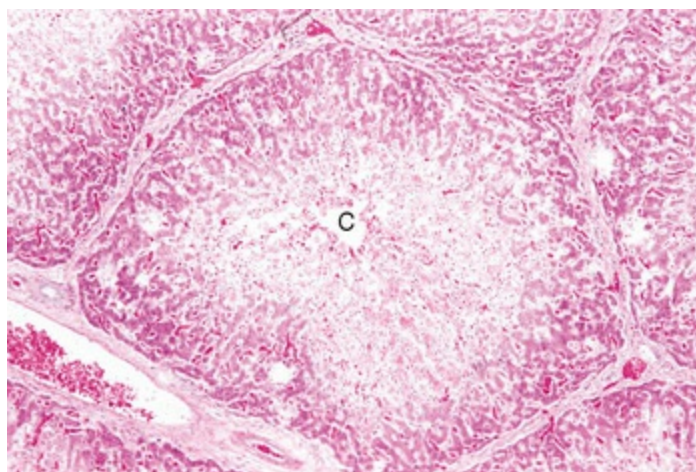



Fig. 8-9 Necrose centrolobular e lesão hepatocelular zonal em fígado de suíno.

A necrose centrolobular (periacinar ou zona 3) é caracterizada por uma zona circunferencial de necrose hepatocelular circundando a vênula hepática terminal (veia central *[C])*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Degeneração celular paracentral (periacinar)

A degeneração celular paracentral envolve uma cunha ao redor da veia central porque somente a periferia de um ácino está afetada, refletindo tipicamente a ação de uma toxina de ação direta que requer bioativação (Fig. 8-10), ou de uma anemia aguda ou grave. Como vários ácinos beiram com uma única veia central (vênula hepática terminal), as alterações induzidas pela hipóxia podem não estar presentes igualmente em todos os ácinos e, portanto, os hepatócitos na periferia de um ácino podem sofrer alterações mais graves do que aqueles em ácinos adjacentes.

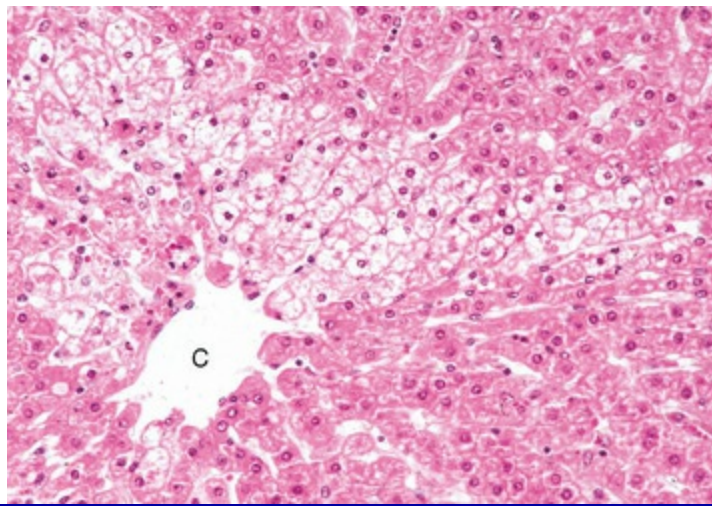



Fig. 8-10 Degeneração e necrose paracentrais, e lesão hepatocelular zonal em fígado de bovino.

Em vez de um padrão de necrose circunferencial completa, encontra-se lesada uma área em formato de cunha contendo hepatócitos. Nesse caso, a lesão paracentral consiste em hepatócitos necróticos à esquerda e outros hepatócitos com degeneração hidrópica. Essa cunha é o ápice do ácino hepático em forma de diamante (zona 3) e reflete a divisão do lóbulo baseada no fluxo de sangue de cada um dos tratos portais que circundam o lóbulo. Essa alteração pode ser vista como uma manifestação inicial de hipóxia hepática em animais com anemia ou insuficiência cardíaca direita e precede a necrose centrolobular. *C,* Veia central. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Degeneração e necrose mediozonais

A degeneração e a necrose mediozonais são lesões incomuns em animais domésticos, mas têm sido relatadas em suínos e equinos com aflatoxicose, e em felinos expostos ao hexaclorofeno (Fig. 8-11).

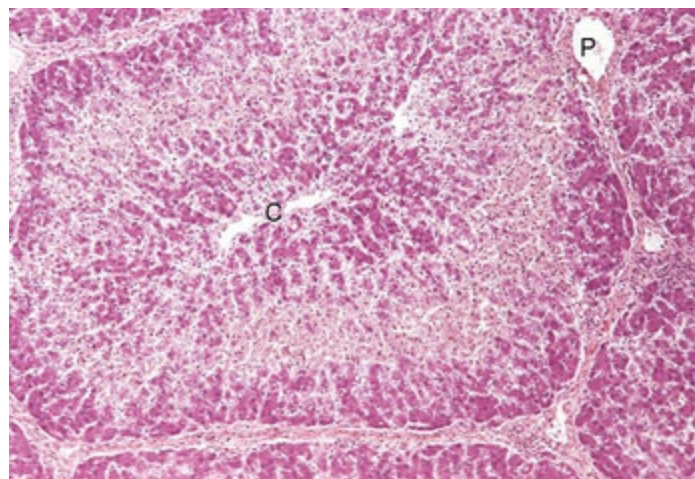



Fig. 8-11 Necrose mediozonal e lesão hepatocelular zonal em fígado de equino.

A necrose mediozonal é o padrão menos comum de lesão hepática. Os hepatócitos na parte média do lóbulo (zona 2) são acometidos e os hepatócitos em outras regiões são poupados. *C,*Veia central; *P,* veia portal. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Degeneração e necrose periportais

A degeneração e a necrose periportais são também incomuns, mas podem ocorrer após exposição a toxinas, como o fósforo, que não requerem metabolismo por oxidases de função mista (mais ativas nos hepatócitos centrolobulares) para causar lesão (Fig. 8-12). Alguns desses compostos podem ser metabolizados em intermediários lesados pelas enzimas citoplasmáticas encontradas nos hepatócitos periportais. Alternativamente, algumas dessas toxinas podem não exigir metabolismo algum e produzem lesão nos primeiros hepatócitos que encontram à medida que fluem das áreas portais.

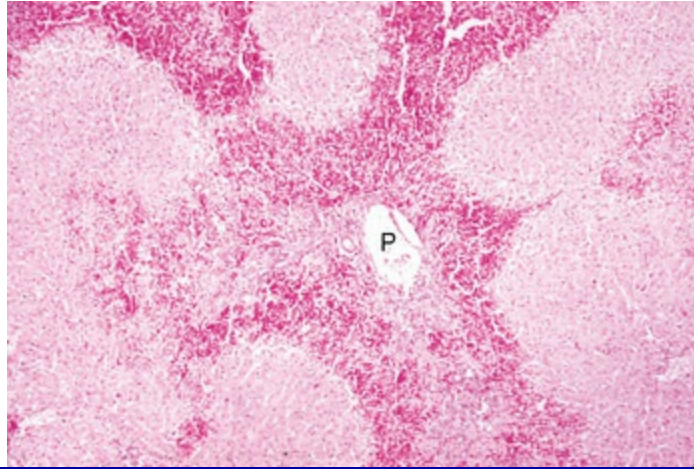



Fig. 8-12 Necrose periportal e lesão hepatocelular zonal em fígado de equino.

A necrose periportal (ou zona 1) é um padrão incomum de lesão hepatocelular. Os hepatócitos que circundam os tratos portais *(P)* são atingidos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Necrose em ponte

A necrose em ponte é o resultado da confluência das áreas de necrose. As pontes podem ligar as áreas centrolobulares (ponte central) ou áreas centrolobulares às áreas periportais (Fig. 8-13).

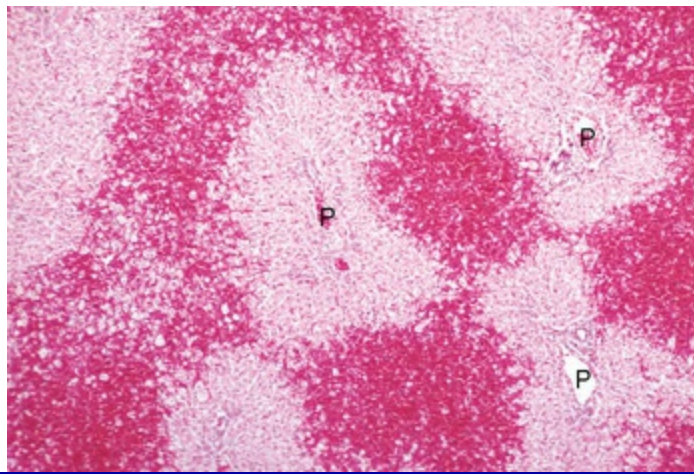



Fig. 8-13 Necrose em ponte e lesão hepatocelular zonal no fígado.

A necrose em ponte refere-se a um padrão caracterizado pela conexão de áreas de necrose entre lóbulos diferentes. Três modelos de necrose em ponte são reconhecidos: central a central, como visto aqui; portal a portal; e central a portal. *P,* Área portal. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Necrose Maciça

A necrose maciça não é necessariamente, como o nome pode sugerir, necrose de todo o fígado, mas na verdade o termo descreve a necrose de um lobo hepático inteiro ou de lóbulos contíguos (Fig. 8-14, *A*). Todos os hepatócitos dos lóbulos afetados são necróticos. A aparência macroscópica do fígado varia com a maturidade da lesão. Se, nos casos agudos, a maior parte do parênquima for afetada, o fígado pode inicialmente estar discretamente aumentado de tamanho com a superfície externa lisa e o parênquima escuro em razão da congestão extensa. Em um primeiro momento, os hepatócitos necróticos sofrem lise e o estroma residual torna-se condensado. A regeneração não ocorre porque virtualmente todos os hepatócitos no lóbulo estão afetados. Microscopicamente, as áreas afetadas consistem em espaços preenchidos por sangue com estroma de tecido conjuntivo desprovido de hepatócitos (Fig. 8-14, *B*). Posteriormente, no curso do processo, as células estreladas ou outras células produtoras de matriz extracelular das áreas portal e centrolobular, que podem sobreviver ou migrar para o local da lesão, contribuem com novo colágeno (em particular, colágeno I). O resultado final é o colapso do lóbulo e a reposição do parênquima hepático perdido por uma cicatriz que consiste em estroma condensado constituído por quantidades e tipos variáveis de colágeno. Macroscopicamente, o fígado pode ser menor que o normal e apresentar a cápsula enrugada. O envolvimento parcial do fígado caracteriza-se por áreas deprimidas de necrose do parênquima e congestão vascular espalhadas por todo o órgão.

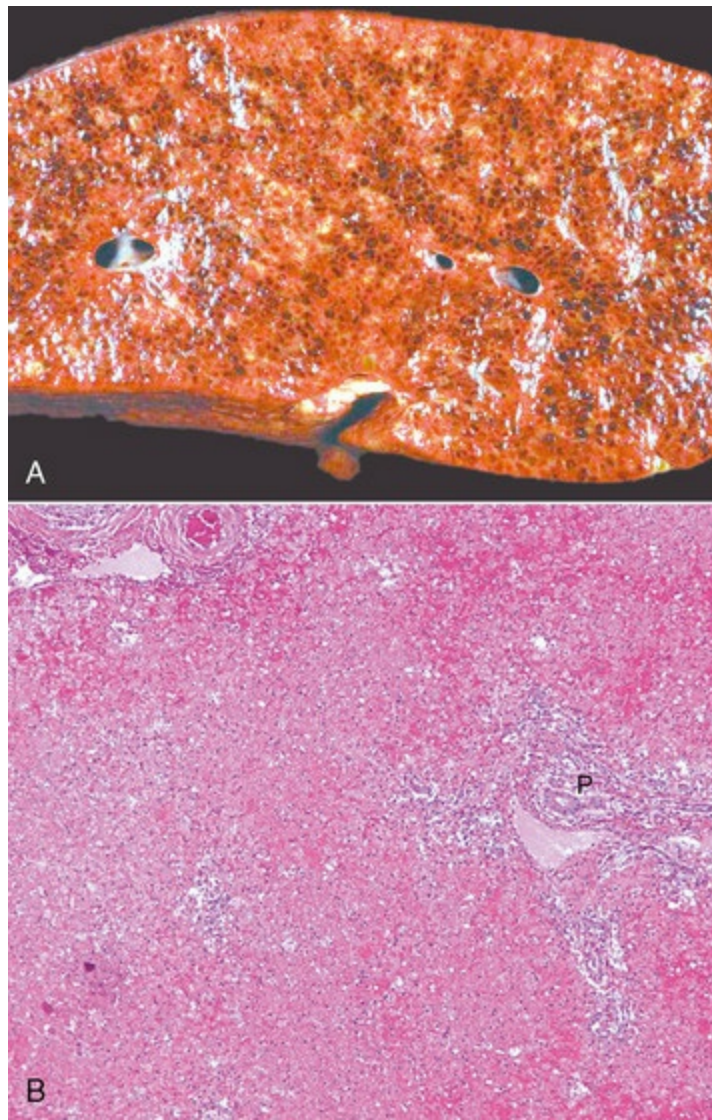



Fig. 8-14 Necrose maciça no fígado.

A, Suíno, superfície de corte A necrose maciça refere-se a um padrão de necrose que envolve um lóbulo hepático inteiro, como visto aqui. **B,** Canino. Todos os hepatócitos no lóbulo sofreram necrose. *P,* Área portal. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. D. Cho, College of Veterinary Medicine, Louisiana State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Distúrbios do Fluxo Biliar e Icterícia

A lesão hepática manifestada frequentemente pelo aumento na concentração sanguínea de bilirrubina conjugada ou não conjugada é chamada de *hiperbilirrubinemia.* Altas concentrações de bilirrubina (aproximadamente >2 mg/dL) podem produzir icterícia, uma coloração amarelada dos tecidos que é especialmente evidente em tecidos ricos em elastina, como a aorta e a esclera (Fig. 8-15). Como essa concentração se encontra dentro dos limites de referência para os equinos, os animais dessa espécie podem não estar ictéricos nesse nível. Entretanto, em outras espécies, a hiperbilirrubinemia pode ocorrer quando a concentração excede 0,5 mg/dL (cão) e,

portanto, o paciente é hiperbilirrubinêmico mas a icterícia não será detectada até que a concentração exceda 2 mg/dL. O acúmulo máximo de bilirrubina nos tecidos ocorre em aproximadamente 2 dias e explica por que alguns animais com insuficiência hepática aguda apresentam apenas discreta icterícia.

Fig. 8-15 Icterícia em canino.

Icterícia é um termo que se refere à coloração amarela dos tecidos conferida pela bilirrubina; nesse caso, evidente na gordura e na serosa.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

As causas da hiperbilirrubinemia são as seguintes:

1. Superprodução de bilirrubina como consequência da hemólise, particularmente hemólise intravascular grave, o que sobrecarrega a capacidade do fígado de remover a bilirrubina do plasma e de secretar bilirrubina conjugada na bile. A destruição dos glóbulos vermelhos lesados por meio de hemólise extravascular também pode aumentar a carga de bilirrubina apresentada ao fígado. A hipóxia secundária à anemia pode, também, desempenhar um papel nesse processo. Uma diminuição na captação, na conjugação ou na secreção de bilirrubina pelos hepatócitos ocorre como consequência da doença hepática grave difusa, seja aguda ou crônica.
2. Excreção reduzida de bile (colestase). A colestase é definida como um defeito nos mecanismos secretores da bile, o que leva a um acúmulo no sangue de substâncias normalmente excretadas para a bile. A colestase ocorre como consequência de obstrução dos ductos biliares (colestase extra-hepática) ou de diminuição do fluxo da bile dentro dos canalículos (colestase intra-hepática).

Obviamente, a disfunção hepática não é a única causa de hiperbilirrubinemia e icterícia. De fato, a icterícia em ruminantes é, em geral, uma consequência da

hemólise intravascular grave e, menos frequentemente, uma sequela de lesão hepática. Os equinos geralmente manifestam icterícia com disfunção hepática aguda, mas a icterícia pode ocorrer ou não em equinos com doença hepática crônica. O interessante é que a "icterícia fisiológica" é também comum no cavalo, já que animais privados de alimento por vários dias podem tornar-se ictéricos em função da diminuição da captação de bilirrubina do plasma pelos hepatócitos. A icterícia em carnívoros ocorre como consequência de hemólise ou disfunção hepática. Anormalidades metabólicas hereditárias também podem levar a concentrações anormais de bilirrubina sérica. Em certas mutações das ovelhas Southdown, a bile é captada ineficazmente da circulação e uma bilirrubinemia não conjugada persistente se desenvolve, embora a icterícia seja raramente aparente porque há excreção suficiente, a despeito da mutação. Ovelhas Corriedale podem ter uma mutação que leva à excreção deficiente de bilirrubina conjugada. Os animais acometidos apresentam concentração de bilirrubina plasmática persistentemente elevada, mas a icterícia não é aparente. Outros compostos que são normalmente excretados através de conjugação também se acumulam no fígado dos ovinos afetados. Os fígados são escuros e manchados por causa do acúmulo de metabólitos da catecolamina polimerizada nos lisossomos. Histologicamente, esses resíduos lembram a lipofuscina.

A colestase pode ser dividida em dois tipos: intra e extra-hepática. A colestase intra-hepática pode resultar de (1) uma lesão hepática de grande espectro que afeta a habilidade dos hepatócitos em metabolizar e excretar bile; de (2) uma hemólise, a qual produz grande quantidade de bilirrubina para excreção e diminui o estoque de oxigênio para o metabolismo do hepatócito; ou de (3) anormalidades hereditárias na síntese da bile que inibem a excreção da substância. A colestase extra-hepática é produzida pela obstrução dos ductos biliares extra- hepáticos. Isso pode ocorrer por obstrução intraluminal (cálculos ou, possivelmente, parasitas) ou por meios extraluminais, incluindo neoplasia ou inflamação adjacente, que frequentemente envolvem o pâncreas. A colestase, se suficientemente grave, pode produzir uma coloração marrom-esverdeada no fígado (Fig. 8-16, *A*).

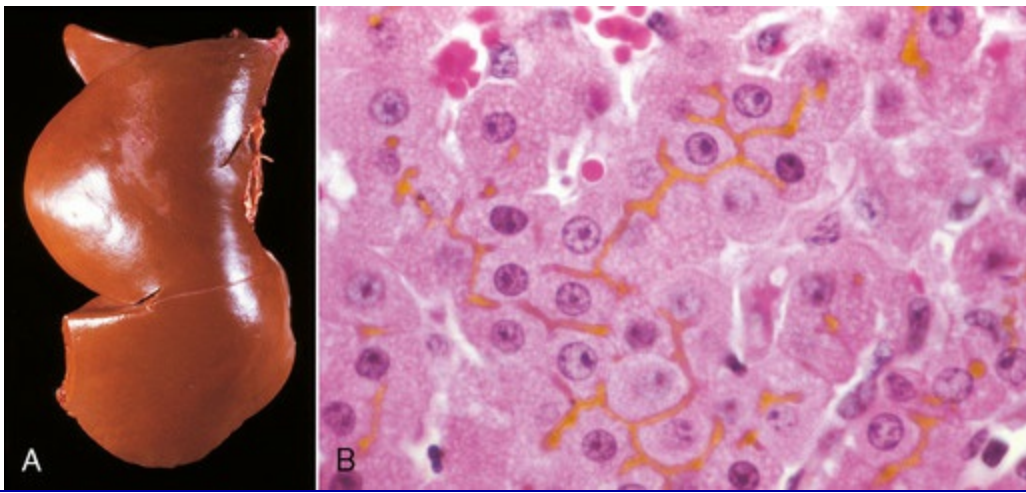



Fig. 8-16 Retenção de bilirrubina hepática e icterícia no fígado.

A, Felino. O fígado está marcadamente amarelado pela bilirrubina retida. **B,** Bilirrubina canalicular e anemia hemolítica aguda em bezerro. A hemólise aguda causada por babesiose levou a acentuado aumento na produção de bilirrubina e distensão dos canalículos, demonstrando claramente a localização dos canalículos entre os hepatócitos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Histologicamente, a colestase intra-hepática aguda caracteriza- se pela formação de *plugs* biliares nos canalículos (Fig. 8-16, *B*). Conforme a colestase intra-hepática torna-se crônica, a bile que foi liberada dos hepatócitos é captada pelas células de Kupffer e pode ser detectada nos seus citoplasmas.

A obstrução extra-hepática aguda caracteriza-se por edema das áreas portais, infiltrado celular inflamatório neutrofílico moderado e reação proliferativa do epitélio dos ductos biliares. Na obstrução biliar extra-hepática crônica, as áreas portais estão aumentadas pela deposição de fibrose e há fibrose circunferencial laminar proeminente dos ductos biliares (Fig. 8-17) A hiperplasia biliar, caracterizada pela proliferação de ductos biliares de pequeno calibre, é muitas vezes proeminente. Macrófagos pigmentados contendo bile e infiltrados inflamatórios mistos também estão presentes. Em casos graves, pode desenvolver-se fibrose em ponte ligando tratos portais.

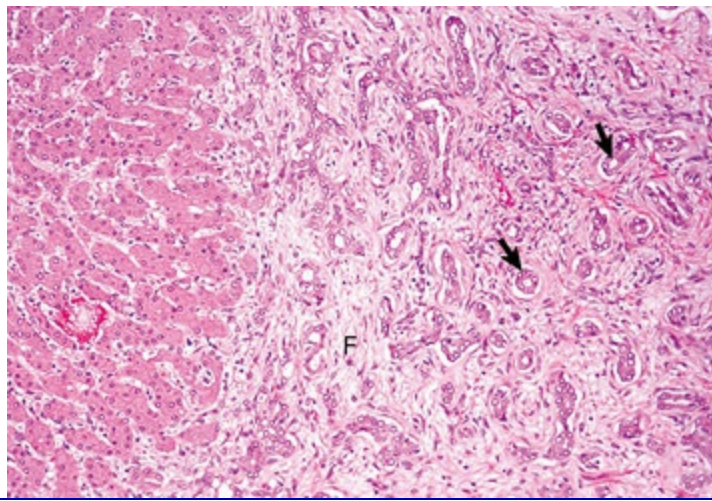



Fig. 8-17 Colestase extra-hepática crônica e colelitíase no fígado de um equino.

Há reduplicação dos ductos biliares *(setas)* e fibrose extensa *(F)* por todo o trato portal (fibrose biliar) como consequência de prolongada estase e subsequente escoamento da bile. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

A obstrução biliar completa leva à má digestão de gorduras e à característica evacuação com coloração de argila, chamada de *fezes acólicas*, em consequência da perda do pigmento escuro normal, a estercobilina, o pigmento derivado da bilirrubina produzido pelo metabolismo bacteriano (Fig. 8-18)

Fig. 8-18 Obstrução biliar intra-hepática em intestino canino.

Nos casos de obstrução biliar completa, a bile não é capaz de alcançar o intestino e, como resultado, as fezes perdem sua característica de cor escura conferida pelos pigmentos biliares.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Regeneração

Um aspecto característico do fígado é a habilidade de regenerar, de forma rápida e eficiente, a massa hepática perdida. Experimentalmente, até dois terços do fígado podem ser excisados de um animal saudável sem que ocorram sinais de disfunção hepática, e o fígado é rapidamente regenerado. Além da replicação de hepatócitos, há uma onda de replicação no epitélio, no endotélio e na camada de células sinusoidais

do ducto biliar que é coordenada com a replicação de hepatócitos.

A regeneração geralmente ocorre pela replicação dos hepatócitos maduros. Na maioria das vezes, isso leva a um aumento no tamanho dos lóbulos existentes; entretanto, dados recentes sugerem que pode ocorrer a formação de novos lóbulos através da subdivisão dos lóbulos existentes. Após a remoção somente dos lobos hepáticos, os lobos remanescentes permanecem, e não ocorre nenhuma formação de novos lobos.

A necrose celular individual leva à proliferação local pela regeneração dos hepatócitos adjacentes. Os focos dispersos de hepatócitos necróticos são rapidamente substituídos graças à divisão celular dos hepatócitos adjacentes. A necrose na área centrolobular do lóbulo leva a uma onda de proliferação de hepatócitos nas áreas remanescentes do lóbulo, particularmente de hepatócitos periportais. Em algumas circunstâncias, como necrose de quase todos os hepatócitos ou exposição a certas toxinas químicas que inibem a replicação de hepatócitos maduros, a substituição dos hepatócitos perdidos por causa de necrose ocorre através da proliferação de células-tronco dos próprios hepatócitos ou de células ovais. Esse processo é mais frequentemente observado em manipulações experimentais de roedores de laboratório, mas provavelmente também se manifesta em casos de ocorrência natural de hepatotoxicidade. Essas células residem no tecido conjuntivo dos tratos portais e têm a habilidade de se diferenciar em hepatócito ou epitélio do ducto biliar. Histologicamente, elas são identificadas como pequenas células basofílicas de formato oval. Elas não estão aparentes na maioria das circunstâncias de regeneração hepática, mas podem ser abundantes em estudos experimentais de regeneração hepática.

O corpo planeja cuidadosamente a regeneração hepática para substituir a massa perdida de hepatócitos ao longo dos ductos biliares e vasos sem produzir parênquima hepático em excesso. Uma variedade de fatores de crescimento, incluindo o fator transformador de crescimento α (TGF-α) e o fator de crescimento do hepatócito (HGF), estimula a replicação de hepatócitos. Uma vez que a massa hepática normal foi estabelecida, os macrófagos liberam TGF-β, que, em conjunto com outros fatores menos bem caracterizados, interrompe a proliferação celular parenquimatosa hepática.

Um único episódio de necrose hepática extensa é geralmente seguido por regeneração parenquimatosa sem cicatriz, desde que a estrutura da matriz extracelular normal (reticulina) da parte afetada permaneça intacta e não entre em colapso. Entretanto, uma lesão repetitiva ou necrose maciça pode alterar a arquitetura lobular normal, e pode haver colapso do parênquima após a remoção dos hepatócitos mortos e/ou colapso do estroma com o reparo por meio da síntese de

colágeno (cicatrização pós-necrótica) (Fig. 8-19). Mesmo quando a necrose dos hepatócitos é contínua, o fígado tenta regenerar sua massa funcional. Todavia, o esforço regenerativo prolongado com dano à estrutura da matriz extracelular normal do fígado resulta, com frequência, em proliferações nodulares do parênquima que distorcem a arquitetura do órgão. Embora os nódulos regenerativos possam reconstituir uma quantidade proporcionalmente grande de massa hepática, raramente obtém-se o funcionamento adequado. O fluxo de sangue para dentro dos nódulos regenerativos e o fluxo da bile para fora dos nódulos são anormais e, como resultado, a função hepática pode não ser restabelecida. À medida que os nódulos se desenvolvem, os vasos do trato portal e as veias centrais desenvolvem comunicações com os septos fibrosos entre os nódulos, as quais originam derivações vasculares entre a veia porta e a veia central que se desviam dos hepatócitos no interior dos nódulos.

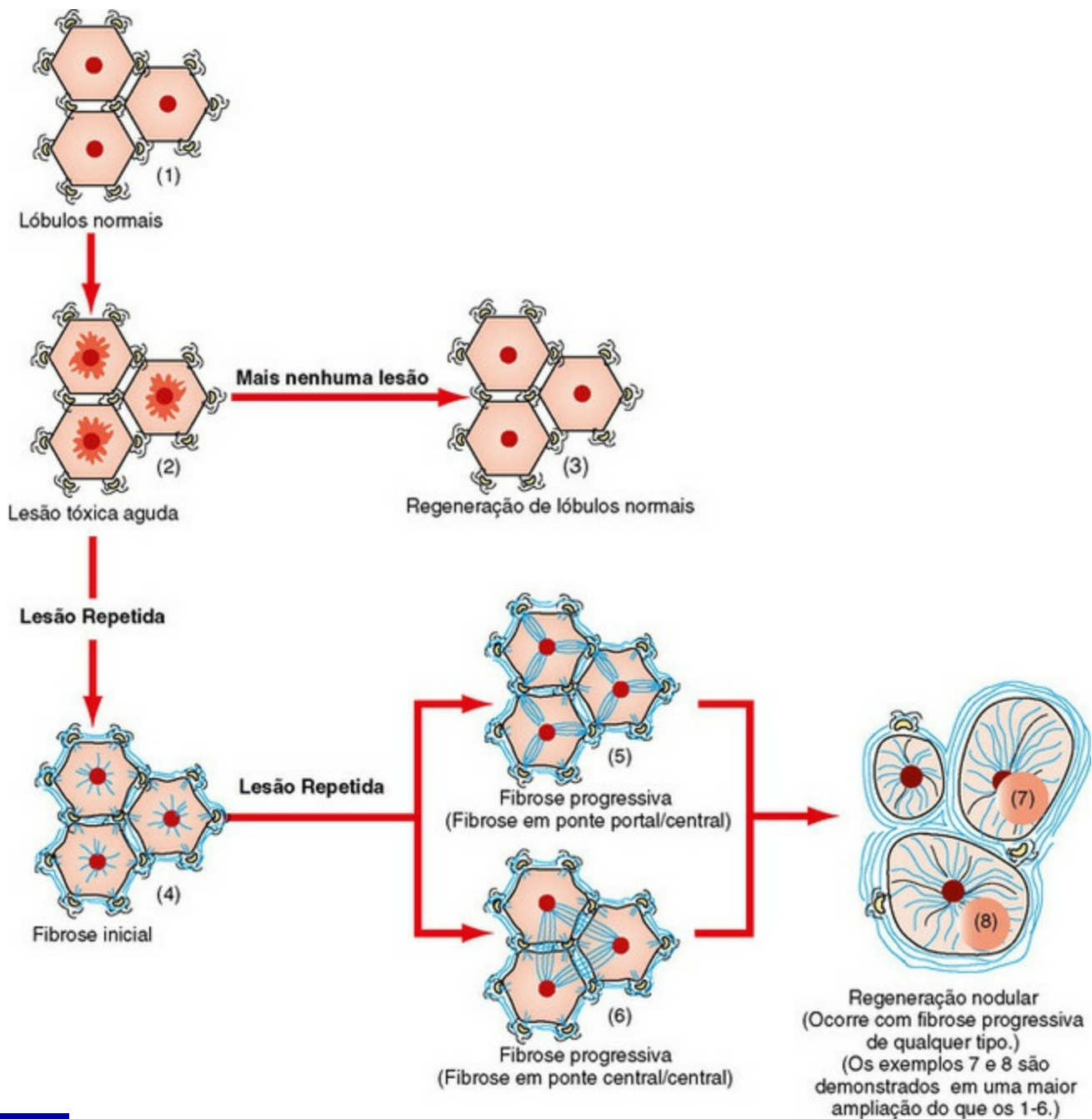



Fig. 8-19 Diagrama esquemático dos efeitos da lesão hepática no desenvolvimento de fibrose.

A lesão centrolobular hepática aguda *(2)* que ocorre somente uma vez usualmente se resolve, e a arquitetura hepática normal retorna *(1, 3)*. Repetidos episódios de agressão ou agressão grave podem iniciar a fibrose hepática *(4)*. Nos estágios iniciais, a fibrose pode ser reversível; mas, conforme ela progride, atinge um ponto no qual a reparação não é provável. A fibrose frequentemente inicia-se como finos ramos de deposição de colágeno entre as áreas portais ou áreas centrais, ou dissecando o parênquima hepático *(5, 6)*. Com o tempo, quantidades maiores de colágeno e outras moléculas de matriz extracelular são incorporadas e a arquitetura lobular torna-se progressivamente distorcida. No fígado em estágio terminal, a regeneração nodular *(7, 8)* e a fibrose circunferencial extensa são típicas. Os nódulos regenerativos mostrados aqui *(7, 8)* são de um estágio inicial de regeneração. Como mostrado na Figura 8-21,eles irão regenerar para formar nódulos que comumente excederão o tamanho dos lóbulos hepáticos normais. Esses nódulos frequentemente comprimirão *(7)* a(s) veia(s) central(is) dos lóbulos hepáticos no interior e adjacentes àqueles dos quais eles se originaram.

Fibrose

A fibrose é uma das manifestações mais comuns da lesão hepática crônica. O padrão de fibrose é frequentemente um indicador útil do tipo de dano que produz a lesão. A importância da fibrose depende de seu efeito sobre a função hepática e de sua reversibilidade. Apesar da considerável capacidade regenerativa do fígado, a fibrose hepática, quando suficientemente grave, pode ser letal.

No fígado normal, os colágenos fibrilares I e III estão confinados preliminarmente no tecido conjuntivo dos tratos portais e imediatamente ao redor da vênula hepática terminal (veia central). O colágeno IV é o tipo mais abundante de colágeno na estrutura de reticulina dos sinusoides, mas está presente em apenas pequena quantidade. Um suporte delicado de colágeno e de outros componentes da matriz extracelular — os quais são produzidos pelas células estreladas, pelas células endoteliais e pelos hepatócitos — constitui a estrutura normal do sinusoide. Esse estroma no espaço de Disse sustenta as células endoteliais mantendo sua relação com os hepatócitos.

A fibrose hepática é um aumento total da matriz extracelular no interior do fígado. No fígado fibrótico, há aumento na quantidade de matriz extracelular e alteração nos tipos de colágeno e em seu sítio de deposição. Um fígado gravemente fibrótico pode conter até seis vezes mais colágeno e proteoglicanos que o fígado normal. A fibrose hepática caracteriza-se por aumento dos colágenos fibrilares tipos I e III, e do colágeno não fibrilar XVIII no espaço de Disse, nas áreas portais e na área que circunda as veias centrais. Além do aumento do colágeno, há também aumento equivalente em componentes da matriz extracelular, proteoglicanos, fibronectina e ácido hialurônico.

As células estreladas (células de Ito e lipócitos) desempenham um papel central na fibrose hepática, embora deva ser notado que há células miofibroblásticas com capacidades similares encontradas no tecido conjuntivo das áreas portais e das áreas que circundam a veia central. No fígado normal, as células estreladas ocupam o espaço de Disse (uma posição subendotelial no sinusoide), e ficam abrigadas entre os hepatócitos. Elas são caracterizadas pela presença em seu citoplasma de grandes vacúolos contendo lipídios (consulte a Figura Web 8-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os vacúolos são os locais primários de depósito dos ésteres de retinila, incluindo a vitamina A. As células estreladas estão instaladas no espaço de Disse, ao redor da circunferência do endotélio dos sinusoides, e têm sido comparadas com os pericitos em outros órgãos, como as células mesangiais do glomérulo renal. Mostrou-se que as células estreladas hepáticas desempenham um papel no controle do diâmetro dos sinusoides e, consequentemente, no fluxo de sangue através deles.

Quando o fígado sofre uma agressão, essas células passam por uma

transformação fenotípica progressiva, ou seja, da típica célula armazenadora de lipídios para uma célula com aparência miofibroblástica (Fig. 8-20). Quando ativadas, elas expressam actina de músculo liso e desmina, marcadores geralmente encontrados em células musculares. Uma vez que estas células têm mudado para o fenótipo miofibroblástico, elas iniciam a síntese de colágenos tipo I, III e IV. Elas também produzem outros componentes da MEC, incluindo laminina e proteoglicanos sulfato de condroitina. Os hepatócitos sintetizam pouca ou nenhuma proteína de matriz, e a grande quantidade de proteína de matriz é derivada das células estreladas hepáticas. O tipo de agressão hepática não parece ser importante na gênese da fibrose hepática. Tanto a agressão química quanto a obstrução biliar e a sobrecarga de ferro produzem padrões semelhantes de ativação das células estreladas hepáticas.

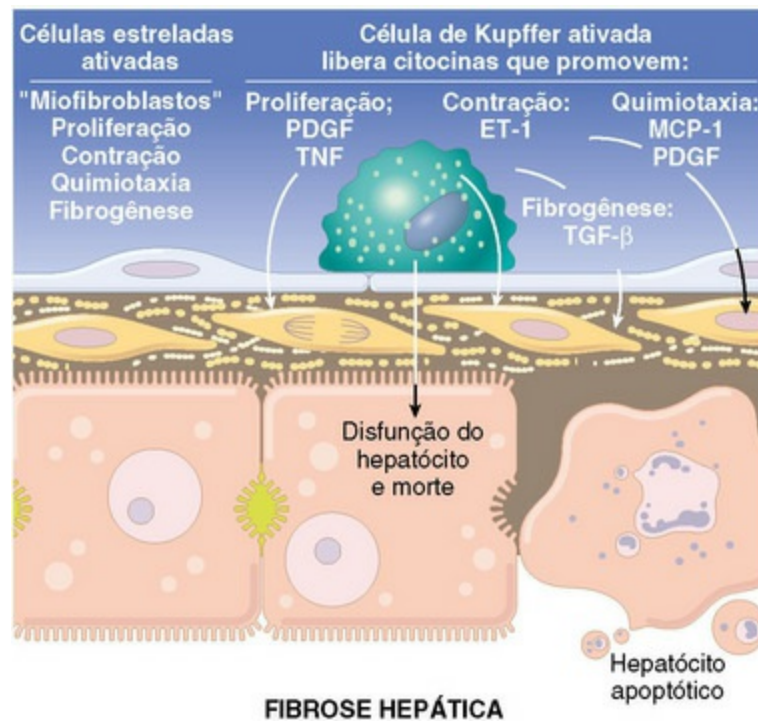



Fig. 8-20 Diagrama esquemático de sinusoide hepático fibrótico.

A fibrose sinusoidal reduz drasticamente o contato entre o plasma e os hepatócitos. As células endoteliais sinusoidais perderam suas fenestrações. O espaço de Disse contém fibras de colágeno tipo I abundantes que foram sintetizadas por células estreladas hepáticas ativadas. Essas células eliminaram os vacúolos de lipídios e assumiram morfologia miofibroblástica com extensões celulares que frequentemente circundam as células endoteliais (não mostrado aqui). As microvilosidades dos hepatócitos foram perdidas ao longo do sinusoide, como mostrado no hepatócito apoptótico, e essa perda começa com o início de disfunção e degeneração do hepatócito. *ET-1,* Endotelina-1; *MCP-1,* proteína quimiotática de macrófagos 1; *PDGF,* fator de crescimento derivado das plaquetas; *TGF-α* fator de crescimento transformador α; *TNF,* fator de necrose tumoral.

(Esquema baseado nos conceitos apresentados em Friedman SL: J Biol Chem 275:2247-2250, 2000; e Crawford JM: Curr Op Gastroenterol 13:175-185, 1997.)

O local onde o colágeno é depositado no fígado tem importante impacto na

função hepática. A fibrose perissinusoidal pode ter um efeito grave sobre a função hepática. Além de colágeno e depósitos da MEC, há uma perda de lacunas nas células endoteliais e uma perda de microvilosidades na superfície luminal dos hepatócitos. Essas alterações são chamadas de *capilarização dos sinusoides* porque as alterações nos sinusoides resultam em uma estrutura vascular que lembra mais um capilar do que um sinusoide. O efeito funcional dessa alteração microanatômica é profundo. A habilidade do fígado em desempenhar suas funções sintéticas, catabólicas e excretórias é comprometida gravemente pela exposição reduzida dos hepatócitos no plasma.

No lóbulo hepático, o sítio da fibrose pode ser indicativo do tipo de lesão. A agressão tóxica crônica produz, com frequência, fibrose centrolobular (periacinar). Essa região é afetada porque os hepatócitos centrolobulares são os sítios de metabolismo da maioria dos fármacos. A insuficiência cardíaca direita de longa duração também pode causar fibrose nesse local. A fibrose periportal (centroacinar) pode resultar de condições inflamatórias crônicas ou de um pequeno grupo de toxinas que afetam os hepatócitos periportais porque elas não requerem o metabolismo pelas enzimas do citocromo p450 para produzir um metabólito prejudicial. A fibrose pode limitar-se a lóbulos individuais, mas nas lesões mais graves as áreas de fibrose podem ser mais extensas. A fibrose em ponte, que é semelhante à necrose em ponte, implica uma fibrose que se estende de um trato portal a outro ou de tratos portais a veias centrais. É mais provável que a fibrose em ponte prejudique mais a função hepática do que as formas focais de fibrose hepática; entretanto, todas as formas de fibrose hepática, se suficientemente graves, levam a um funcionamento prejudicado do órgão. Contudo, em função da enorme capacidade reserva do fígado, a fibrose é em geral bastante extensa antes que haja sinais clínicos de disfunção hepática.

Um evento isolado de necrose hepatocelular difusa é algumas vezes seguido, não da resposta regenerativa usual, mas de fibrose e condensação do estroma do tecido conjuntivo preexistente, que resulta na formação de faixas de tecido conjuntivo denso. Esse processo é chamado de *cicatrização pós-necrótica.*

Outros padrões de fibrose hepática podem ocorrer, incluindo a fibrose biliar (centrada nos ductos biliares nas tríades portais), a fibrose hepática focal ou multifocal (espalhada aleatoriamente por todo o parênquima hepático) — a qual é produzida, por exemplo, por larvas migratórias de nematoides — e a fibrose hepática difusa (afeta todas as regiões do lóbulo e está presente por todo o fígado). A fibrose difusa com formação de nódulos regenerativos é, por definição, cirrose. Diferentes agressões ao fígado podem produzir diferentes padrões de fibrose; mas, quando ela é grave (estágio terminal de doença hepática), geralmente é impossível determinar a causa ou o padrão inicial da fibrose.

Os miofibroblastos hepáticos são as principais células envolvidas no mecanismo de fibrogênese e constituem um grupo celular heterogêneo, o qual apresenta expressão de α-actina de músculo liso (α-SMA) e grande capacidade proliferativa, pró-fibrogênica, pró-inflamatória e pró-angiogênica. Normalmente, estas células são derivadas de outras através de mecanismos de ativação e transdiferenciação, como ocorre com as células estreladas hepáticas e os fibroblastos portais. No entanto, as evidências sugerem que os miofibroblastos também podem ser originados a partir de células-tronco mesenquimais ou fibrócitos circulantes derivados da medula óssea ou pela transição epitelial-mesenquimal (EMT) dos hepatócitos e colangiócitos.

No fígado normal, as HSC correspondem a 1,4% do volume total do fígado ou cerca de 15% do número total de células hepáticas, e estão presentes na proporção de 1:20 em relação aos hepatócitos. Após um dano hepático, células inflamatórias são mobilizadas e direcionadas para a área afetada, formando um infiltrado composto por linfócitos, neutrófilos, plaquetas e monócitos, incluindo as células de Kupffer. Na fase inicial da lesão, as células de Kupffer são importantes para a sinalização da perda dos vacúolos lipídicos e consequente ativação das HSCs e, juntamente com as plaquetas, estimulam sua proliferação através da secreção dos fatores de crescimento TGF-α, EGF e PDGF. A ativação das células estreladas é marcada pela expressão de α-SMA, pelo aumento na migração, pela contratilidade e proliferação celulares, pela produção de citocinas capazes de recrutar células inflamatórias e outras HSCs e, principalmente, pela capacidade pró-fibrogênica. O comportamento das HSCs pode ser dividido em três estágios didáticos: iniciação, onde ocorrem as mudanças iniciais na expressão gênica e fenótipo celular; perpetuação, correspondente à manutenção do fenótipo ativado e ao estabelecimento da fibrose; e resolução, onde ocorre indução da apoptose ou reversão do fenótipo de miofibroblastos.

Diversas evidências demonstram que a fibrose hepática pode ser revertida em modelos experimentais e em algumas doenças humanas. Apesar de não ser um conceito exatamente novo, estas evidências geraram o novo paradigma de que a matriz extracelular não é uma estrutura estática e imutável, alavancando uma série de estudos sobre os principais mecanismos envolvidos na manutenção e remoção da MEC no tecido hepático. No fígado normal, a homeostasia da matriz extracelular é mantida por um preciso e permanente sistema de renovação de seus componentes. Basicamente, os elementos-chave na regulação deste processo são as metaloproteinases (MMPs) e seus inibidores teciduais (TIMPs). Nas doenças hepáticas crônicas, as células estreladas ativadas em miofibroblastos são as principais produtoras dos componentes da MEC, assim como das enzimas e proteínas reguladoras.

Hiperplasia Biliar

A hiperplasia biliar, que é a proliferação de novos ductos biliares em áreas portais e regiões periportais, pode ser uma resposta relativamente não específica a uma variedade de agressões ao fígado. O mecanismo responsável por essa proliferação não é conhecido. Em lesão hepática grave, a proliferação de células progenitoras

bipotenciais com a capacidade de diferenciar-se em hepatócitos ou epitélio das vias biliares pode formar ductos de pequeno calibre e túbulos em uma resposta chamada de *reação ductular*. Estas células podem amadurecer e substituir epitélio biliar adulto ou hepatócitos. A hiperplasia biliar ou a reação ductular podem ocorrer rapidamente, especialmente em animais jovens. A hiperplasia biliar é geralmente considerada uma lesão observada no dano hepático de longa duração. A hiperplasia biliar ocorre particularmente após doenças que obstruem a drenagem normal da bile.

Doença Hepática em Estágio Terminal ou Cirrose

A definição mais bem aceita para a cirrose foi declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1977 e é a seguinte: "Um processo difuso caracterizado por fibrose e conversão da arquitetura hepática normal em lóbulos estruturalmente anormais (Fig. 8-21)." Como é o resultado final, irreversível, de qualquer uma das várias doenças hepáticas, o termo *fígado em estágio terminal* é apropriado, especialmente porque o termo *cirrose* não é descritivo nem preciso de significado — originalmente significava "amarelo queimado". Outra autoridade afirma que a marca é a ausência total de qualquer arquitetura lobular normal. A arquitetura do fígado é alterada pela perda de parênquima hepático, pela condensação da estrutura da reticulina e pela formação de tratos de tecido conjuntivo fibroso. A regeneração do tecido hepático entre as faixas fibrosas leva à formação de nódulos regenerativos de tamanhos variados (Fig. 8-22). O fígado todo está, portanto, distorcido e consiste em nódulos de parênquima em regeneração separados por faixas fibrosas, as quais aparecem como depressões sobre a superfície (Fig. 8-21).

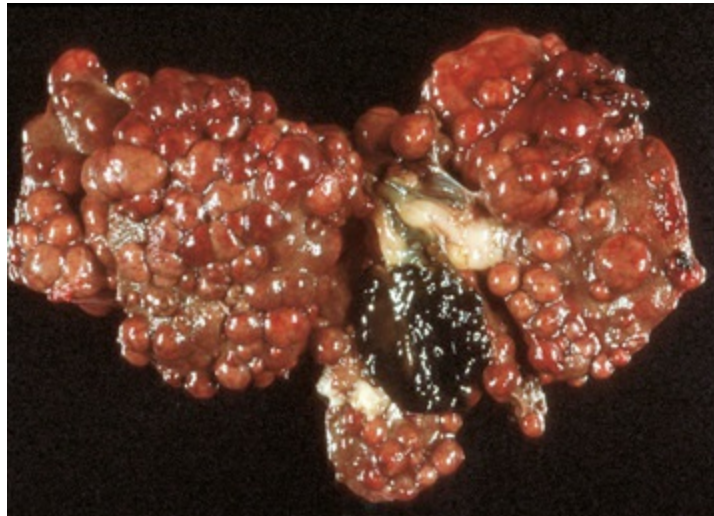



Fig. 8-21 Fígado canino em estágio terminal (cirrose).

Fígado em estágio terminal de cão que recebeu fenobarbital por muitos anos. O fígado é pequeno, firme e irregular, com nódulos de parênquima regenerativo separados por feixes de tecido conjuntivo fibroso.

(Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

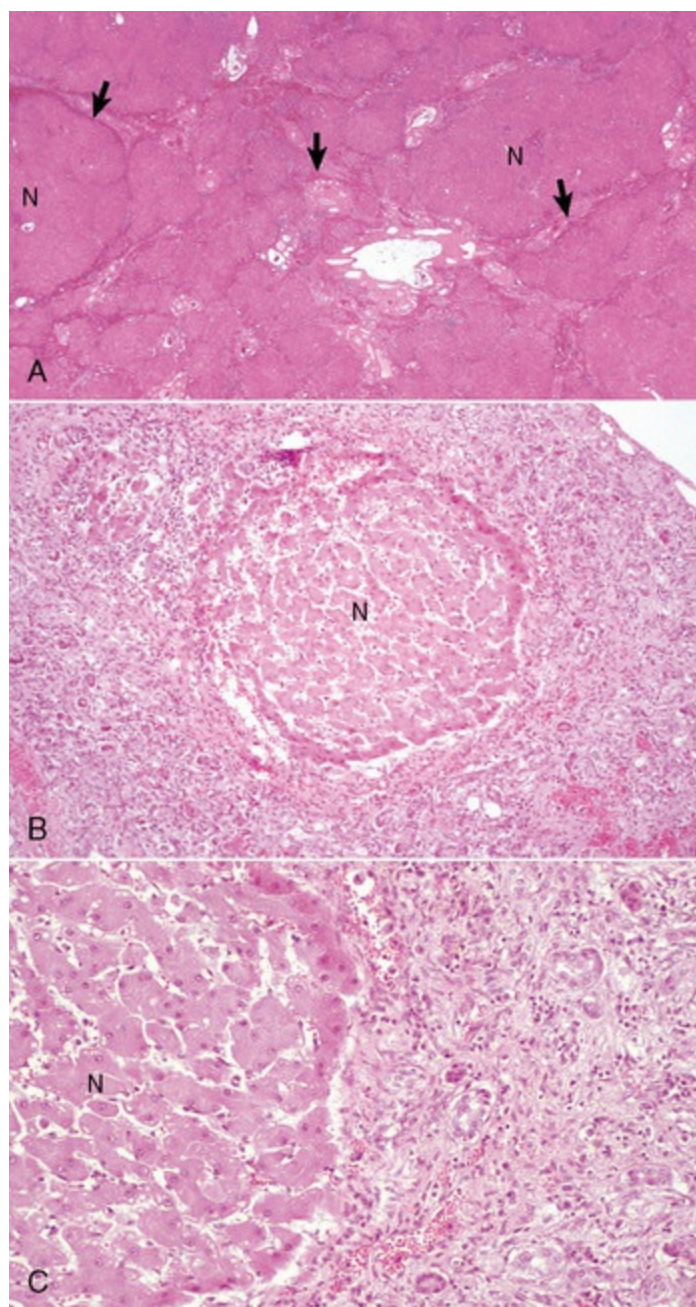



Fig. 8-22 Fígado canino em estágio terminal.

A, Aspecto histológico da doença do fígado em estágio terminal. Os nódulos de parênquima regenerativo *(N)* são separados por feixes de reticulina colapsada e tecido conjuntivo fibroso *(setas),* os quais contêm também numerosos vasos sanguíneos e ductos biliares. Coloração H&E. **B**, Um único nódulo hepático regenerativo *(N)* é cercado por bandas dispostas aleatoriamente de tecido conjuntivo fibroso que contém numerosos vasos sanguíneos e ductos biliares hipertrofiados e hiperplásicos. Coloração H&E. **C,** Maior aumento da Fig. 8-22, *B.* Observe o nódulo regenerativo *(N),* faixas de tecido conjuntivo fibroso, ductos biliares hiperplásicos e células inflamatórias mononucleares. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University. **B** e **C** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Anormalidades vasculares profundas com graves consequências à saúde dos pacientes acometidos ocorrem nessa condição, incluindo anastomoses vasculares anormais múltiplas entre a veia porta e a vasculatura sistêmica, como consequência da hipertensão portal. Além disso, desvios venosos entre as veias centrais e as veias portais, e desvios arteriovenosos entre as artérias hepáticas e as veias centrais podem ocorrer dentro dos nódulos regenerativos.

As causas potenciais da doença do fígado em estágio terminal (cirrótico) são numerosas (Quadro 8-1). A lesão tóxica crônica resulta da ingestão contínua de qualquer hepatotoxina (p. ex., ingestão, pelos herbívoros, de plantas tóxicas, como aquelas que contêm alcaloides da pirrolizidina; e a administração por tempo prolongado de medicamentos anticonvulsivantes, como a primidona para cães). A obstrução biliar extra-hepática crônica e a colestase levam a uma extensa fibrose que afeta primariamente as tríades portais, mas que pode, no final, se estender para o interior do parênquima hepático adjacente. A inflamação crônica do fígado (hepatite) ou do trato biliar (colangite) pode levar à doença do fígado em estágio terminal. Embora a infecção do fígado seja tipicamente focal ou multifocal, a hepatite difusa e a subsequente fibrose ocorrem em doenças como a assim chamada hepatite crônica canina. A congestão hepática passiva crônica no final leva a uma fibrose próxima às veias centrais, que é algumas vezes chamada de *esclerose cardíaca*, e pode evoluir para cirrose cardíaca. A quantidade real de fibrose é geralmente pequena. O armazenamento anormal ou o metabolismo de metais, particularmente o do cobre, como ocorre em Bedlington Terriers e várias outras raças, pode produzir inflamação crônica e um fígado em estágio terminal. A hepatite lobular dissecante, uma forma específica de fígado ou cirrose em estágio terminal, é geralmente vista em cães jovens e é descrita mais em doenças específicas de cães. Uma variedade de doenças menos claramente definidas pode levar à lesão hepatocelular progressiva e à fibrose hepática, resultando em doença hepática em estágio terminal.

Quadro 8-1 Causas do Fígado em Estágio Terminal

- Toxicidade crônica (agentes terapêuticos ou toxinas de ocorrência natural)
- Colangite e/ou obstrução crônica
- Congestão crônica (insuficiência cardíaca direita)
- Distúrbios hereditários do metabolismo de metais (cobre ou ferro)
- Hepatite crônica
- Idiopática

O fígado em estágio terminal obviamente não pode exercer suas funções

normais; assim, invariavelmente, manifestações clínicas de insuficiência hepática ocorrem nos animais acometidos. Entretanto, a causa da lesão hepática que leva ao fígado em estágio terminal em geral não pode ser determinada no momento em que os sinais de insuficiência hepática são observados.

Insuficiência Hepática

O fígado tem reserva funcional e capacidade regenerativa consideráveis. Em animais saudáveis, mais de dois terços do parênquima hepático podem ser removidos sem prejuízo significativo da função hepática, e a massa hepática normal pode ser regenerada em questão de dias. Esse processo de remoção tecidual pode ser repetido diversas vezes, particularmente em animais mais jovens, e o bom funcionamento ainda é conservado. Em todas as espécies, os sinais clínicos de perturbação hepática são semelhantes independentemente de suas causas. Eles se manifestam, entretanto, somente quando consideráveis reserva e capacidade regenerativa estiverem esgotadas ou quando o fluxo biliar estiver obstruído. Somente as lesões que afetam a maioria do parênquima hepático provavelmente produzirão sinais de insuficiência hepática porque as lesões focais raramente destroem parênquima suficiente para esgotar a reserva hepática. O termo *insuficiência hepática* implica prejuízo na função hepática normal em consequência de lesão hepática aguda ou crônica; entretanto, as funções hepáticas não costumam ser perdidas todas ao mesmo tempo. As possíveis consequências da disfunção hepática e da insuficiência incluem: (1) encefalopatia hepática; (2) distúrbios do fluxo biliar com uma resultante hiperbilirrubinemia (discutido anteriormente); (3) uma variedade de distúrbios metabólicos; (4) alterações vasculares e hemodinâmicas, tais como desvio de sangue portal para a circulação sistêmica sem passar pelos hepatócitos; (5) manifestações cutâneas, como a necrose epidérmica em cães e a fotossensibilização em herbívoros; e (6) manifestações imunológicas.

Encefalopatia Hepática

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Distúrbios Metabólicos da Insuficiência Hepática

A insuficiência hepática pode se manifestar por uma variedade de distúrbios metabólicos. O tipo e a duração do distúrbio hepático podem influenciar a natureza da perturbação metabólica.

Tendência a Sangramento

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Hipoalbuminemia

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Alterações Vasculares e Hemodinâmicas da Insuficiência Hepática

A lesão hepática crônica é tipicamente acompanhada por extensa fibrose hepática difusa, a qual aumenta a resistência para o sangue fluir através do fígado. Este, por sua vez, eleva a pressão no interior da veia portal (hipertensão portal). Com o tempo, abrem-se canais vasculares colaterais a fim de permitir que o sangue na veia porta desvie do fígado anormal (anastomose vascular portossistêmica adquirida, que conecta a veia porta e seus afluentes à circulação venosa sistêmica). O desvio do sangue da veia porta diretamente para a veia central pode também ocorrer no interior dos septos fibrosos formados no fígado. Além disso, a hipertensão no interior da vasculatura hepática causa transudação de fluido (transudato modificado) para a cavidade peritonial ocasionando ascite em várias espécies, exceto na maioria dos equinos. A transudação de fluido na cavidade peritonial pode ser aumentada pela hipoalbuminemia porque há uma diminuição na pressão osmótica do coloide no plasma. A hipoalbuminemia e a pressão osmótica coloidal plasmática reduzida podem surgir como consequências da acelerada perda de albumina para o lúmen dos intestinos em decorrência da hipertensão portal ou por causa da redução na síntese de albumina e outras proteínas plasmáticas pelo fígado lesado. A ascite associada à fibrose hepática na doença hepática crônica (fígado em estágio terminal) ou a outras causas de hipertensão portal, como insuficiência cardíaca direita, ocorre mais comumente nos caninos e nos felinos, ocasionalmente nos ovinos, e raramente nos equinos e bovinos.

Manifestações Cutâneas da Insuficiência Hepática

Síndrome Hepatocutânea (Eritema Necrolítico Migratório, Dermatite Necrolítica Superficial)

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 8-4, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Fotossensibilização

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 8-5, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Fotossensibilização primária

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Fotossensibilização secundária

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Porfiria congênita

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Manifestações Imunológicas da Insuficiência Hepática

A insuficiência hepática crônica leva a prejuízo da função imunológica hepática normal. Como consequência, o paciente acometido frequentemente desenvolve endotoxemia e maior risco de infecção sistêmica. Na maioria dos casos, esse distúrbio manifesta-se como uma redução da filtração de sangue pelas células de Kupffer, que é preliminarmente um resultado da derivação do sangue portal em vez da redução da atividade fagocitária das células de Kupffer.

Portas de entrada

Os sistemas hepático e biliar estão expostos a infecções ou outras substâncias causadoras de lesões por três vias principais: hematógena, biliar e penetração direta (Tabela 8-1). O fígado recebe todo o fluxo da veia porta e, como consequência, é inundado por micróbios potencialmente lesivos, que penetram e habitam no sistema digestório, e por substâncias tóxicas que foram ingeridas ou produzidas pela microbiota intestinal. A distribuição do sangue da veia porta para os diferentes lobos do fígado é, provavelmente, não uniforme. O assim chamado fluxo portal refere-se ao fluxo diferencial do sangue portal de um segmento do trato GI para lobos específicos do fígado. Isso explica por que alguns lobos são afetados de forma mais grave por toxinas que são absorvidas pelo intestino delgado do que por aquelas absorvidas pelo intestino grosso. Um exemplo disto é a predominância da lesão no lobo hepático

esquerdo em ovinos que ingerem a micotoxina esporidesmina. Intoxicações ou infecções sistêmicas também podem afetar o fígado através do sangue da artéria hepática. Neonatos e fetos de animais estão também sob o risco de adquirir infecções ascendentes por meio da veia umbilical. Agentes infecciosos, tais como bactérias entéricas e parasitas, também podem ter acesso ao fígado através da árvore biliar que está em conexão direta com o duodeno e bactérias entéricas. Finalmente, a penetração na cavidade corpórea diretamente ou a partir do trato GI (p. ex., reticuloperitonite traumática ou corpos estranhos no retículo) pode transmitir infecções ou lesões traumáticas.

Tabela 8-1 Portas de Entrada

	Fígado	Sistema Biliar	Pâncreas Exócrino
EXTENSÃO DIRETA			
Trauma penetrante através da parede abdominal ou torácica	Sim	Sim	Sim
Trauma penetrante através do lúmen do trato gastrointestinal	Sim	Sim	Sim
HEMATOGÊNICA			
Localização dentro dos sinusoides através da veia porta, da artéria hepática, ou da veia umbilical nos neonatos	Sim	Não	Não
Localização dentro das células de Kupffer	Sim	Não	Não
Localização dentro dos leitos capilares da parede da vesícula biliar ou da rede arteriolar da árvore biliar	Não	Sim	Não
Localização dentro dos leitos capilares do parênquima pancreático	Não	Não	Sim
TRANSPORTE BILIAR RETRÓGRADO			
Infecções bacterianas ou parasitárias ascendentes conseguem acesso ao órgão	Sim	Sim	Não
TRANSPORTE DUCTULAR PANCREÁTICO RETRÓGRADO			
Infecções bacterianas ou parasitárias ascendentes conseguem acesso ao órgão	Não	Não	Sim

Mecanismos de defesa

Através das células de Kupffer, o fígado defende-se bem das agressões transportadas pelo sangue, os macrófagos residentes que estão distribuídos intermitentemente por todo o lúmen dos sinusoides na superfície das células endoteliais (Quadro 8-2). Estas células ingerem e degradam bactérias e outros organismos, células senescentes, como os eritrócitos, e material particulado no sangue sinusoidal. Elas são muito eficazes e podem depurar virtualmente todo o material particulado em uma única passagem através do fígado. As células de Kupffer são particularmente importantes na remoção de endotoxinas do sangue portal.

Quadro 8-2 Mecanismos da Lesão Hepática

- Bioativação metabólica dos químicos em espécies reativas via citocromo p450

- Estimulação da autoimunidade
- Estimulação da apoptose
- Rompimento da homeostase do cálcio levando à formação de vesículas na superfície da célula e à lise
- Lesão canalicular
- Lesão mitocondrial

Dados de Lee W: N Engl J Med 349:474-485, 2003.

A árvore biliar, da mesma forma que o trato gastrointestinal superior, é protegida de infecções pela IgA secretada como parte da imunidade da mucosa (Quadro 8-2). A maior parte da IgA biliar é sintetizada pelos plasmócitos gastrointestinais. A maior parte da IgA liberada é levada pela linfa, de onde entra no fluxo sanguíneo. Os hepatócitos em muitas espécies podem transportar a IgA do sangue através de suas membranas celulares por meio de endocitose mediada por componente secretor. Subsequentemente, as moléculas de IgA alcançam a bile por meio de sua secreção nos canalículos. As concentrações de IgA na bile são mantidas pela circulação êntero-hepática. No interior da árvore biliar, a IgA fornece a defesa contra agentes infecciosos e a depuração de antígenos prejudiciais como complexos antígeno-anticorpo. Além disso, a árvore biliar é protegida pelo esfíncter na extremidade terminal do ducto biliar comum, o qual fornece uma barreira física à ascensão das bactérias entéricas, e pelo fluxo contínuo da bile, que ajuda a empurrar as bactérias para fora dos ductos.

O fígado é protegido da penetração direta pela sua localização anatômica, que conta com a proteção da caixa torácica. A parede do trato GI também fornece certo grau de proteção contra a penetração por corpos estranhos ingeridos.

A alta taxa metabólica dos hepatócitos os torna altamente suscetíveis aos distúrbios metabólicos que levam a degeneração e necrose celular (Quadro 8-2). Esta seção apresentará os padrões de degeneração hepática, respostas do fígado à agressão e inflamação hepática.

Vesícula biliar e ductos biliares extra-hepáticos

Estrutura e funcionamento

As estruturas da vesícula biliar e dos principais ductos do sistema biliar são similares em todas as espécies (a vesícula biliar está ausente no cavalo, no rato e no elefante). Elas consistem em uma parede muscular (túnica muscular) e uma mucosa revestida por epitélio colunar simples. O epitélio e a túnica muscular são separados somente

pela lâmina própria porque a vesícula biliar não possui muscular da mucosa. Os ductos hepáticos direito e esquerdo transportam a bile de diferentes lobos do fígado; esses ductos e o ducto cístico da vesícula biliar unem-se para formar o ducto biliar comum. A localização da abertura do ducto biliar comum no intestino difere um pouco entre as espécies domésticas; ela dista desde 2 cm do piloro nos suínos até 70 cm do piloro nos bovinos. A vesícula biliar armazena e concentra a bile. Considerável concentração da bile (20 a 30 vezes), por transporte ativo de sódio e ânions através das células epiteliais da vesícula biliar, ocorre nos caninos e felinos, enquanto pequena concentração ocorre nos suínos e ruminantes. Os equinos não têm vesícula biliar e liberam bile continuamente no duodeno.

Os animais que permanecem em jejum por 24 a 48 horas, ou que estão famintos ou caquéticos, podem apresentar vesícula biliar notavelmente aumentada (Fig. 8-23). A razão é que esses animais não têm o estímulo parácrino (*i.e.*, colecistoquinina), e vários outros estímulos hormonais e neurais, para contrair a vesícula biliar e relaxar o esfíncter na terminação do ducto biliar comum, o qual regula o fluxo da bile para o duodeno.

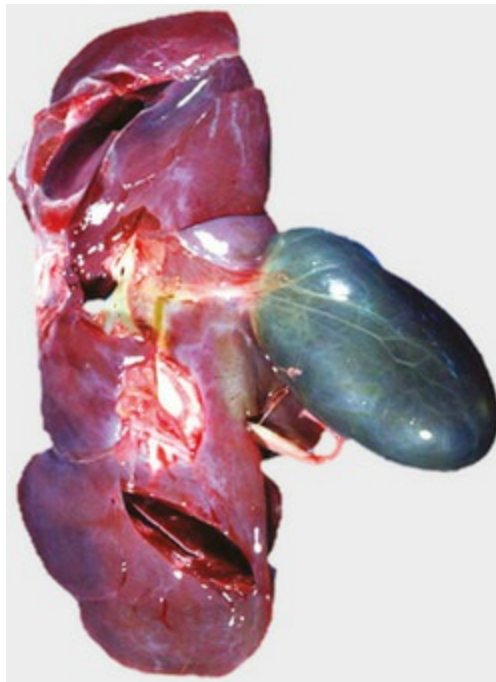



Fig. 8-23 Vesícula biliar distendida de bezerro.

Note a vesícula biliar distendida, que é comum em todas as espécies após um período prolongado de jejum porque não há estímulo para o esvaziamento do órgão. Portanto, tal configuração é vista com frequência na necropsia de animais doentes.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Pâncreas exócrino

Estrutura e funcionamento

Desenvolvimento

A origem embrionária do pâncreas começa como um botão ventral e um botão dorsal do duodeno. Esses botões fundem-se durante a embriogênese para dar origem ao pâncreas inteiro. O ducto pancreático principal origina-se da fusão do ducto ventral e da porção distal do ducto dorsal.

Estruturas Macroscópica e Microscópica

O pâncreas é uma glândula tubuloalveolar, lobulada, rosa a cinza, e uma grande porção está localizada no mesentério imediatamente adjacente ao duodeno. Os vasos sanguíneos, nervos e vasos linfáticos que servem ao pâncreas localizam-se no interior dos delicados septos de tecido conjuntivo que separam os lóbulos do tecido pancreático. O pâncreas contém elementos tanto endócrinos quanto exócrinos, com a parte endócrina representada pelas ilhotas de Langerhans. A porção exócrina constitui a maior parte do pâncreas, de 80% a 85% do órgão, e consiste em ácinos compostos de células secretoras colunares a triangulares. As células acinares têm núcleos orientados basalmente e citoplasma com uma margem basal intensamente basofílica e grânulos eosinofílicos de zimogênio granular ocupando a porção apical. Quando as células são sinalizadas apropriadamente, os grânulos de zimogênio, que contêm as enzimas digestivas do pâncreas, são liberados no lúmen do ácino. O sistema ductal, através do qual as secreções do pâncreas exócrino são transportadas para o trato intestinal, começa como delicados radicais no interior dos ácinos e progride para ductos intralobulares e interlobulares. Esses pequenos ductos finalmente drenam para o interior do ducto pancreático principal ou ductos. A organização dos ductos pancreáticos principais e como eles se esvaziam no interior do duodeno variam entre as espécies domésticas. É particularmente variável no cão, no qual pelo menos cinco organizações anatômicas diferentes são reconhecidas. No gato, o ducto pancreático principal entra no duodeno em local bastante próximo ao ducto biliar comum, e isso pode predispor o animal a lesão pancreática.

Funcionamento Normal

O pâncreas exócrino produz secreções que contribuem para a digestão. Essas secreções contêm uma variedade de enzimas que quebram os lipídios dietéticos (lipase e fosfolipase), as proteínas (tripsina e quimiotripsina) e os carboidratos (amilase). As secreções contêm também eletrólitos, os quais mantêm o pH do conteúdo intestinal dentro de uma margem que é ótima para a atividade enzimática.

As enzimas pancreáticas atuam sobre os produtos da digestão gástrica depois de sua entrada no duodeno. Essas enzimas são frequentemente liberadas nas secreções como precursores inativos (pró-enzimas) que ajudam a impedir a degradação do pâncreas por suas próprias enzimas digestivas. Esses precursores são ativados no interior do intestino. Além disso, inibidores das enzimas pancreáticas estão presentes no tecido pancreático. A secreção é controlada por estímulo neural regulado pelo nervo vago e por fatores humorais. A secretina é um dos hormônios mais importantes envolvidos na secreção pancreática, e estimula a secreção de água e bicarbonato pelas células dos ductos. Ela é produzida pelas células neuroendócrinas do epitélio duodenal. O efluxo de ácido do estômago e a presença de ácidos graxos no duodeno estimulam sua liberação. A colecistoquinina, outro importante hormônio, estimula a liberação de enzimas digestivas das células acinares. Ela é produzida pelas células neuroendócrinas do duodeno em resposta à presença de ácidos graxos, peptídeos e aminoácidos.

Respostas às lesões

O pâncreas possui capacidade regenerativa modesta após pancreatite aguda com necrose das células epiteliais exócrinas pancreáticas, embora tenha sido demonstrada regeneração mais consistente após pancreatectomia parcial. As células acinares podem estar sujeitas a replicação nos casos de lesão limitada e, em lesões mais graves, células precursoras surgem das células do interior do epitélio dos ductos ou adjacentes a eles. Após a lesão pancreática aguda, geralmente há pouca evidência de regeneração do pâncreas exócrino se houve suficiente destruição de tecidos, e a fibrose é a resposta principal. Dúctulos proliferados e lobos pancreáticos exócrinos atróficos são também encontrados após lesão pancreática significativa.

Portas de entrada

Os portais de entrada para o pâncreas exócrino estão listados no Tabela 8-1.

Mecanismos de defesa

Os mecanismos de defesa do pâncreas exócrino estão listados no Tabela 8-2. O pâncreas é protegido pelo fluxo contínuo de secreções para o interior do duodeno, o que impede o refluxo do conteúdo duodenal. A secreção normal do pâncreas contém tripsina, quimiotripsina, elastase, aminopeptidases, lipase, fosfolipases, amilase e nucleases. A tripsina é uma enzima importante porque tem um papel na ativação de várias outras enzimas pancreáticas. Existem muitos mecanismos para proteger o

pâncreas saudável dos efeitos das enzimas digestivas que ele produz. Antes da secreção, as enzimas são isoladas do citoplasma das células acinares em grânulos de zimogênio ligados à membrana. A maioria das enzimas, com exceção da amilase e da lipase, é secretada como pró-enzima para impedir a agressão pancreática. Em particular, a ativação da tripsina é controlada rigidamente por causa de seu papel central na ativação de outras enzimas. Consequentemente, a pró-enzima tripsinogênio não é normalmente ativada até que entre no lúmen do duodeno através da enteropeptidase duodenal. Além disso, a chance de ocorrer ativação inapropriada de tripsina nas células acinares ou ductos do pâncreas é reduzida pela secreção de inibidores protetores da tripsina. Nas circunstâncias em que a tripsina ou outras enzimas são inapropriadamente ativadas, ocorrem várias outras defesas. As células acinares têm resistência inata às várias enzimas digestivas. A liberação intrapancreática de enzimas ativas desencadeia a liberação de outras enzimas, que degradam as enzimas digestivas agressoras; e as enzimas lisossomais podem degradar os grânulos de zimogêneo quando a secreção pancreática é perturbada, reduzindo a carga de enzimas potencialmente lesivas.

Tabela 8-2 Mecanismos de Defesa contra Agressão e Agentes Infecciosos

	Fígado	Sistema Biliar	Pâncreas Exócrino
BARREIRAS ESTRUTURAL E FUNCIONAL			
Pele	Sim	Sim	Sim
Caixa torácica	Sim	Sim	Sim
Omento (barreira que limita o acesso de material agressivo ao órgão)	Sim	Sim	Sim
RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS			
Células de Kupffer	Sim	Não	Não
Células residentes e migratórias (monócitos recrutados) que fazem parte do sistema monócito-macrófago	Sim	Não	Não
Respostas imunológicas inatas e adaptáveis (incluindo imunoglobulina A secretora) que formam o sistema imune corpóreo completo	Sim	Sim	Sim
DEFESAS BIOQUÍMICAS			
Inibidores enzimáticos que reduzem o risco de ativação enzimática prematura e lesão tecidual	Não	Não	Sim

Doenças do fígado e sistema biliar dos animais domésticos

Anomalias do desenvolvimento e achados incidentais

As anomalias do desenvolvimento do fígado ocorrem em animais domésticos, embora a maioria seja de pouca importância.

Cistos Biliares Congênitos

Os cistos biliares congênitos são encontrados no interior dos fígados de caninos, felinos e suínos, mas presumivelmente todas as espécies domésticas podem ser acometidas. Os cistos são geralmente um achado incidental e podem ser encontrados em animais de qualquer idade. Macroscopicamente, os cistos podem ser únicos ou múltiplos e são preenchidos com um fluido claro (Fig. 8-24). Histologicamente, os cistos têm uma fina parede revestida por uma camada única de epitélio biliar. Os cistos congênitos devem ser diferenciados dos cistos parasitários, particularmente os cisticercos, já que eles também têm parede fina e são preenchidos por fluido. A presença do cestódeo larval nos cistos parasitários ajuda a diferenciar as duas estruturas.

Fig. 8-24 Cistos biliares no fígado de um suíno.

Múltiplos cistos biliares no fígado de um suíno. Os cistos uniloculares substituem uma parte do parênquima na porção acometida do fígado.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Cistos múltiplos que afetam extensas áreas do fígado ocorrem em gatos e ocasionalmente em cães, e considera-se que representam anomalias do desenvolvimento dos ductos biliares intra-hepáticos. Há vários tipos dessas anomalias, que são coletivamente denominadas *malformações da placa ductal*. A doença policística congênita — caracterizada por numerosos cistos epiteliais dispostos no fígado, rins e, ocasionalmente, no pâncreas — ocorre em cães, sendo os Cairn Terriers e West Highland White Terrier os mais predispostos; em gatos, com os gatos persas tidos com um risco mais elevado para a doença; e em cabras e cordeiros. Os animais acometidos podem morrer de insuficiência hepática ou renal.

Deslocamento Hepático

O deslocamento do fígado para o interior da cavidade torácica, chamado de *hérnia diafragmática*, pode ocorrer quando há defeito no diafragma. Uma malformação congênita que deixe uma abertura no diafragma ou um evento traumático que cause ruptura do diafragma pode ocasionar essa condição.

Lipidose de Tensão (Esteatose)

Discretas áreas pálidas isoladas no parênquima nas margens do fígado são comuns em bovinos e equinos (Fig. 8-25). Esses focos ocorrem de forma típica na região adjacente à inserção de uma conexão de ligamento (seroso), e supõe-se que essas conexões impeçam o aporte de sangue ao parênquima hepático subjacente através de tensão exercida sobre a cápsula. Os hepatócitos acometidos provavelmente acumulam gordura em seu citoplasma (esteatose) como consequência da hipóxia. As lesões não são de importância funcional.

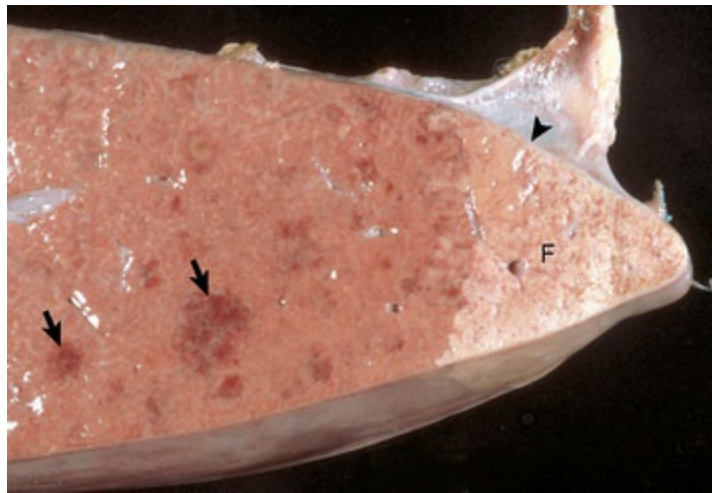



Fig. 8-25 Lipidose de tensão (esteatose) na superfície de corte de um fígado de bovino. Note a área de infiltração gordurosa *(F)*, a aderência ligamentosa adjacente à parte acometida *(cabeça de seta)* e as áreas de telangiectasia *(setas)*.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Fibrose Capsular

Proeminências ou placas fibrosas isoladas estão frequentemente presentes na superfície diafragmática do fígado e no diafragma adjacente do equino (Fig. 8-26). Vias de migração das larvas de nematoides eram originalmente tidas como a causa desta lesão, mas esta patogênese parece menos provável, tendo em vista o uso generalizado de tratamentos antiparasitários e a evidência contínua da lesão. A resolução da peritonite não séptica, possivelmente como resultado do contato entre o diafragma e a cápsula hepática adjacente, tem sido proposta como a causa dessas

regiões de fibrose capsular.

Fig. 8-26 Fibrose capsular no fígado de um equino.

Numerosos apêndices fibrosos estão presentes no espaço diafragmático do fígado. A causa dessas marcas não está clara.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Alterações Pós-morte *(post mortem)*

A autólise do fígado ocorre rapidamente e pode estar avançada antes que seja óbvia na maioria dos outros tecidos. No momento da morte, ou imediatamente antes, as bactérias são liberadas do trato gastrointestinal para a circulação portal e alcançam o fígado, onde proliferam rapidamente após a morte. Esse processo é especialmente rápido em grandes animais durante o verão — particularmente bovinos, nos quais a fermentação no rúmen adjacente produz calor; e em suínos, os quais são frequentemente bem isolados por gordura. As áreas pálidas aparecem na superfície capsular assim que a degradação bacteriana tem início. O órgão torna-se azul-esverdeado à medida que as bactérias degradam os pigmentos do sangue em sulfeto de ferro. O fígado em contato com a vesícula biliar é rapidamente corado pelo pigmento biliar, que passa através da parede da vesícula biliar. O órgão apresenta consistência semelhante à de uma massa, e bolhas de gás podem ser formadas abaixo da cápsula e no parênquima por causa da fermentação bacteriana. As alterações *post mortem* são discutidas em detalhes no Capítulo 1.

Classificação morfológica da doença hepatobiliar

A natureza e a distribuição das lesões inflamatórias no fígado são geralmente determinadas pela via de entrada, pela resposta inflamatória do hospedeiro, pela natureza do agente infeccioso (p. ex., vírus, bactéria ou fungo), e por qualquer

tendência de envolvimento com um tipo particular de célula hepática. A via hematógena de infecção tende a causar uma distribuição multifocal aleatória das lesões. Geralmente bacterianas, as infecções que ascendem pelo trato biliar são tipicamente centradas nos ductos biliares. As infecções graves podem afetar o trato portal inteiro e estenderem-se pelo parênquima adjacente. Feridas penetrantes causam áreas discretas de inflamação com ou sem necrose que são evidentes na cápsula e estendem-se pelo parênquima hepático. A lesão hepática pode se caracterizar pelo padrão de envolvimento (multifocal aleatória, zonal ou maciça), pelo tipo de células inflamatórias envolvidas (neutrófilos, linfócitos, plasmócitos, eosinófilos ou macrófagos), pela evidência de necrose ou fibrose, pela gravidade desses processos, pela evidência de regeneração e pela presença de um ou mais agentes etiológicos. O tipo de resposta inflamatória e a duração da lesão podem ajudar a identificar os agentes infecciosos.

Hepatite Aguda

A inflamação do parênquima hepático é chamada de *hepatite*. A hepatite aguda caracteriza-se por inflamação, necrose hepatocelular e apoptose. A quantidade e o tipo de células inflamatórias envolvidas variam consideravelmente dependendo da causa da inflamação, da resposta do hospedeiro, e do estágio ou idade da lesão. A caracterização do tipo de inflamação requer, em geral, avaliação microscópica. Em várias formas de hepatite aguda, particularmente nas infecções bacterianas e protozoárias, os neutrófilos acumulam-se em resposta ao estímulo quimiotático usual. Os focos aleatórios de hepatite neutrofílica, como consequência da localização embólica das bactérias, são relativamente comuns em todas as espécies. Em neonatos — especialmente bezerros, cordeiros e potros, bactérias como a *Escherichia coli* em geral disseminam-se pelo fígado através das veias umbilicais ou, menos frequentemente, pelos sistemas venoso portal e arterial hepático. A hepatite aguda produzida por infecções virais, como a infecção por herpesvírus em muitas espécies, caracteriza-se mais frequentemente pela distribuição aleatória de necrose e apoptose com mínima inflamação ou infiltração de linfócitos.

Hepatite Crônica

A hepatite crônica ocorre quando há inflamação contínua como resultado da persistência de um estímulo antigênico. Na ausência de tal estímulo, a inflamação rapidamente se resolve. A hepatite crônica caracteriza-se por fibrose, acúmulo de células inflamatórias mononucleares, incluindo linfócitos, macrófagos e plasmócitos e, frequentemente, regeneração. Em geral, os neutrófilos estão presentes na inflamação hepática crônica não resolvida, como a que caracteriza algumas formas

de hepatite crônica canina. A quantidade e a distribuição de cada um desses elementos variam com a causa incitante e a resposta do hospedeiro. Uma variação local no fígado também pode ocorrer.

Diferentes termos são usados para distinguir os tipos de hepatite crônica. A hepatite granulomatosa pode ser óbvia macroscopicamente, se produzir granulomas discretos de tamanho suficiente. Esses granulomas podem ser focais ou difusos. A hepatite supurativa crônica manifesta-se geralmente como abscessos únicos ou múltiplos. As lesões focais, como os abscessos ou os granulomas, em geral são suficientemente localizadas, de forma que elas não causam alteração na função hepática. Em contraste, a hepatite crônica grave e difusa, como a observada em cães, em geral leva à perda do parênquima hepático e à distorção da arquitetura do fígado por causa da fibrose e da regeneração nodular do parênquima. Esse processo pode evoluir para doença hepática em estágio terminal com insuficiência hepática e sua constelação de sinais clínicos associados. A forma de hepatite crônica que é chamada de hepatite crônica ativa é discutida adiante em uma seção exclusiva.

Hepatite Reativa não Específica

A hepatite reativa não específica é um processo difuso distribuído por todo o fígado em resposta a algumas doenças sistêmicas, mais frequentemente do trato gastrointestinal, ou é o resíduo de uma inflamação hepática prévia. Tipicamente, há um infiltrado inflamatório discreto no trato portal e, possivelmente, no parênquima, sem evidência de necrose. Nos casos agudos, há infiltrado de neutrófilos mínimo a moderado no tecido conjuntivo dos tratos portais, que pode variar de intensidade. Células mononucleares, preliminarmente linfócitos e plasmócitos, predominam em mais manifestações crônicas. Macrófagos pigmentados que contêm hemossiderina, lipofuscina ou ambas podem estar espalhados por todo o parênquima. As células inflamatórias mononucleares podem ser evidentes também no parênquima hepático e na periferia das veias centrais. As células de Kupffer em geral são reativas (isto é, parecem um tanto edemaciadas por causa do citoplasma abundante e exibem núcleos proeminentes).

Colangite

A inflamação dos ductos biliares (intra ou extra-hepáticos) é chamada de *colangite*. Existem vários padrões de colangite. O número de células inflamatórias e o grau de fibrose irão variar de acordo com o tipo e a duração da lesão. Formas específicas de colangite são discutidas abaixo.

Colangite Neutrofílica

A colangite neutrofílica (supurativa) é o tipo mais comum de colangite. Caracteriza-se pela presença de neutrófilos no lúmen ou no epitélio dos ductos biliares (Fig. 8-27). Podem ocorrer tanto as formas agudas quanto as crônicas desse processo. Fibrose e adição de células inflamatórias mononucleares são características da forma crônica. A ruptura dos ductos biliares acometidos pode levar à formação de abscesso hepático. Acredita-se que a maioria dos casos de colangite neutrofílica seja causada por infecções bacterianas ascendentes provenientes do intestino. Na maioria das vezes, a cultura bacteriana da bile revela infecção com *Escherichia coli, Enterococcus, Bacteroides, Streptococcus* ou *Clostridium.*

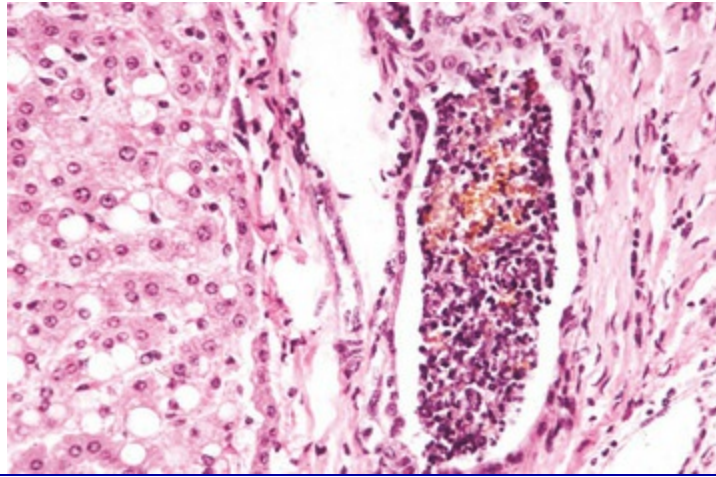



Fig. 8-27 Colangite neutrofílica (intra-hepática) no fígado de um felino.

Esta condição é caracterizada pela presença de neutrófilos degenerados dentro do lúmen ou nas paredes das vias biliares nas áreas portais. A infecção bacteriana ascendente do intestino através do ducto biliar comum é a causa mais comum. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Colangite Linfocítica

A colangite linfocítica ocorre com mais frequência em gatos e é descrita em detalhes na seção sobre Distúrbios de Gatos.

Colangite Destrutiva

A colangite destrutiva é uma síndrome incomum e é caracterizada por necrose do epitélio dos ductos biliares (Fig. 8-28). A inflamação geralmente está presente ao redor das áreas de destruição biliar, na área portal. Certos agentes químicos, como a sulfatrimetoprim, foram implicados nessa síndrome em cães.

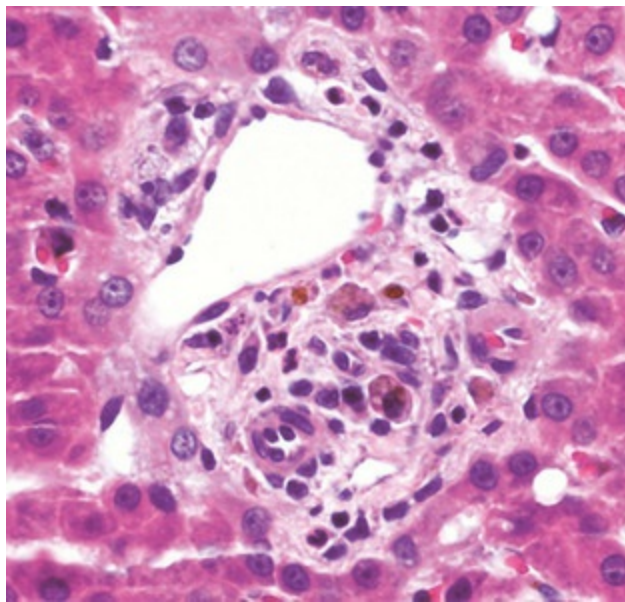



Fig. 8-28 Colangite destrutiva no fígado de um canino.

Essa condição é um distúrbio incomum caracterizado pela destruição do epitélio do ducto biliar seguida de regeneração em alguns casos. Epitélio biliar ausente ou necrótico, macrófagos pigmentados e pequeno número de células inflamatórias mononucleares nos tratos portais são os achados histológicos típicos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Colângio-Hepatite

A inflamação que afeta os ductos biliares e o parênquima hepático é chamada de *colângio-hepatite*. Na maioria dos casos de doença intra-hepática, o principal foco da inflamação pode ser identificado ao afetar ou os hepatócitos ou a árvore biliar; mas, em certas ocasiões, ambos os componentes do fígado são afetados, geralmente como uma extensão da doença biliar, tal como a colangite neutrofílica, e envolve os hepatócitos periportais. Nessa circunstância, o termo *colângio-hepatite* deve ser usado.

Distúrbios circulatórios

Distúrbios de Fluxo

Congestão Passiva (Aguda e Crônica)

A congestão passiva do fígado pode ocorrer em qualquer espécie e é quase sempre consequência de disfunção cardíaca. A insuficiência cardíaca direita produz pressão elevada na veia cava caudal, que mais tarde envolve a veia hepática e seus afluentes. A congestão passiva crônica é particularmente comum em cães idosos e ocorre secundariamente à endocardiose (degeneração mucoide) da válvula atrioventricular direita. A congestão passiva aguda, por outro lado, pode ocorrer como consequência de insuficiência cardíaca direita aguda, que tem muitas causas.

A aparência do fígado muda de acordo com a duração e a gravidade da congestão. A congestão passiva inicialmente causa distensão das veias centrais e dos sinusoides centrolobulares. A hipóxia centrolobular persistente leva à atrofia ou perda dos hepatócitos e, eventualmente, à fibrose centrolobular. Pode também ocorrer fibrose da veia central (fleboesclerose).

A congestão aguda do fígado produz discreto aumento do órgão, e o sangue flui livremente por qualquer superfície de corte. O padrão lobular intrínseco do fígado pode ser ligeiramente mais pronunciado, particularmente na superfície de corte, porque as áreas centrolobulares estão congestas (vermelho-escuras), em contraste com a coloração mais próxima do normal do restante do lóbulo.

Um aumento difuso e as bordas arredondadas dos lobos hepáticos são as principais características da congestão passiva crônica (Fig. 8-29). A congestão passiva crônica leva a uma hipóxia persistente nas áreas centrolobulares e, em consequência da deficiência de nutrientes e oxigênio, os hepatócitos atrofiam, degeneram ou, eventualmente, podem sofrer necrose. Como resultado, os sinusoides nessas áreas estão dilatados e congestos, e macroscopicamente apresentam-se vermelhos, enquanto os hepatócitos periportais frequentemente sofrem esteatose (alteração gordurosa) em decorrência da hipóxia, fazendo com que essa área do lóbulo torne-se amarelada. O resultado é a acentuação do padrão lobular do fígado, relatado como *padrão lobular proeminente* ou *reticular*. Ele é especialmente evidente na superfície de corte do fígado, e o padrão lobular proeminente que ocorre com a congestão passiva crônica tem sido comparado com a aparência da superfície de corte de uma noz-moscada, sendo, portanto, chamado de *fígado em noz-moscada* (Fig. 8-30) Entretanto, esse padrão não ocorre apenas na congestão passiva, sendo encontrado em outros processos, como na necrose hepática zonal. Além do padrão lobular proeminente, a congestão passiva crônica caracteriza-se por espessamento fibroso focal da cápsula e, em casos graves, fibrose hepática generalizada que atravessa as veias centrais (Fig. 8-31).

Fig. 8-29 Congestão passiva crônica no fígado de um canino.

Congestão passiva crônica no fígado de canino com tumor na base do coração que impedia o retorno venoso ao coração. O fígado está aumentado e com margens arrendondadas.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

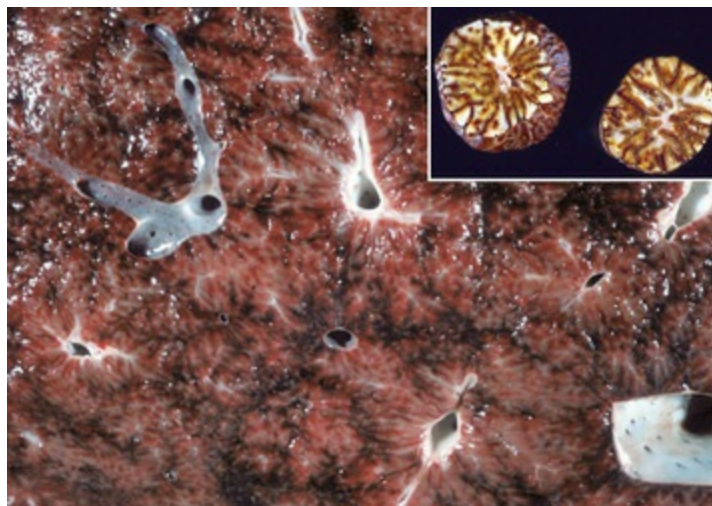



Fig. 8-30 Congestão passiva crônica (fígado em noz-moscada) na superfície de corte de um fígado de bovino.

A congestão nas áreas centrolobulares e o acúmulo periférico de lipídios conferem ao fígado o aspecto característico que foi comparado àquele da superfície de corte de uma noz-moscada, daí o termo "fígado em noz-moscada". *Detalhe,* Superfície de corte de uma noz moscada para comparação.

(Figura cedida pelo Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University. Detalhe cortesia de Dr. M.O. Howard, College of Veterinary Medicine, Iowa State University, e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

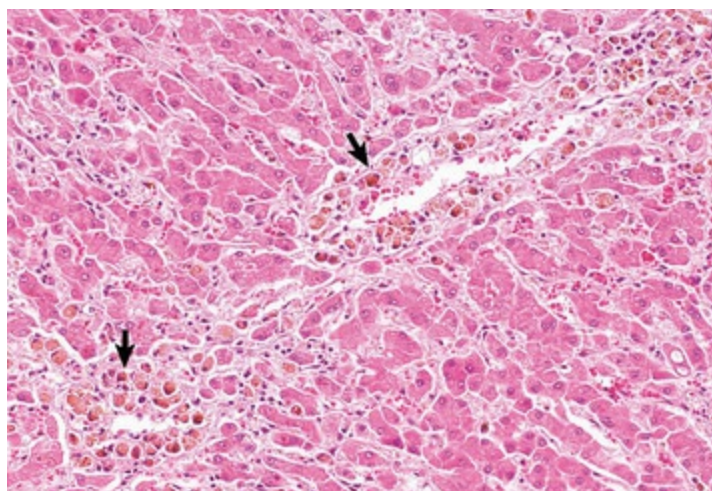



Fig. 8-31 Congestão passiva crônica no fígado de um canino.

O fígado é firme por causa da fibrose hepática, que é mais grave em áreas centrolobulares *(setas)*. A veia central é circundada por quantidade moderada de tecido conjuntivo, do qual finos septos fibrosos se estendem para o interior do lóbulo. Note os macrófagos contendo hemossiderina resultantes da quebra de eritrócitos nessa área como consequência da congestão crônica. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Doença Veno-oclusiva Hepática

O espessamento da íntima e a oclusão da veia central pelo tecido conjuntivo fibroso caracterizam as lesões distintivas dessa síndrome. A consequência é uma congestão hepática passiva e resultante lesão hepática, a qual pode progredir para insuficiência hepática e sua constelação de sinais associados. A lesão não é etiologicamente específica, mas pode seguir a lesão hepática induzida por aflatoxina ou pelo alcaloide da pirrolizidina. Uma incidência extremamente alta é reconhecida em felinos exóticos de cativeiro, como os guepardos, possivelmente em decorrência da ingestão de grande quantidade de vitamina A, embora o mecanismo dessa lesão não seja conhecido.

Distúrbios do Fluxo Sanguíneo no Fígado

Anemia

As regiões centrolobulares (periacinares) do lóbulo são as que recebem por último o sangue; portanto, ele é menos oxigenado, e os efeitos da hipóxia manifestam-se em geral primeiramente nessa área. A anemia aguda grave, independentemente da causa, pode causar degeneração paracentral ou centrolobular, e mesmo necrose dos hepatócitos. Isso ocorre tipicamente em anemias graves de início abrupto. A anemia crônica pode causar atrofia dos hepatócitos centrolobulares, que resulta em dilatação e congestão dos sinusoides (Fig. 8-32). O fígado de animais com anemia grave, tanto aguda quanto crônica, apresenta, caracteristicamente, um padrão lobular proeminente, que é evidente tanto na superfície capsular quanto na superfície de corte do órgão.

Fig. 8-32 Atrofia hepatocelular centrolobular no fígado de um canino.

Na anemia crônica, os hepatócitos centrolobulares, que são os últimos hepatócitos no lóbulo a receberem sangue oxigenado, tornam-se atróficos e, como consequência, seus sinusoides tornam-se mais dilatados. *C,* Veia central. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Desvios Portossistêmicos Congênitos

Um desvio portossistêmico congênito é um canal vascular anormal que permite que o sangue do sistema venoso portal desvie do fígado e drene para a circulação sistêmica. Um desvio congênito pode ser intra ou extra-hepático quanto à sua localização, mas geralmente limita-se a um único vaso de calibre relativamente grande (Fig. 8-33, *A*).

Foi descrita uma variedade de diferentes desvios. Tipicamente, os desvios portossistêmicos intra-hepáticos decorrem de falha no fechamento do ducto venoso ao nascimento. O ducto venoso é um vaso fetal normal que conduz sangue da veia porta para a veia cava caudal. Os desvios intra-hepáticos, como o ducto venoso patente, são mais frequentemente localizados no lado esquerdo do fígado e ocorrem mais comumente em cães de raças grandes. Os desvios congênitos extra-hepáticos, como as anastomoses da veia porta para a veia cava caudal e as anastomoses da veia porta para a veia ázigo, ocorrem mais frequentemente em cães de pequeno porte e gatos. Os desvios têm sido descritos em diversas espécies, mas ocorrem mais comumente no cão e no gato. Os animais afetados são geralmente subdesenvolvidos e frequentemente desenvolvem sinais de encefalopatia hepática. O fígado é pequeno e pode ter aparência histológica característica de atrofia lobular e reduplicação das arteríolas, além de veias portas pequenas ou ausentes nos tratos portais (Fig. 8-33, *B*). Estudos têm mostrado que a aparência histológica do fígado em animais com desvios portossistêmicos congênitos não é um bom indicador de prognóstico. A pressão na veia porta é normal nos desvios congênitos e, portanto, não ocorre ascite. As anastomoses vasculares anormais são em geral difíceis de ser identificadas sem o auxílio de exames de imagem *ante mortem*. Os cães acometidos frequentemente têm concentrações plasmáticas anormais de amônia e, como consequência, há a passagem de cristais de biurato de amônia para a urina (Fig. 8-34). Deve-se notar que o fígado apresenta resposta estereotipada à inadequada perfusão da veia porta. Assim, a aparência histológica dos desvios portossistêmicos congênitos e de outras anomalias vasculares do fígado (discutidas adiante) apresenta considerável sobreposição. Dados clínicos como presença ou ausência de vasos desviados e uma avaliação da pressão da veia porta podem ser necessários para a obtenção do diagnóstico final.

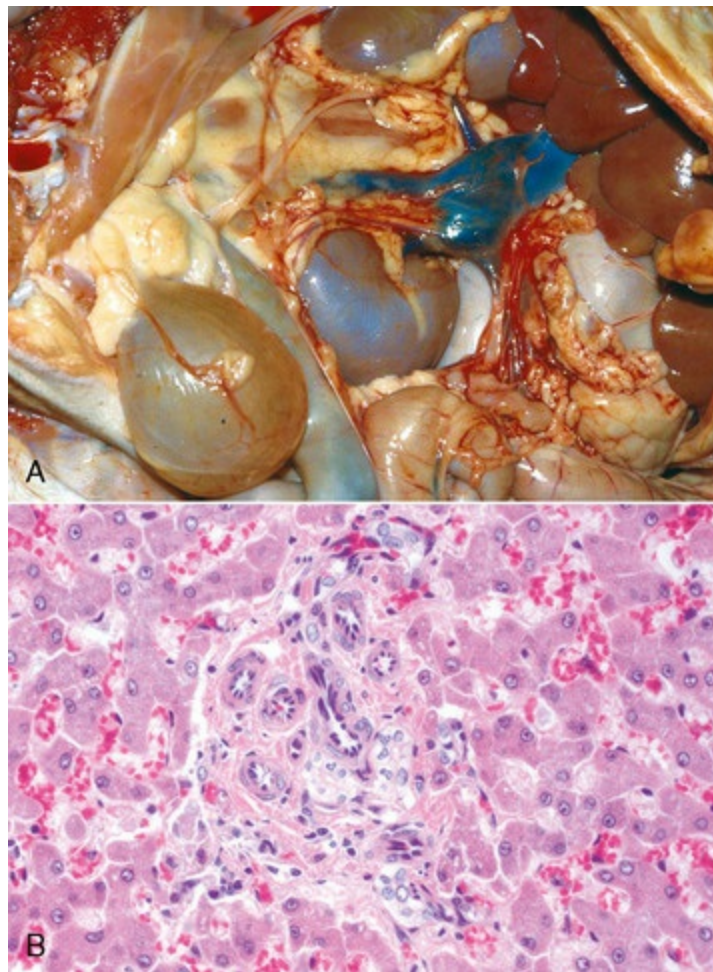



Fig. 8-33 Desvios portossistêmicos no fígado de um canino.

A, Um vaso anômalo que conecta a circulação portal com a circulação sistêmica é a lesão característica do desvio portossistêmico congênito. Note o pequeno tamanho e a coloração normal do fígado (em cima, abaixo da caixa torácica). **B,** Desvio portossistêmico congênito. As áreas portais são anormais porque não têm veia porta e contêm numerosas arteríolas de pequeno calibre. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. J. Sagartz, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The Univerity of Georgia. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Fig. 8-34 Cristais de biurato de amônia na vesícula urinária de um canino.

A vesícula urinária contém cristais de biurato de amônia. Esses cristais podem resultar do metabolismo anormal de amônia nos cães com anastomose vascular portossistêmica.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Hipertensão Portal

A pressão aumentada no interior da veia porta pode surgir por causa de distúrbios no fluxo de sangue venoso em qualquer um dos seguintes locais:

- Pré-hepático
- Intra-hepático
- Pós-hepático

A hipertensão portal pré-hepática é relativamente incomum e ocorre quando o fluxo de sangue através da veia porta é comprometido antes de entrar no fígado. A trombose da veia porta pode ser induzida por lesão ou por distúrbios inflamatórios locais, incluindo pancreatite, ou por estados hipercoagulantes. Êmbolos tumorais podem também obstruir a veia porta; assim como uma compressão externa por tumores ou abscessos pode restringir ou obstruir o fluxo da veia porta. A hipoplasia da veia porta (discutida adiante), acometendo o seu segmento extra-hepático, é outra causa a ser considerada.

A hipertensão portal intra-hepática ocorre pela resistência aumentada ao fluxo sanguíneo para os sinusoides ou no interior deles. A doença hepática crônica, que resulta tipicamente em septos colagenosos em ponte, perda da arquitetura lobular normal e formação de nódulos regenerativos, é a causa intra-hepática mais comum de hipertensão portal. A fibrose sinusoidal de doenças como a hepatite lobular

dissecante é outra causa. Distúrbios como doença veno-oclusiva, amiloidose, além de esquistossomose e outras doenças granulomatosas, podem também produzir hipertensão portal intra-hepática. Uma fístula arteriovenosa (discutida adiante) no parênquima hepático é outra ocorrência que pode levar à hipertensão portal intra-hepática.

As causas pós-hepáticas de hipertensão portal são incomuns e incluem quaisquer anormalidades que levem ao aumento na resistência ao fluxo venoso na veia hepática ou veia cava adjacente. As tromboses parcial ou completa das veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari) ou da veia cava caudal adjacente são as causas mais prováveis, embora incomuns, de hipertensão portal pós-hepática. Uma insuficiência cardíaca congestiva também pode levar à hipertensão portal.

Independentemente da causa, a hipertensão portal persistente pode dar origem a derivações portossistêmicas adquiridas, com exceção da congestão passiva, a qual raramente ou nunca resulta no desenvolvimento de desvios de vasos. Essas derivações em geral são numerosas e compostas de veias distendidas com paredes finas, as quais podem conectar as veias mesentéricas e a veia cava caudal (Fig. 8-35). A ascite é comum em condições que desenvolvem desvios adquiridos por causa de hipertensão portal a ela associada.

Fig. 8-35 Anastomose portossistêmica adquirida no abdômen de um canino.

A anastomose portossistêmica adquirida secundária à hipertensão portal (nesse caso, como consequência de hepatite crônica em um cão). As numerosas veias proeminentes que estão presentes sobre a superfície do rim permitem que o sangue no sistema venoso portal contorne o fígado e entre diretamente na circulação sistêmica.

(Cortesia de Dr. L. Hardy, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Anomalias Vasculares que Podem Produzir Hipertensão Portal

Desvios arteriovenosos intra-hepáticos (anastomoses)

Os desvios arteriovenosos, tanto adquiridos quanto congênitos, ocorrem nos caninos e nos felinos, e são comunicações diretas entre a artéria hepática e os ramos da veia porta. Eles podem ocorrer em qualquer lugar no interior do fígado. As partes acometidas do fígado contêm artérias convolutas de parede espessada e ramos distendidos da veia porta. O desvio de sangue pode levar à hipertensão portal ou à reversão da direção do fluxo do sangue portal, subsequente desenvolvimento de derivações portocavas adquiridas e ascite. Os sinais clínicos variam em intensidade, talvez relacionados ao calibre dos vasos acometidos, e provavelmente são o resultado do grau de desvio portossistêmico de sangue.

Hipoplasia da veia porta (displasia microvascular, hipertensão portal não cirrótica)

A hipoplasia da veia porta é uma anomalia vascular congênita que ocorre nos caninos e ocasionalmente nos felinos. Ela se caracteriza por veia porta intra-hepática ou extra-hepática anormalmente pequena, o que resulta em diminuição da perfusão hepática pelo fluxo de sangue da veia porta e em uma suscetibilidade para hipertensão portal. Tipicamente, os animais acometidos têm fígado pequeno e padrão histológico característico de hipoperfusão da veia porta: veia porta pequena ou ausente, arteríolas hepáticas proliferadas (a assim chamada reduplicação) e atrofia do hepatócito. Histologicamente, esse distúrbio assemelha-se às derivações portossistêmicas, mas os animais acometidos frequentemente têm hipertensão portal e ascite resultante. A fibrose portal e a hiperplasia biliar ocorrem em aproximadamente metade dos casos. Por causa das semelhanças histológicas entre a hipoplasia da veia porta e os desvios portossistêmicos congênitos, dados clínicos como exames de imagem, para determinar a presença de um desvio de vaso, são frequentemente necessários para se estabelecer o diagnóstico final do material de biópsia.

Distúrbios Vasculares Incidentais

Telangiectasia

Telangiectasia é a dilatação significativa dos sinusoides em áreas de perda de hepatócitos. Macroscopicamente, essas áreas aparecem como focos vermelho-escuros no fígado de tamanhos variáveis, desde pequenos pontos a vários centímetros (Fig. 8-36). A telangiectasia é particularmente comum em bovinos e aparentemente não tem significado clínico. Também ocorre em felinos idosos, nos quais pode ser confundida com tumores vasculares, como o hemangioma ou o hemangiossarcoma. Histologicamente, há ectasia do espaço sinusoidal e perda de hepatócitos. Não há evidência de inflamação ou fibrose associada a essa lesão.

Fig. 8-36 Telangiectasia na superfície de corte de um fígado de bovino.

A telangiectasia é uma condição em que os sinusoides hepáticos tornam-se dilatados e preenchidos por sangue. Essas lesões podem ser vistas como áreas vermelho-escuras ao corte e na superfície capsular do fígado.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Infarto

O infarto do fígado ocorre raramente em decorrência do aporte duplo de sangue para o órgão por parte da artéria hepática e da veia porta. Os infartos são em geral bem delineados e podem ser vermelho- escuros, quando agudos, ou pálidos, quando mais antigos. Eles tendem a ocorrer nas margens do fígado, a extremidade terminal da perfusão do parênquima, e podem acometer pequenas cunhas de apenas alguns centímetros de comprimento ou porções maiores de um lobo. A superfície de corte do fígado infartada tende a ser seca e granular. Histologicamente, o fígado infartado caracteriza-se por uma zona de necrose coagulativa, limitada por uma faixa basofílica de células inflamatórias e uma faixa mais externa de hiperemia (Fig. 8-37) A torção de lobos individuais do fígado, que ocorre raramente, pode resultar em oclusão vascular e infarto do lobo acometido.

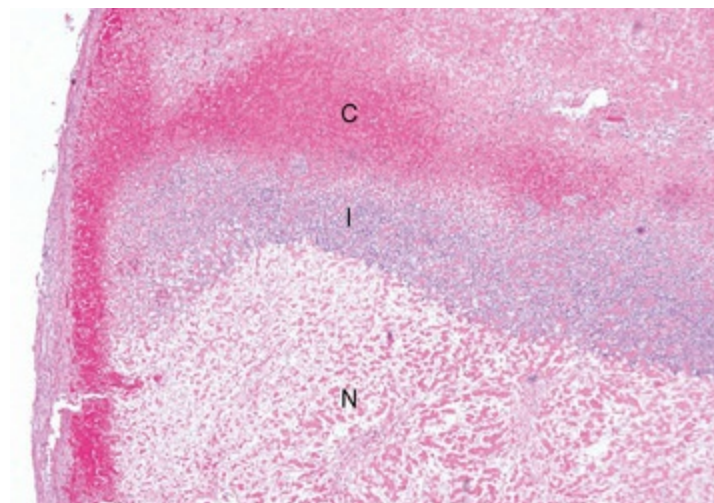



Fig. 8-37 Infarto hepático no fígado de um canino.

O infarto hepático é incomum e usualmente ocorre nas margens do fígado, onde as divisões terminais dos vasos sanguíneos são encontradas. O infarto do fígado caracteriza-se por zona de necrose de coagulação *(N)* coroada por células inflamatórias *(I)* e uma zona mais externa de congestão *(C)* no fígado viável. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Distúrbios metabólicos e acúmulos hepáticos

Esteatose Hepatocelular (Lipidose)

Os lipídios são transportados normalmente do tecido adiposo e do trato gastrointestinal para o fígado na forma de ácidos graxos livres ou quilomícrons, respectivamente. Nos hepatócitos, os ácidos graxos livres são esterificados para triglicérides, que são convertidos em colesterol ou fosfolipídios. Certo grau de oxidação de ácidos graxos em corpos cetônicos para a produção de energia ocorre no interior dos hepatócitos. Os triglicérides podem ser complexados com apoproteínas para formar lipoproteínas de baixa densidade, e estas são liberadas no plasma como fonte de energia prontamente disponível para uso por uma variedade de tecidos. Com exceção dos ruminantes, o fígado também produz lipídios a partir dos aminoácidos e da glicose.

A presença excessiva de lipídios no fígado é chamada de *lipidose* ou esteatose (também conhecida como fígado gorduroso ou alteração gordurosa), e ocorre quando a taxa de armazenamento de triglicérides nos hepatócitos excede sua taxa de degradação metabólica ou sua liberação como lipoproteínas. A esteatose hepatocelular obviamente não é uma entidade de doença específica, mas pode ocorrer como sequela de uma variedade de perturbações do metabolismo lipídico normal. Os mecanismos potenciais responsáveis pelo acúmulo excessivo de gordura no fígado são os seguintes:

1. Entrada excessiva de ácidos graxos no fígado, que ocorre como consequência de aporte dietético excessivo de gorduras ou mobilização elevada de triglicérides a partir do tecido adiposo por causa do aumento na demanda (p. ex., lactação, fome e anormalidades endócrinas).
2. A ingestão excessiva de carboidratos resulta na síntese de quantidades aumentadas de ácidos graxos e na formação excessiva de triglicérides no interior dos hepatócitos.
3. O funcionamento anormal do hepatócito leva ao acúmulo de triglicérides em seu interior como resultado da diminuição de energia para oxidação dos ácidos graxos, casos da hipóxia ou de dano mitocondrial, comprometendo a oxidação de ácidos graxos.
4. Aumento na esterificação de ácidos graxos para triglicérides em resposta a concentrações aumentadas de glicose e insulina, que estimulam a taxa de síntese de triglicérides a partir da glicose ou a partir de aumentos prolongados nos

quilomícrons dietéticos.

5. Diminuição na síntese de apoproteína, e subsequente diminuição na produção e exportação de lipoproteína dos hepatócitos.
6. Secreção prejudicada de lipoproteína do fígado por causa de defeitos secretores produzidos por hepatotoxinas ou drogas.

Deve-se salientar que estes são mecanismos potenciais (alguns sendo mais significativos que outros, dependendo da condição do animal) e que mais de um defeito pode ocorrer em qualquer distúrbio hepático. Independentemente da causa, a aparência macroscópica da esteatose hepatocelular é altamente característica. Com o acúmulo progressivo de lipídios, o fígado aumenta de tamanho e torna- se amarelo (Fig. 8-38, *A*). Em casos brandos, os lipídios podem acumular-se somente em porções específicas de cada lóbulo, como as regiões centrolobulares, concedendo ao fígado, desse modo, um padrão lobular proeminente. Em casos extremos, o fígado inteiro é acometido, e o órgão pode tornar-se consideravelmente aumentado e ter uma textura extremamente gordurosa. Histologicamente, o lipídio hepatocelular aparece como um vacúolo redondo claro. Os vacúolos são claros porque o lipídio é removido no processamento de rotina do tecido para análise histológica. A esteatose macrovesicular é mais comum e é caracterizada por grandes vacúolos que deslocam o núcleo do hepatócito (Fig. 8-38, *B*). A esteatose microvesicular tem vários vacúolos pequenos, redondos e claros que não deslocam o núcleo e podem ser associados com significativa disfunção hepatocelular. Cortes congelados e colorações especiais, como Oil Red-O, são empregados para identificar lipídios.

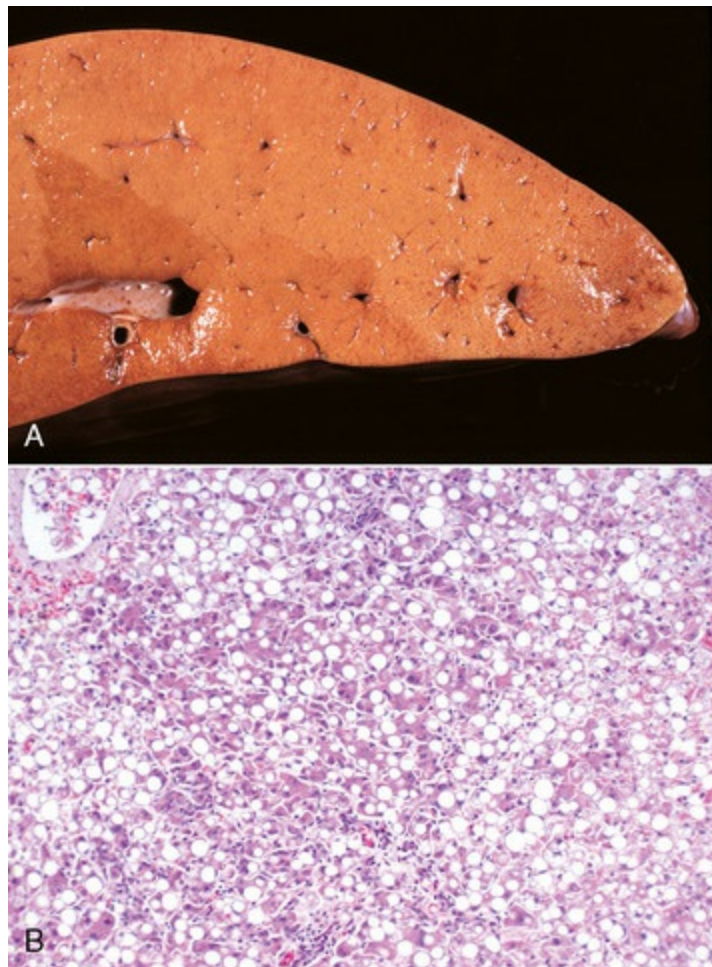



Fig. 8-38 Síndrome do fígado gorduroso (esteatose hepática).

A, Superfície de corte, vaca. O fígado está inchado e amarelo por causa de significativa infiltração de lipídios nos hepatócitos. **B,** Esteatose ou degeneração de gordura, gato. O acúmulo difuso de lipídios citoplasmáticos é evidente dentro dos hepatócitos em todo o fígado. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

São as seguintes as causas específicas e as síndromes de esteatose hepatocelular em animais domésticos:

1. As causas dietéticas de esteatose hepatocelular incluem excesso de dieta não variada em animais monogástricos, como uma dieta rica em gordura e/ou com colesterol alto. Deficiências de cobalto e vitamina B_{12} foram implicadas como causas do fígado gorduroso em ovinos e caprinos.
2. As causas tóxicas e anóxicas de esteatose hepatocelular são comuns. A lesão subletal (reversível) aos hepatócitos resulta frequentemente em acúmulo de lipídios nas células acometidas.
3. A cetose é uma doença metabólica que resulta do metabolismo comprometido dos carboidratos e ácidos graxos voláteis. Em tempos de demanda energética, os ácidos graxos livres são liberados dos estoques de gordura corpóreos e

esterificados para acil-CoA graxos no fígado. Os corpos cetônicos (ácido acetoacético e β-hidroxibutírico) são derivados de acil-CoA graxos por oxidação na mitocôndria. Nos animais prenhes e lactentes, há demanda contínua por glicose e aminoácidos, e a cetose acontece quando o metabolismo das gorduras, que ocorre em resposta às demandas energéticas aumentadas, torna-se excessivo. A cetose caracteriza-se por concentrações aumentadas de corpos cetônicos no sangue (hipercetonemia), hipoglicemia e baixas concentrações de glicogênio hepático. A cetose é comum em ruminantes e ocorre usualmente durante o pico de lactação, enquanto a cetose dos ovinos se apresenta, em geral, no final da gestação, particularmente em ovelhas gestando gêmeos. Esta última doença é conhecida como toxemia da gestação.

4. A síndrome do fígado gorduroso bovino, conhecida também como *doença hepática gordurosa*, tem mecanismo similar ao da cetose e é especialmente comum em ruminantes com alta demanda de energia. No gado leiteiro, a doença geralmente ocorre em animais obesos em gestação tardia alguns dias após o parto ou no pico da lactação, e é frequentemente precipitada por um evento que causa anorexia, como retenção de placenta, metrite, mastite, deslocamento do abomaso ou paresia da parturiente. Tipicamente, os bovinos de corte acometidos são obesos, e a doença ocorre alguns dias antes do parto. O acúmulo de lipídios no fígado é o resultado da mobilização aumentada dessas substâncias a partir do tecido adiposo, o que resulta em influxo aumentado de ácidos graxos para o fígado e, em casos graves, em função hepatocítica defeituosa. Esta, por sua vez, causa exportação diminuída de lipoproteína a partir do fígado.
5. A síndrome do fígado gorduroso felino é distinta da esteatose hepatocelular idiopática (lipidose) reconhecida nessa espécie. Os felinos afetados são tipicamente obesos e anoréticos, e não têm outras doenças que poderiam causar a esteatose hepatocelular. Os felinos com esse tipo de esteatose hepatocelular frequentemente desenvolvem insuficiência hepática, icterícia e, subsequentemente, encefalopatia hepática.
6. A esteatose hepatocelular ocorre em pôneis, cavalos miniaturas e burros. Os pôneis Shetland são os mais predispostos. Em geral, tal condição ocorre em éguas lactentes ou prenhes com sobrepeso, caracteristicamente após um evento que cause estresse ou anorexia. Além da considerável esteatose hepatocelular, os pôneis acometidos são usualmente hiperlipêmicos e podem também manifestar sinais de insuficiência renal e ruptura hepática. Em casos graves, pode ocorrer encefalopatia hepática e/ou coagulação intravascular disseminada terminal.
7. Os distúrbios endócrinos, como diabetes melito e hipotireoidismo, podem

desencadear esteatose hepatocelular em uma variedade de espécies. Nesses casos, ela é obviamente uma manifestação de metabolismo anormal. O acúmulo de lipídios no fígado do animal diabético é o resultado da mobilização aumentada de gorduras e do uso diminuído de lipídios pelos hepatócitos lesados.

Acúmulo de Glicogênio

A glicose é normalmente armazenada nos hepatócitos como glicogênio e está frequentemente presente em grande quantidade após a alimentação. O acúmulo hepático excessivo de glicogênio ocorre com as perturbações metabólicas que envolvem a regulação de glicose, tais como o diabetes melito e as doenças de armazenamento do glicogênio. Nesses exemplos, o envolvimento hepático é apenas uma manifestação de um processo de doença sistêmica. Um acúmulo excessivo de glicogênio hepático secundário a uma quantidade exagerada de glicocorticoides também é observado em cães, e é explicado mais adiante na seção sobre doenças hepáticas caninas.

Macroscopicamente, o acúmulo de glicogênio no fígado pode levar a graus variáveis de palidez e inchaço. Microscopicamente, os hepatócitos estão inchados pela vacuolização rendilhada do citoplasma. Ao contrário de vacúolos lipídicos, os vacúolos de glicogênio são maldefinidos e os núcleos dos hepatócitos não são deslocados para a periferia da célula.

Doenças de depósito lisossômico

A vacuolização dos hepatócitos e das células de Kupffer pode ser observada em vários tipos de doenças de depósito lisossômico. Esta lesão é mais frequentemente vista em conjunto com a vacuolização de neurônios, de outros macrófagos e/ou de outras células. Os animais afetados são geralmente jovens, e têm um padrão anormal de crescimento e desenvolvimento.

Amiloidose

A amiloidose hepática ocorre na maioria das espécies de animais domésticos. A amiloidose não é uma doença específica, mas um termo usado para várias doenças que levam à deposição de proteínas compostas de lâminas β pregueadas de fibrilas não ramificadas. Os fígados acometidos são aumentados, friáveis e pálidos (Fig. 8-39, *A*). Histologicamente, o amiloide hepático aparece como depósitos amorfos eosinofílicos brilhantes que são usualmente encontrados no espaço de Disse ao longo dos sinusoides mas que também podem ocorrer nos tratos portais e nas paredes dos

vasos sanguíneos (Fig. 8-39, *B*). As propriedades físicas do amiloide são responsáveis por sua birrefringência e aparência característica de maçã verde em cortes corados pelo vermelho congo vistos sob luz polarizada. Até 15 proteínas amiloides foram identificadas, mas o amiloide hepático é usualmente derivado de um de três tipos. Na amiloidose primária, a fibrila amiloide é designada LA (cadeia leve amiloide), e é composta de cadeias leves de imunoglobulina derivadas de regiões variáveis de κ e λ aminoterminais das cadeias leves e sintetizadas por neoplasias de plasmócitos. A amiloidose secundária ou reativa ocorre em consequência de inflamação prolongada, como uma infecção crônica ou uma destruição tecidual. Na amiloidose secundária, de longe a forma de ocorrência mais comum em medicina veterinária, as fibrilas são compostas de amiloide A (AA). A proteína precursora é a proteína sérica associada ao amiloide (SAA), uma apolipoproteína, que é uma proteína de fase aguda sintetizada pelo fígado. A amiloidose familiar ou hereditária é incomum nos animais, mas ocorre nos cães shar-pei, e em gatos abissínios, siameses e outras raças orientais.

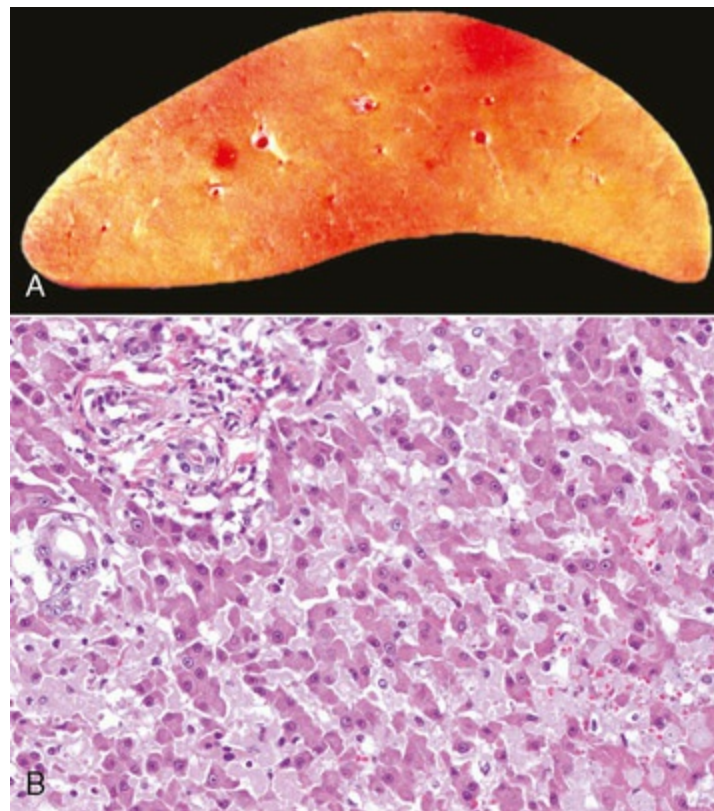



Fig. 8-39 Amiloidose hepática no fígado.

A, Superfície de corte, pato. A amiloidose hepática conferiu ao fígado acometido caráter firme, modelável e coloração acastanhada pálida. **B,** Canino. Os espaços de Disse perisinusoidais adjacentes aos sinusoides são revestidos com um material opaco amiloide eosinofílico (hialino). Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Drs. J. King e L. Roth, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Independentemente da causa, o amiloide pode se acumular em vários locais. Ele

pode se acumular nas paredes dos vasos na área portal, no tecido conjuntivo da área portal e no espaço de Disse, onde prejudica o acesso normal do plasma aos hepatócitos. Os depósitos de amiloide podem produzir vários graus de hepatomegalia, e grandes acúmulos fazem com que o fígado fique pálido. Em casos graves, os animais acometidos podem ter sinais clínicos de disfunção ou insuficiência hepática porque o fígado torna-se mais frágil; podem ocorrer ruptura do fígado e exsanguinações, especialmente nos equinos. Frequentemente, o amiloide é também depositado nos rins, particularmente nos glomérulos. A insuficiência renal frequentemente ocorre antes que os sinais clínicos de disfunção hepática se manifestem.

Acúmulo de Cobre

A intoxicação por cobre é considerada um distúrbio metabólico porque a lesão hepática na intoxicação por cobre nos animais domésticos frequentemente é o resultado do acúmulo progressivo de cobre no interior do fígado. Isso ocorre em animais domésticos, especialmente ovinos, nos quais o depósito de cobre é fracamente regulado. Distúrbios hereditários do metabolismo do cobre também foram descritos nos caninos, porém raramente em gatos.

O cobre é um elemento essencial para todas as células; mas, mesmo um excesso modesto, pode ameaçar a vida porque o cobre deve ser isolado apropriadamente para evitar a toxicose. Normalmente, o cobre sérico está ligado à ceruloplasmina, e a maioria do cobre hepático é ligada à metalotioneína e armazenada em lisossomos. O excesso de cobre, assim como o excesso de ferro, pode levar à produção de oxigênio reativo, que inicia reações de peroxidação lipídica destrutivas que afetam a mitocôndria e outras membranas celulares. Em animais domésticos, a toxicose por cobre ocorre como consequência de um dos seguintes fatores:

1. Excesso dietético em ruminantes, particularmente ovinos. Em suínos, ocorre, por exemplo, em razão de suplementação dietética excessiva na tentativa de correção da deficiência de cobre ou por meio da contaminação da pastagem com cobre oriundo de *sprays* ou fertilizantes. Ocorre também em caprinos que têm acesso aos blocos minerais que contêm cobre formulados para bovinos.
2. Animais que se alimentam de pastagens com concentrações normais de cobre mas com concentrações inadequadas de molibdênio, o qual prejudica a captação de cobre.
3. Animais que se alimentam em pastagens com plantas que contêm fitotoxinas hepatotóxicas, usualmente alcaloides da pirrolizidina. Exemplos comuns dessas

plantas são as espécies *Heliotropium, Crotalaria* e *Senecio* (consulte a Tabela Web 8-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os alcaloides pirrolizidínicos impedem a síntese de DNA hepatocelular e a mitose. Essa falha para repor os hepatócitos necróticos leva a uma carga sempre crescente de cobre nos hepatócitos sobreviventes porque esses hepatócitos captam o cobre liberado pelas células mortas.

4. Distúrbios no metabolismo do cobre, como ocorre em cães. O distúrbio é mais bem detectado em Bedlington Terriers, que têm herança autossômica recessiva com uma mutação no gene COMMD1 que leva a uma excreção prejudicada de cobre, a qual resulta em acúmulo progressivo no fígado.

As consequências do acúmulo excessivo de cobre no fígado de animais domésticos dependem das espécies. Consulte as seções de doenças específicas de cada espécie para obter mais informações.

Acúmulo de Pigmento

Os pigmentos são substâncias coloridas, alguns dos quais constituintes celulares normais, enquanto outros se acumulam apenas em circunstâncias anormais. Eles são discutidos com detalhes no Capítulo 1.

Pigmentos Biliares

Os pigmentos biliares podem se acumular em quantidade excessiva em consequência de colestase intra-hepática ou extra-hepática; e produzem, de maneira característica, icterícia e coloração verde do fígado.

Hemossiderina

A hemossiderina é um pigmento granular marrom-dourado que contém ferro e é derivado da ferritina, a proteína inicial da reserva de ferro. À medida que o ferro se acumula no interior da célula, agregados de moléculas de ferritina formam a hemossiderina (consulte a Figura Web 8-6 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A maior parte da hemossiderina nas células de Kupffer e em outros macrófagos localizados em tecidos distribuídos por todo o corpo é derivada do ferro presente na transferrina e, em menor grau, da hemoglobina. A hemossiderina se forma no fígado quando há excesso de ferro local ou sistêmico, como acontece quando a quebra eritrocítica é excessiva (p. ex., anemia hemolítica), e nas áreas de necrose hepática. Uma carga sistêmica excessiva de ferro, que é caracterizada por hemossiderina abundante em muitos tecidos, sem prejuízo do funcionamento do órgão, é chamada de hemossiderose. Em contraste, a

hemocromatose é um depósito anormalmente aumentado de ferro no corpo que causa disfunção hepática. Um acúmulo significativo de ferro pode produzir um fígado marrom-escuro ou mesmo negro.

Lipofuscina

A lipofuscina é um pigmento insolúvel castanho-amarelado a castanho- escuro derivado da oxidação incompleta dos lipídios, como aquelas que ocorrem nas membranas celulares (consulte a Figura Web 8-7 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A lipofuscina é progressivamente oxidada com o tempo; assim, ela é, na verdade, um grupo de pigmentos lipídicos que consistem em polímeros de lipídios, fosfolipídios, proteína (e carboidrato mínimo nas formas precoces). A quantidade de lipofuscina presente no fígado tende a aumentar com a idade.

Melanina

A melanina é um pigmento endógeno castanho-escuro ou preto. Os distúrbios benignos de pigmentação da melanina são comumente designados como melanose. A melanose congênita do fígado ocorre em suínos e ruminantes, e produz áreas de tamanhos variados de descoloração do fígado. A “melanose” adquirida dos ovinos foi descrita na Austrália e está associada à ingestão de certas plantas, mas não há confirmação de que o pigmento seja a melanina, podendo ser derivado de um componente das plantas ingeridas.

Hematina Parasitária

Os trematódeos hepáticos produzem excreções muito escuras que contêm uma mistura de ferro e porfirina. Essas excreções produzem a mudança de cor característica que ocorre na fasciolíase *(Fasciola hepatica)*, e é significativa especialmente nos tratos migratórios produzidos pelo *Fascioloides magna* no fígado dos bovinos (Fig. 8-56).

Doenças infecciosas do fígado

Doenças Virais

Infecções por Herpesvírus

As infecções do fígado por herpesvírus ocorrem tipicamente em neonatos ou fetos. Já foram descritos vários herpesvírus abortivos, sendo cada espécie animal acometida por um vírus específico. Alguns exemplos desses vírus: herpesvírus equino abortivo *(herpesvírus equino 1)*, vírus da rinotraqueíte infecciosa bovina *(herpesvírus bovino 1)*, herpesvírus caprino, herpesvírus canino *(herpesvírus canino 1)*, vírus da rinotraqueíte

viral felina *(herpesvírus felino 1)* e vírus da pseudorraiva *(herpesvírus suíno 1)*.

A infecção pode ocorrer por várias vias, incluindo a exposição transplacentária, a passagem através do canal do parto, o contato com ninhadas infectadas e o contato com secreções oronasais da mãe. Em neonatos, a infecção inicial ocorre, em geral, no epitélio oronasal, onde a replicação viral acontece primeiramente. Após a replicação local, o vírus penetra na corrente sanguínea por meio das células fagocíticas mononucleares. A viremia leva à disseminação do vírus para uma variedade de órgãos, e a infecção viral é citolítica.

Os herpesvírus abortivos induzem caracteristicamente a formação de áreas de necrose multifocais, aleatoriamente distribuídas e pequenas (<1 mm) em vários órgãos fetais, inclusive o fígado (Fig. 8-40, *A*). Lesões similares ocasionalmente estão presentes em neonatos infectados com o herpesvírus.

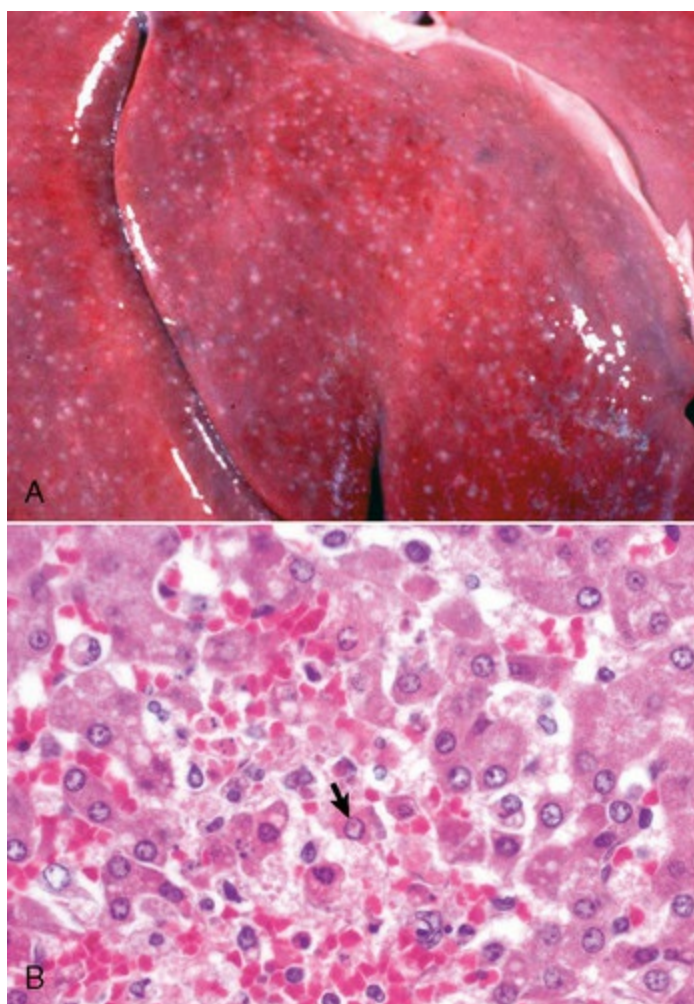



Fig. 8-40 Hepatite por herpesvírus equino e necrose hepática no fígado de um potro.

A, Note os focos cinza a brancos de necrose hepatocelular aleatória causada pelo herpesvírus equino. **B,** A infecção dos hepatócitos pelo herpesvírus equino produz inclusões intranucleares acidófilas características circundadas por zona clara que as separa da cromatina marginada *(seta)*. Note a necrose celular individual. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Drs. J. King e L. Roth, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen,*

College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Histologicamente, o herpesvírus pode produzir necrose hepática multifocal, com inflamação leve em fetos e neonatos (Fig. 8-40, *B*). O fígado geralmente é acometido, mas os focos de necrose estão presentes mais consistentemente nos rins, pulmões e baço. O vírus acomete os neonatos com mais frequência nas primeiras 2 semanas de vida, e a situação é mais grave antes que eles desenvolvam uma termorregulação eficaz. Os animais que conseguem manter a temperatura corpórea normal apresentam menos probabilidade de serem acometidos.

Outras Infecções Virais

A hepatite canina infecciosa, a febre do Vale Rift,e a doença de Wesselsbron são discutidas nas seções sobre doenças específicas das espécies, no final do capítulo.

Certas doenças virais podem acometer o fígado, mas o envolvimento do órgão invariavelmente não ocorre ou, se ocorrer, é mais uma manifestação de um processo sistêmico. Tais doenças incluem a peritonite infecciosa felina (PIF), que se caracteriza por focos de vasculite piogranulomatosa ou acúmulos perivasculares de linfócitos e plasmócitos no interior de vários órgãos, algumas vezes incluindo o fígado. As formas subagudas e crônicas da anemia infecciosa equina caracterizam-se por acúmulos celulares, particularmente linfócitos, nos sinusoides e no espaço de Disse. A infecção adenoviral sistêmica que acomete os filhotes de ovinos, bovinos e caprinos pode produzir áreas multifocais de necrose hepatocelular, colangite e necrose do epitélio biliar. *O circovírus suíno* tipo 2 lesiona os hepatócitos e as células de Kupffer, e pode causar necrose leve a grave.

Doenças Bacterianas

Abscessos e Granulomas Hepáticos

As bactérias podem alcançar o fígado através de diferentes caminhos e formar abscessos (Figs. 8-41 a 8-43). Os caminhos são os seguintes:

- A veia porta
- As veias umbilicais a partir de infecções umbilicais em animais recém-nascidos
- A artéria hepática, como parte de bacteremia generalizada
- Infecção ascendente do sistema biliar
- Migração parasitária
- Extensão direta de um processo inflamatório a partir dos tecidos imediatamente adjacentes ao fígado, como o retículo.

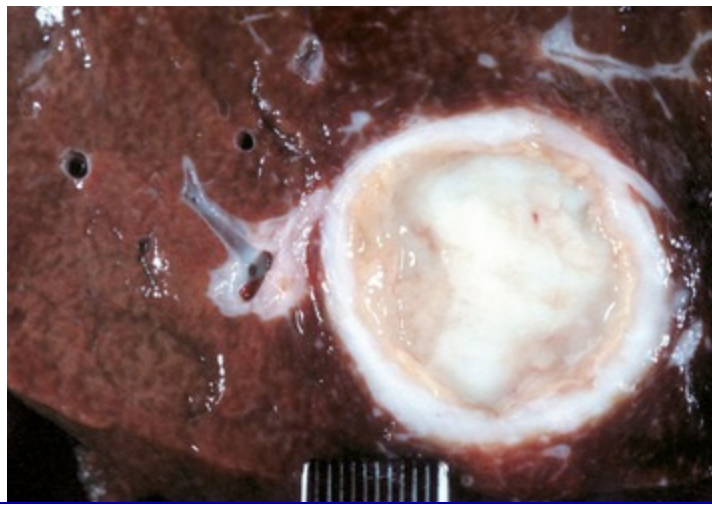



Fig. 8-41 Abscesso hepático crônico (*Corynebacterium pseudotuberculosis*) no fígado de um ovino.

Note a cápsula fibrosa espessa e o exsudato caseoso pálido cheio de pus produzido pelo *Corynebacterium pseudotuberculosis* nos ovinos.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

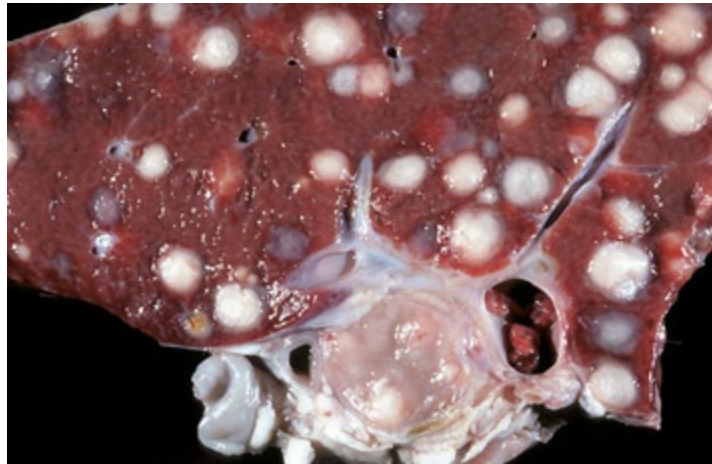



Fig. 8-42 Abscessos hepáticos (***Rhodococcus equi***) no fígado de um caprino.

Abscessos hepáticos disseminados em caprino causados por *Rhodococcus equi*. Essa lesão é mais comumente encontrada nos potros.

(Cortesia de Dr. P. Stromberg, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

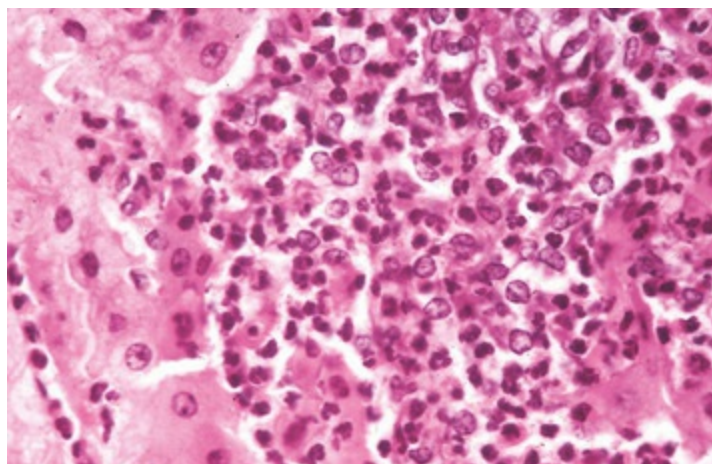



Fig. 8-43 Abscesso hepático no fígado de um bovino.

Um abscesso no fígado é similar àquele observado em outros tecidos e consiste em infiltrado de neutrófilos, neutrófilos degenerados e restos celulares necróticos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, Univesity of Tennessee.)

Tanto os organismos gram-positivos quanto os gram-negativos podem causar abscessos hepáticos. Em pequenos animais adultos, os abcessos hepáticos são geralmente causados por qualquer organismo de uma variedade de espécies entéricas, bem como por *Francisella* spp., *Nocardia asteroides,* e *Actinomyces* spp. Infecções bacterianas do fígado e subsequente formação de abscesso hepático ou focos de necrose são especialmente comuns em potros recém-nascidos e ruminantes, além dos bovinos em confinamento. Isso ocorre geralmente como uma sequela da rumenite tóxica, uma vez que a lesão na mucosa do rúmen permite que a microbiota ruminal, particularmente *Fusobacterium necrophorum,* entre na circulação portal. Após se alojarem no fígado, as bactérias proliferam e produzem áreas focais de necrose hepatocelular e hepatite que podem, com o tempo, evoluir para abscessos hepáticos (Fig. 8-44). Os abscessos hepáticos dos bovinos são lesões incidentais, mas podem causar perda de peso e diminuição na produção de leite. Menos comumente, um abscesso hepático pode invadir o lúmen de uma veia hepática ou veia cava caudal. Isso pode causar flebite, que resulta em trombose mural, e, por causa da obstrução ao fluxo de saída da drenagem venosa do fígado, podem ocorrer congestão hepática e hipertensão portal (Fig. 8-45). O destacamento de porções desses trombos murais pode produzir tromboêmbolos sépticos, que se alojam nos pulmões. A ruptura dos abscessos hepáticos diretamente no interior da veia hepática ou da veia cava caudal ocorre esporadicamente em bovinos e pode resultar em embolização séptica fatal dos pulmões. Algumas vezes, a morte pode ser súbita em razão do bloqueio de grandes áreas dos capilares pulmonares pelo exsudato. Os abscessos hepáticos derivados de bactérias que chegam pela veia porta podem não ser uniformemente espalhados por todo o fígado, possivelmente pela distribuição seletiva de sangue portal pelos diferentes lobos hepáticos, que é chamada de *fluxo portal.* Ocasionalmente, fungos como o *Mucor* sp., que proliferam em áreas de ulceração do rúmen, invadem a circulação portal e são transportados para o fígado, onde ocorrem extensas áreas de necrose e inflamação (Fig. 8-46).

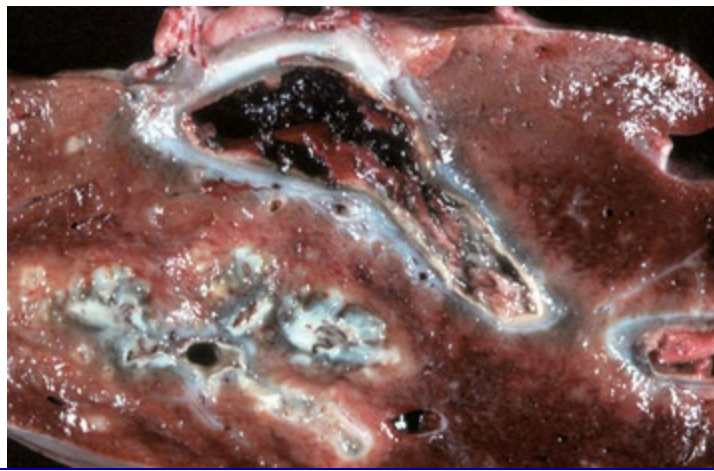



Fig. 8-44 Abscesso hepático (*Fusobacterium necrophorum*) no fígado de um bovino.

Focos de necrose e formação de abscesso. Abscessos como este podem erodir a parede de uma veia hepática ou da veia cava caudal, romper-se e liberar seus conteúdos na corrente sanguínea.

(Cortesia de Dr. P. Stromberg, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

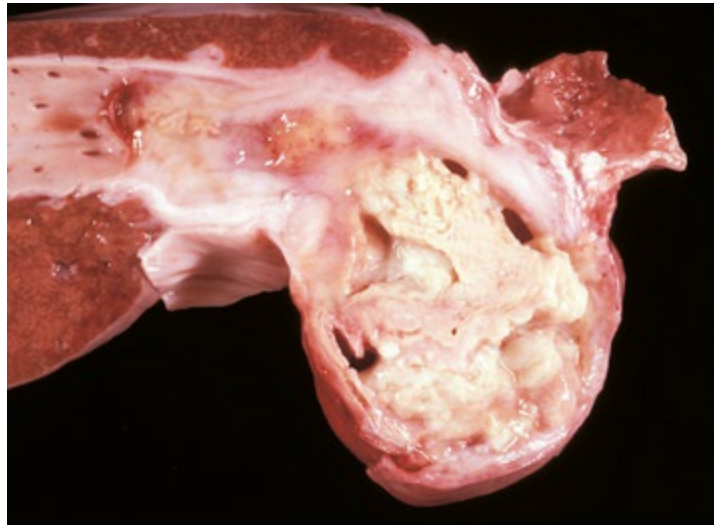



Fig. 8-45 Abscesso hepático na veia cava caudal de um bovino.

Um abscesso hepático erodiu a parede da veia cava, rompeu-se e liberou seu conteúdo para a veia cava caudal.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

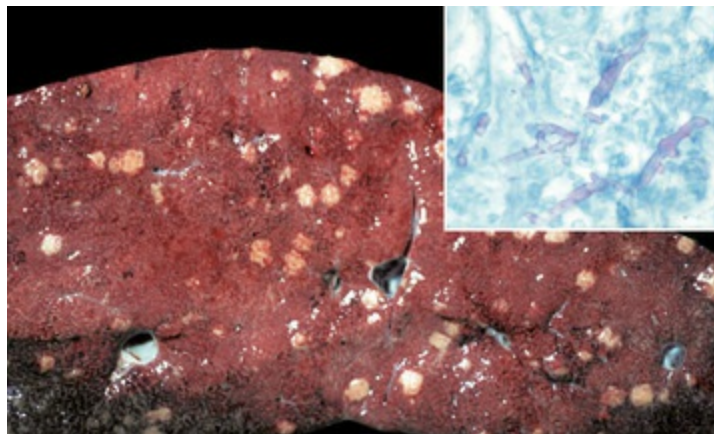



Fig. 8-46 Focos necróticos múltiplos e infecção fúngica disseminada (*Mucor* spp.) no fígado de um bovino.

O Mucor spp. entra no sangue portal após uma rumenite ulcerativa, e causa necrose focal e inflamação no fígado. *Detalhe*. As hifas do organismo causador *(rosa)* são, usualmente, evidentes no interior do granuloma. Reação com ácido periódico de Schiff (PAS).

(Figura cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. Detalhe cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, Univesity of Tennessee.)

A tuberculose *(Mycobacterium bovis)* foi erradicada de quase todos os Estados Unidos, mas sua ocorrência em outros países varia de acordo com a eficácia das medidas de controle. O sítio primário da doença é o pulmão, com subsequente disseminação para outros órgãos, incluindo o fígado. Outras espécies de animais domésticos podem ser infectadas pelo *Mycobacterium bovis*, que é também um micróbio zoonótico. O complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* pode ocorrer em animais domésticos, especialmente cães em áreas do sul dos Estados Unidos. Os granulomas apresentam distribuição aleatória (*i. e.*, expansão hematógena) no fígado. Eles apresentam um núcleo central de resíduos celulares, caseificação e inflamação granulomatosa circundado por uma cápsula fibrosa (Fig. 8-47).

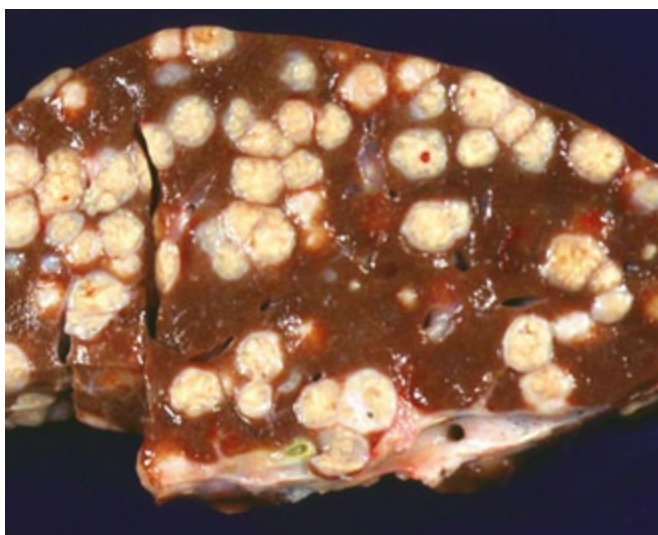



Fig. 8-47 Granulomas caseosos múltiplos e tuberculose (*Mycobacterium bovis*), no fígado de um bovino.

A tuberculose hepática caracteriza-se por granulomas caseosos brancos a amarelos, multifocais e aleatórios nas superfícies capsular e de corte.

(Cortesia de Dr. M. Domingo, Autonomous University of Barcelona; e do Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia.)

Doença de Tyzzer

Essa doença é causada pelo *Clostridium piliforme* (antigamente, *Bacillus piliformis)*, um

parasita intracelular obrigatório gram-negativo. Ele é bem reconhecido em animais de laboratório, mas ocorre também, embora esporadicamente, em animais domésticos. A infecção é mais comum nos potros, mas também foi descrita em bezerros, gatos, cães e outras espécies. De modo característico, somente animais muito jovens ou imunocomprometidos são acometidos. As bactérias são encontradas no trato intestinal de roedores. A infecção ocorre provavelmente por via oral. Os mecanismos de entrada e fixação nas células do hospedeiro são desconhecidos. Após a colonização do trato gastrointestinal, os organismos penetram pela drenagem venosa portal e entram no fígado. A doença caracteriza-se por linfonodos abdominais aumentados, edemaciados e hemorrágicos; por hepatomegalia; e por presença de focos pálidos, aleatoriamente distribuídos, de necrose hepatocelular circundados por variavelmente intenso infiltrado inflamatório de neutrófilos e células mononucleares (Fig. 8-48, *A*). O diagnóstico requer a detecção de grandes e característicos bacilos alongados no interior de hepatócitos viáveis nas margens dos focos necróticos (Fig. 8-48, *B*). As colorações pela prata de Warthin-Starry ou Gomori são frequentemente usadas para esse propósito (Fig. 8-48, *C*).

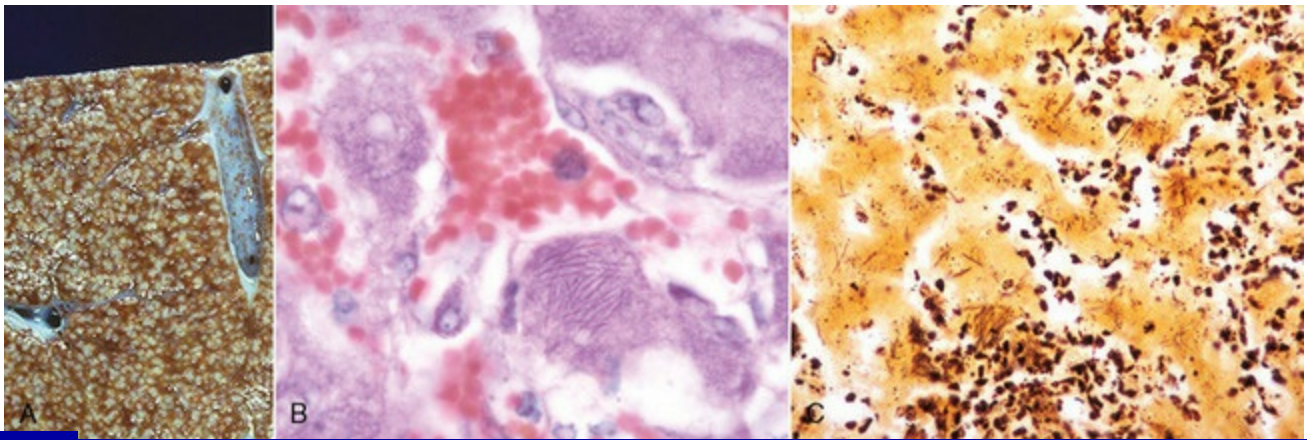



Fig. 8-48 Doença de Tyzzer (Clostridium piliforme).

A, Fígado de um equino. Focos de necrose disseminada cinza-brancos de 1 a 2 mm circundados por inflamação supurativa. **B,** Potro. O *Clostridium piliforme* pode ser identificado pela distribuição aleatória de bactérias filamentosas no citoplasma dos hepatócitos. Coloração de Giemsa. **C,** Potro. O *Clostridium piliforme* pode ser visto rapidamente com colorações especiais como Giemsa e Warthin-Starry. Coloração Warthin-Starry.

*(**A** cortesia de Dr. R.C. Giles, da Universidade de Kentucky, e do Noah 's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia. **B** e **C** Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Leptospirose

Essa doença é causada pela infecção com bactéria móvel, espiral e fina do gênero *Leptospira.* Há duas espécies, das quais a *Leptospira interrogans* é capaz de causar doença em animais. A taxonomia desses organismos é complicada porque há mais de

23 sorogrupos patogênicos antigenicamente distintos e 200 sorovares. Cada sorovar pode diferir no que diz respeito às espécies acometidas, aos órgãos acometidos e à gravidade da doença. As leptospiras entram no corpo através das mucosas ou da pele se suas funções de barreira estiverem rompidas. Água, leitos de rio e solo contaminados são fontes comuns de infecção, já que o organismo é eliminado pela urina. Os fetos podem desenvolver infecção transplacentária. A infecção pode envolver as hemácias, o rim, o fígado e vários outros tecidos, dependendo do sorovar infectante. Isso ocorre porque vários sorovares causam anemia hemolítica intravascular que leva a lesão isquêmica nas áreas centrolobulares. Além disso, os organismos estão presentes em grande número no fígado, embora os efeitos diretos das toxinas da leptospira sobre os hepatócitos não estejam bem estabelecidos.

As lesões macroscópicas incluem icterícia, quando os animais são infectados por sorovares que produzem hemólise. Hemorragia hepática e ascite podem ocorrer, dependendo do curso da infecção e do sorovar envolvido. Em alguns casos, a infecção aguda pode causar necrose focal, em vez de necrose centrolobular, ou ambas podem ocorrer simultaneamente. Uma alteração comum, mas não específica, encontrada no fígado de cães infectados é a dissociação dos hepatócitos. As células acometidas tornam-se arredondadas e têm citoplasma granular eosinofílico, além de núcleo hiperbasofílico, retraído e escuro. Os trajetos da bile nos canalículos são frequentemente aparentes. As células de Kupffer podem conter grande quantidade de hemossiderina. Relatou-se que a infecção de cães por *Leptospira grippotyphosa* produz hepatite crônica (ativa-crônica), mas é improvável que a leptospira esteja envolvida na patogênese da maioria dos casos de hepatite crônica.

Outras Infecções Bacterianas

Essas doenças são apresentadas em grupo porque todas elas se originam de uma bacteremia que ocorre durante a infecção sistêmica. A lista completa das infecções sistêmicas que podem produzir necrose hepatocelular e hepatite está além do escopo deste capítulo, mas os exemplos incluem *Yersinia pseudotuberculosis, Salmonella* spp. (as lesões presentes no fígado são infiltrações discretas de células inflamatórias mononucleares mistas que muitas vezes são referidas como nódulos *paratifoides)* e *Brucella* spp., que atingem muitas espécies (Fig. 8-49, *A* e *B*). *Haemophilus agni* e *Pasteurella haemolytica* podem apresentar-se como infecções nos ovinos. Outras infecções incluem: *Arcanobacter pyogenes (Actinomyces pyogenes),* em fetos e neonatos de bovinos; *Campylobacter fetus* ssp, em fetos e neonatos de ovinos; infecção por *Actinobacillus equuli,* (Fig. 8-50) em neonatos de equinos; e infecção por *Nocardia asteroides* nos caninos. *Yersinia tularensis (Francisella tularensis),* a causadora da tularemia, pode ocorrer em caninos e felinos. Infecções bacterianas como essas

podem produzir lesões no fígado que variam de pequenos focos de necrose hepática a grandes e múltiplos abscessos. A determinação do agente causal específico é, em geral, dependente do isolamento e da caracterização da bactéria.

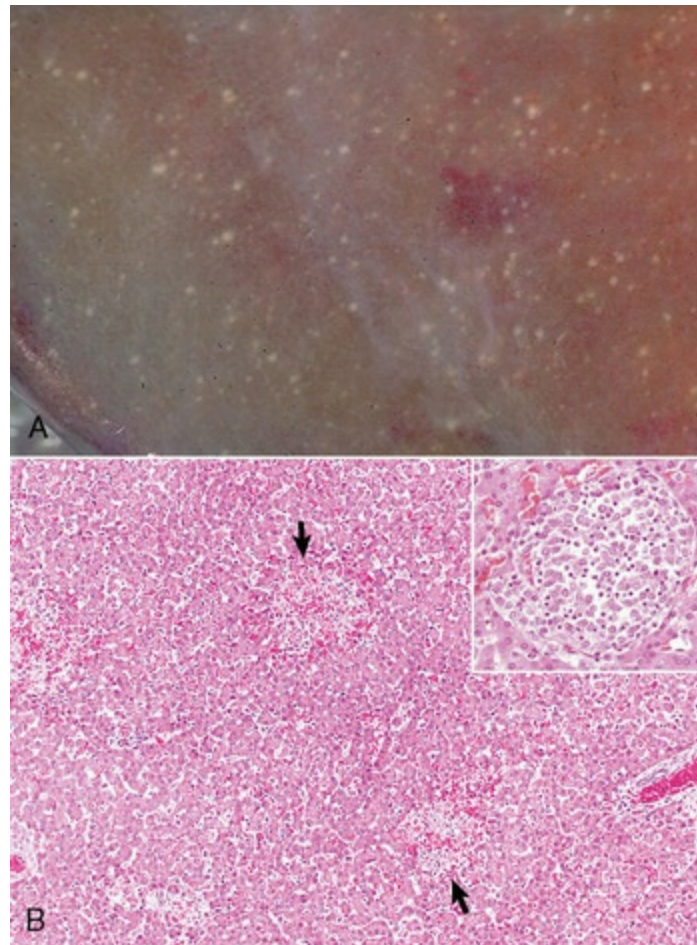



Fig. 8-49 Salmonelose hepática no fígado.

A, Superfície diafragmática de um bovino. Focos aleatórios de necrose focal, medindo 1 a 2 mm, em bovino com septicemia por Salmonella. Múltiplos focos pálidos de necrose subcapsular estão evidentes. **B**, Em suíno, com a evolução da doença, os focos necróticos são infiltrados por macrófagos e formam distintos granulomas chamados de nódulos paratifoides *(setas)*. Coloração H&E. *Detalhe,* Maior aumento de um nódulo paratifoide. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, Univesity of Tennessee. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, Univesity of Tennessee. Detalhe cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

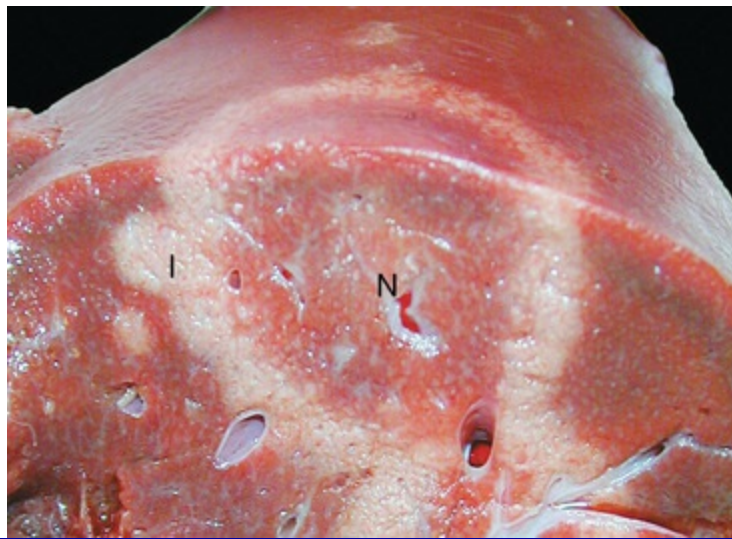



Fig. 8-50 Campilobacteriose hepática e hepatite necrosante multifocal nas superfícies capsular e de corte do fígado de um feto de cordeiro.

A lesão consiste de um centro necrótico (necrose de coagulação) *(N)* que, em lesões mais antigas, é distintamente escuro e deprimido. Este centro é rodeado por uma borda branca a cinza de células inflamatórias *(I)*. A superfície de corte *(inferior)* ilustra as mesmas alterações e a extensão da necrose no parênquima hepático.

(Cortesia de Drs. C. Lichtensteiger e R. Doty, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A hemoglobinúria bacilar e a hepatite necrótica infecciosa, ambas causadas por espécies de clostrídios, são descritas em detalhes na seção sobre Distúrbios de Ruminantes.

Doenças Causadas por Protozoários

O fígado pode sofrer infecções sistêmicas com *Toxoplasma gondii, Neospora* sp., e outros protozoários menos comuns (consulte a Figura Web 8-8 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As lesões hepáticas são usualmente caracterizadas por inflamação e necrose multifocais. As células inflamatórias incluem neutrófilos, macrófagos e um número menor de outras células inflamatórias. Taquizoítos livres ou cistos contendo bradizoítos podem ser encontrados nas áreas necróticas ou nas adjacentes a elas. Embora haja diferenças físicas sutis entre os organismos, os testes imunológicos, como o com coloração imuno-histoquímica, são os meios mais confiáveis para diferenciar os dois organismos.

Doenças Fúngicas Dimórficas

O acometimento sistêmico com fungos dimórficos muitas vezes afeta o fígado. Existem vários gêneros de fungos que podem atingir o fígado, entre eles, *Blastomyces, Coccidioides, Aspergillus* e *Histoplasma.* A histoplasmose é uma doença fúngica endêmica nos Estados Unidos e no Canadá, e pode ocorrer ocasionalmente em outras

regiões. É causada pelo *Histoplasma capsulatum,* um organismo que vive no solo. A espécie canina é a mais frequentemente acometida. A via de infecção é preliminarmente por inalação, embora a ingestão seja também uma via possível. Em algumas circunstâncias, as infecções pulmonares tornam-se disseminadas e acometem vários órgãos viscerais, incluindo o fígado. As lesões hepáticas consistem em distribuição multifocal de granulomas com formas fúngicas intralesionais do organismo. Numerosas formas fúngicas podem ser encontradas no citoplasma dos macrófagos e ser facilmente coradas com a reação do ácido periódico de Schiff (PAS) (Fig. 8-51, *A* e *B*).

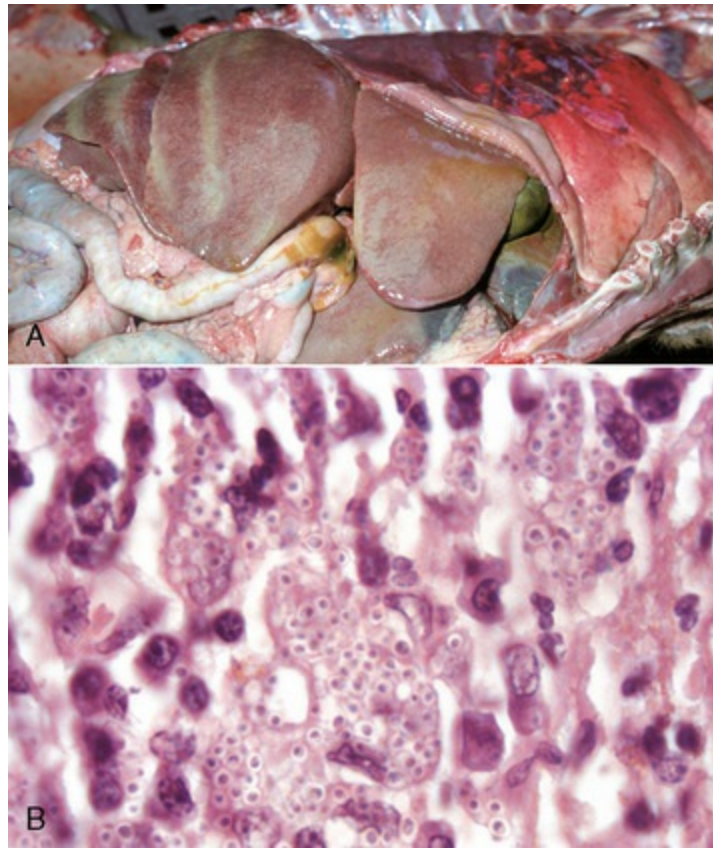



Fig. 8-51 Histoplasmose hepática no fígado de um canino.

A, Em casos disseminados, o *Histoplasma capsulatum* pode envolver o fígado. Os fígados acometidos tendem a ficar aumentados e com cor de mogno pálido por causa da hipertrofia difusa e da proliferação das células de Kupffer e dos macrófagos. **B,** Note a forma de levedura do *Histoplasma* no citoplasma das células de Kupffer e dos macrófagos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Doenças Parasitárias

Nematoides

A migração de larvas através do fígado é um componente comum do ciclo de vida do

nematoide nos animais domésticos. À medida que as larvas se deslocam através do fígado, elas produzem tratos locais de necrose hepatocelular, que são acompanhados de inflamação. Esses tratos são finalmente substituídos por tecido conjuntivo, que amadurece para a forma de cicatrizes fibrosas especialmente proeminentes na superfície capsular (Fig. 8-52). Essas cicatrizes capsulares têm a aparência de áreas pálidas, e o termo *"fígado manchado de leite"* tem sido usado para descrever o fígado de suínos marcado por larvas migrantes de *Ascaris suum.* Ocasionalmente, as larvas ficam enredadas no fígado ou em sua cápsula, e são isoladas no interior de abscessos ou granulomas. Exemplos de hepatite crônica ou cicatriz hepática advinda de migração larvar são a migração de ascarídeos em várias espécies de animais domésticos, como *Stephanurus dentatus* nos suínos e *Strongylus* sp. nos equinos. A infecção do fígado por nematoides adultos é consideravelmente menos comum do que a migração larvar. Ocasionalmente, *Calodium hepatica* pode ser encontrado no parênquima hepático de cães e gatos, onde o ovo provoca inflamação granulomatosa.

Fig. 8-52 Fibroses capsular e portal (fígado manchado de leite), e migração larvar do *Ascaris suum* na superfície diafragmática do fígado de um suíno.

Tecido fibroso (cicatrizes) foi depositado nas trilhas das larvas dos ascarídeos e nas áreas portais adjacentes *(setas)*.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Os caninos com infecção pelo parasita cardíaco *(Dirofilaria immitis)* ocasionalmente desenvolvem a síndrome da veia cava, também conhecida como *síndrome pós-cava,* que se caracteriza por coagulação intravascular disseminada, hemólise intravascular e insuficiência hepática aguda. A síndrome ocorre tipicamente em cães com grande número de vermes adultos na veia cava e em sua localização mais comum, ou seja, no lado direito do coração e na artéria pulmonar (Fig. 8-53). O

fígado sofre acúmulo exagerado de sangue como consequência de congestão passiva grave em função da obstrução parcial da veia cava caudal. Especula-se que os fatores mecânicos produzidos pela presença de grande número de vermes no átrio direito ou na veia cava caudal sejam as causas da hemólise intravascular, que caracteriza a síndrome da veia cava, embora outras teorias sugiram que possa haver uma reação de hipersensibilidade a antígenos liberados pelos parasitas.

Fig. 8-53 Dirofilariose, síndrome da veia cava e veia cava caudal no fígado de um canino.

Grande quantidade de *Dirofilariasis immitis* adultos está presente na veia cava caudal. A condição é rapidamente fatal, a menos que os nematódeos sejam removidos.

(Cortesia de Dr. C.S. Patton, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Cestoides

Alguns cestoides ocorrem no sistema hepatobiliar dos animais domésticos. Os de maior significado clínico desenvolvem formas encistadas no fígado de hospedeiros intermediários. O mais importante é o cestoide larvar do gênero *Taenia*; os adultos habitam o trato gastrointestinal dos carnívoros e usualmente são inócuos para seus hospedeiros definitivos. Os ovos ingeridos por um hospedeiro intermediário desenvolvem-se em embriões, os quais penetram a parede do intestino e são então distribuídos pelo sangue para virtualmente qualquer lugar do corpo. Os cistos parasitários desenvolvem-se no tecido do hospedeiro intermediário, e o ciclo de vida do parasita é completado quando os cistos são ingeridos pelo hospedeiro definitivo. Embora o fígado seja somente um dos órgãos que podem ser acometidos no hospedeiro intermediário, o envolvimento do órgão é comum em função do sangue portal, pelo qual os embriões migram e entram no fígado antes de seguir para a circulação sistêmica.

O cestoide adulto *Taenia hydatigena* é visto em caninos, enquanto seu estágio intermediário, *Cysticercus tenuicollis*, aparece na cavidade peritonial de uma

variedade de espécies, incluindo equinos e suínos, além dos ruminantes (Fig. 8-54). Os cisticercos imaturos migram para o fígado e podem induzir uma lesão extensa se a infecção for maciça; as lesões presentes são comparáveis àquelas induzidas pela migração de formas imaturas da *Fasciola hepatica*.

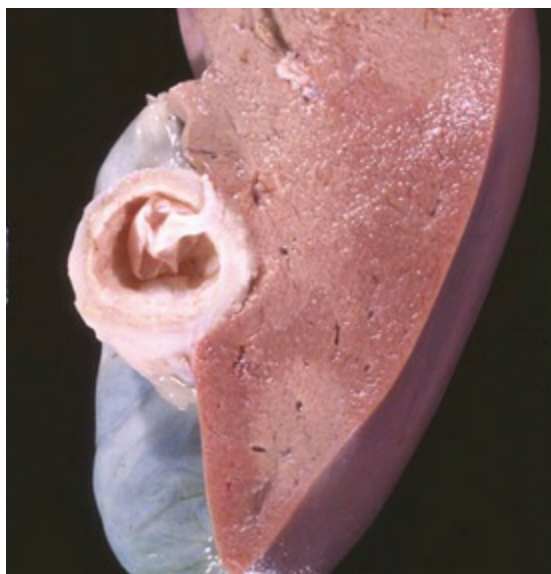



Fig. 8-54 Cisticercose na superfície de corte de um fígado de ovino. A cápsula fibrosa espessa usualmente indica a morte da larva.

(Cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e do Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

A doença hepática hidatidose é comum em alguns países. O *Echinococcus granulosus* é um cestoide que parasita canídeos como hospedeiros definitivos, e os cistos hidáticos podem se desenvolver em muitas espécies animais diferentes de hospedeiros intermediários, incluindo os humanos. O ciclo canino-ovino é o mais importante em muitas áreas geográficas. Bovinos que pastam são também comumente acometidos em outras localizações geográficas. Nos intestinos dos cães, os parasitas adultos eliminam proglotes com as fezes do hospedeiro e, dessa forma, ocorre a contaminação das pastagens. Os ovos são então ingeridos por ovinos, bovinos ou outras espécies. Os embriões podem se desenvolver em cistos hidáticos em virtualmente qualquer órgão no hospedeiro intermediário, mas o fígado e os pulmões são os comumente acometidos. Esses cistos são, em geral, menores que 10 cm de diâmetro, mas podem atingir tamanho impressionante, particularmente nos humanos. Os cistos hidáticos, mesmo quando presentes em grande número, raramente causam sinais clínicos claros de doença em animais domésticos.

Os cestoides adultos que ocorrem no sistema hepatobiliar são *Stilesia hepatica*, *Stilesia globipunctata* e *Thysanosoma actinoides*, e todos eles podem habitar o ducto biliar de ruminantes. A infecção por esses parasitas pode resultar em inflamação

crônica do trato biliar, mas em geral eles não produzem sinais clínicos de disfunção hepática.

Trematódeos

A maioria das lesões hepáticas causadas por parasitas trematódeos é produzida por membros de três famílias principais: Fasciolidae, Dicrocoelidae e Opisthorchidae.

A principal doença hepática causada por trematódeos que acomete ovinos e caprinos, e ocasionalmente outras espécies, é causada mais comumente pela *Fasciola hepatica.* A fasciolose hepática ocorre em todo o mundo, em áreas pantanosas baixas, onde as condições climáticas são adequadas para a sobrevivência dos caramujos aquáticos, que são os hospedeiros intermediários dos parasitas. Os espécimes adultos da *Fasciola hepatica* têm a forma de uma folha e habitam o sistema biliar; seus ovos passam através bile para o trato intestinal, e no final são eliminados nas fezes. As larvas (*miracidium*) podem, então, se desenvolver no hospedeiro intermediário caramujo (gênero *Lymnaea).* As cercárias que deixam o caramujo encistam na pastagem, onde se desenvolvem em metacercárias infectantes. Estas são ingeridas pelos ruminantes e penetram na parede do duodeno para alcançar a cavidade peritonial e, subsequentemente, o fígado. Elas migram pelo fígado antes de se alojarem nos ductos biliares. A migração dos trematódeos imaturos pelo fígado produz tratos hemorrágicos de parênquima hepático necrótico. Esses tratos são macroscopicamente visíveis e, na infestação aguda, são vermelho-escuros, mas com o tempo tornam-se mais pálidos do que o parênquima circundante. A reparação é frequentemente por fibrose. Uma variedade de sequelas desconfortáveis pode se seguir a essas migrações: peritonite aguda; abscessos hepáticos; morte do hospedeiro em consequência de necrose hepática aguda difusa produzida por infiltração maciça de trematódeos imaturos; e proliferação de esporos de *Clostridium haemolyticum* ou *Clostridium novyi* no tecido necrótico, os quais causam o desenvolvimento subsequente de hemoglobinúria bacilar ou hepatite necrótica infecciosa, respectivamente.

Os trematódeos maduros se alojam nos ductos intra-hepáticos e extra-hepáticos maiores e causam colangite. A colangite crônica e a obstrução do ducto biliar levam à ectasia e à estenose dos ductos, e também à fibrose periductal, que causa o espessamento das paredes de modo que os ductos tornam-se crescentemente proeminentes. Uma mineralização pode ocorrer, produzindo a clássica aparência de “cachimbo” dos ductos biliares doentes. Os conteúdos dos ductos biliares são frequentemente castanho-escuros e viscosos causados por uma combinação de bile anormal, restos celulares, e pigmento de ferroporfirina excretada pelos parasitas. A obstrução dos ductos leva à colestase. Os animais com doença hepática crônica por parasitas estão, frequentemente, em más condições físicas.

Fasciola gigantica e *Fascioloides magna* são importantes causas de doença hepática em ruminantes em algumas partes do mundo. *Fasciola gigantica* é mais comum em áreas da África e países vizinhos, e *Fascioloides magna* é encontrada na América do Norte. Os adultos de *Fasciola gigantica* e *Fasciola hepatica se* alojam nos ductos biliares (Fig. 8-55). Diferentemente, os adultos de *Fascioloides magna,* cujos hospedeiros normais são o alce e o cervo de cauda branca, residem no parênquima hepático em hospedeiros aberrantes, como os bovinos e os ovinos. Nos bovinos, os parasitas imaturos de *Fascioloides magna* causam lesão tecidual extensa à medida que migram pelo fígado (Fig. 8-56), mas os adultos estão enclausurados por tecido conjuntivo fibroso em cistos que contêm um fluido escuro. Em ovinos e caprinos, os trematódeos migram continuamente através do fígado, causando lesão extensa e, eventualmente, morte.

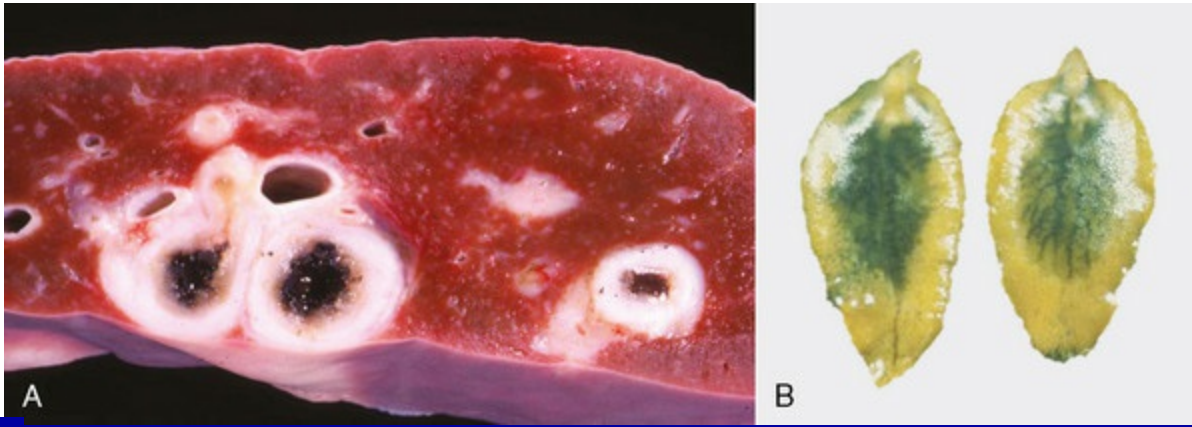



Fig. 8-55 Infecção por *Fasciola hepatica.*

A, Colangite intra-hepática crônica *(Fasciola hepatica)* no fígado de um bovino. Quando as metacercáreas de *Fasciola hepatica* são ingeridas, elas migram para o fígado e se alojam no interior dos ductos biliares. Os trematódeos maduros residem nos ductos biliares intra-hepáticos e extra-hepáticos maiores. Eles causam colangite crônica e obstrução do ducto biliar, que levam à ectasia e à estenose dos ductos; e fibrose periductal, que espessa as paredes de forma que os ductos tornam-se crescentemente proeminentes, como mostrado aqui. **B,** As *Faciola hepatica adultas* são trematódeos em forma de folha que habitam o sistema biliar; seus ovos passam através da bile para o trato intestinal e, eventualmente, alcançam as fezes.

*(**A** cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e do Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. T. Boosinger, College of Veterinary Medicine, Auburn University; e do Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

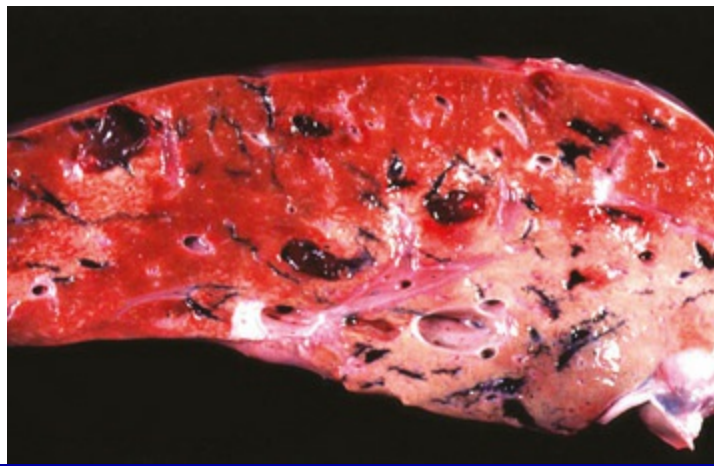



Fig. 8-56 Tratos de migração de trematódeos e fascioloidíase no fígado de um bovino.
A migração de *Fascioloides magna* através do fígado bovino produz extensa lesão parenquimatosa. Um pigmento excretório negro depositado pelo trematódeo cora os trajetos migratórios de preto.

(Cortesia de Dr. J. Wright, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University; e do Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Outros trematódeos que podem habitar os ductos biliares são: *Dicrocoelium dendriticum* em equinos, ruminantes, suínos, caninos e felinos; *Eurytrema pancreaticum* e *Eurytrema coelomaticum* em ruminantes; *Opisthorchis tenuicollis* em suínos, caninos e felinos, e *Opisthorchis felineus* em caninos e felinos; *Pseudamphistomum truncatum, Metorchis conjunctus, Metorchis albidus, Parametorchis complexus, Concinnum procyonis* e *Platynosomum fastosum* em caninos e felinos. Todos podem induzir alterações similares às causadas por *Fasciola hepatica*, mas em geral estas são consideravelmente mais brandas. Ocasionalmente, eles podem causar também obstrução dos ductos biliares.

Os felinos, e menos frequentemente os caninos, podem desenvolver uma considerável colangite crônica a partir das infestações por trematódeos, particularmente o *Opisthorchiidae*. Microscopicamente, os ductos biliares intra-hepáticos maiores estão acentuadamente espessados por fibrose concêntrica, e o lúmen do ducto está geralmente dilatado, muitas vezes com projeções papilares de epitélio biliar para dentro do lúmen (Fig. 8-57). Infiltrado inflamatório de neutrófilos e macrófagos leve a moderado é, em geral, encontrado nos ductos e ao redor deles, e os tratos portais estão infiltrados por neutrófilos, linfócitos e plasmócitos. Já os eosinófilos são incomuns. Em geral, é difícil detectar trematódeos adultos ou ovos nos animais acometidos.

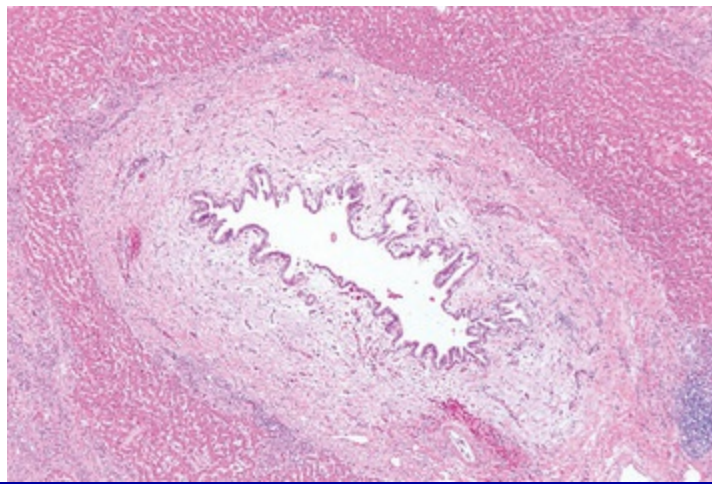



Fig. 8-57 Colangite intra-hepática crônica no fígado de um felino.
As infecções da árvore biliar dos felinos por trematódeos produzem fibrose periductal caracteristicamente pronunciada, ductos biliares dilatados e projeções papilares do epitélio biliar, embora os trematódeos possam ser difíceis de encontrar. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. JM Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Os caninos podem ser infectados pelo esquistossoma *Heterobilharzia americana,* que normalmente parasita os guaxinins. Os ovos eliminados na água pelos guaxinins infectados liberam o miracídio, o qual penetra nos caramujos, hospedeiros intermediários. Os cães se infectam quando as cercárias, uma vez liberadas dos hospedeiros intermediários, penetram na sua pele. As lesões granulomatosas de fígado, pâncreas, intestinos e mesentério resultam quando os ovos liberados pelos esquistossomas adultos se alojam nos tecidos acometidos e deflagram uma reação inflamatória.

Doença hepática induzida por toxinas

O fígado está sujeito a lesões tóxicas de forma mais frequente do que qualquer outro órgão. Isso não é surpreendente, já que o sangue venoso portal, que é drenado da superfície absortiva do trato intestinal, flui diretamente para o fígado. Portanto, o fígado torna-se exposto a virtualmente todas as substâncias ingeridas, incluindo plantas, produtos bacterianos e fúngicos, metais, minerais, fármacos e outros químicos que sejam absorvidos pelo sangue portal. A lesão hepatotóxica pode variar dentro de um amplo espectro, da lesão hepatocelular pura à lesão biliar pura e um padrão misto de lesão que envolve ambos os componentes do fígado.

As substâncias hepatotóxicas podem ser divididas em duas categorias básicas. As hepatotoxinas previsíveis são aquelas que acometem a grande maioria dos animais expostos, e o efeito é evidente dentro de uma variedade de doses semelhantes. A maioria das hepatotoxinas reconhecidas em medicina veterinária faz parte dessa

categoria; o acetaminofeno e os alcaloides pirrolizidínicos são exemplos de hepatotoxinas previsíveis. Entretanto, a lesão tóxica, mesmo com as toxinas previsíveis, não é sempre uniforme. Uma variedade de fatores influencia a gravidade da lesão induzida por uma toxina; esses fatores incluem idade, sexo, dieta, função endócrina, constituição genética e ocorrências diárias. Não é, portanto, surpreendente que as respostas de animais diferentes expostos à mesma toxina possam variar consideravelmente. As reações idiossincrásicas a fármacos caracterizam-se pelas respostas observadas em apenas uma minoria de espécimes expostos. Há alguns possíveis mecanismos para as reações idiossincrásicas aos fármacos: metabolismo atípico, como resultado de fatores hereditários de genes raros que codificam enzimas envolvidas no metabolismo dos fármacos; deleções de genes que codificam certas enzimas; respostas imunológicas aos fármacos; ou proteínas dos hepatócitos modificadas. Interações com outros agentes, efeitos da dieta e estado de saúde também podem desempenhar um papel na toxicidade idiossincrática. A toxicidade por diazepam em felinos é um exemplo de toxicidade idiossincrásica.

A resposta do fígado à agressão hepatotóxica aguda depende do mecanismo e do sítio da lesão hepática. De longe, o padrão mais comum de toxicidade hepática aguda é a necrose centrolobular. Os mecanismos para esse padrão de lesão envolvem o metabolismo pelo sistema do citocromo p450 e serão discutidos mais adiante. Certos químicos que são dificilmente encontrados produzem necrose periportal. Esses químicos podem produzir um efeito tóxico sem requererem o metabolismo pelo sistema do citocromo p450 e incluem fósforo branco (antigamente usado como rodenticida) e álcool alínico.

Deve-se ter em mente que um episódio único de lesão hepatotóxica não letal em um animal saudável será difícil de ser detectado histologicamente em alguns dias após a ocorrência. Em 48 a 72 horas, os macrófagos limparão os resíduos celulares, e os hepatócitos começarão a entrar em mitose para substituir as células perdidas. Em uma semana ou menos, o fígado terá o aspecto histológico normal restabelecido, a menos que haja necrose maciça, o que pode levar ao colapso da estrutura de tecido conjuntivo hepático e subsequente fibrose ao redor da veia central. A lesão hepática tóxica crônica, que se manifesta por causa de episódios repetidos de exposição à toxina ou exposição diária mais consistente (p. ex., por meio da contaminação dietética), pode levar à ativação das células estreladas hepáticas no espaço de Disse ou dos miofibroblastos relacionados nas áreas portais e tecido conjuntivo da área da veia central; estes podem, por sua vez, iniciar a síntese de matriz extracelular que induz fibrose hepática. Além disso, a agressão hepática crônica pode ocasionar o rompimento do sistema que dá suporte à arquitetura hepática e levar à fibrose hepática. Uma lesão suficiente pode também produzir nódulos de hepatócitos

regenerativos que são circundados por faixas de fibrose que conectam áreas das veias centrais entre si, tratos portais entre si ou tratos portais em ponte a áreas centrolobulares. Essa configuração é reconhecida como cirrose.

O hepatócito não é o único tipo de célula no fígado que pode ser lesado por substâncias tóxicas. O epitélio biliar é suscetível às lesões causadas por sulfatrimetoprima, micotoxinas e esporidesmina; as células de Kupffer, às causadas por endotoxina; as células endoteliais sinusoidais, às causadas por arsenicais e por alguns alcaloides pirrolizidínicos; e as células estreladas hepáticas, às causadas pelo excesso de vitamina A. A necrose ou a proliferação dos ductos biliares pode interromper o fluxo da bile. As células de Kupffer ativadas podem liberar citocinas, que afetam o tipo e o grau de inflamação no fígado. As células estreladas hepáticas desempenham papel central na fibrose hepática, como será discutido mais adiante. A lesão das células endoteliais pode afetar o fluxo sanguíneo através do fígado.

A lesão hepática hepatotóxica pode ser classificada nas seguintes seis categorias baseadas no alvo celular envolvido:

1. O mecanismo mais frequente de lesão hepatocelular envolve a produção de metabólitos prejudiciais pelo sistema do citocromo p450. Essa família de enzimas localiza-se preliminarmente no retículo endoplasmático liso dos hepatócitos, embora ela seja encontrada também em muitas outras células do organismo. Uma função importante das enzimas do citocromo p450 é o de metabolizar os químicos lipossolúveis em compostos hidrossolúveis para excreção na bile ou na urina. No primeiro passo, chamado de *fase I*, desse processo de três passos, chamado de *biotransformação*, os químicos são bioativados para uma molécula intermediária reativa de alta energia como preparação para o segundo passo, a *fase II*, que envolve a formação de ligações covalentes com moléculas polares, como o ácido glicurônico. Essa conjugação forma um metabólito hidrossolúvel que pode ser excretado. A *fase III* envolve o transporte dessas moléculas para o lúmen dos canalículos por bombas moleculares. Em algumas circunstâncias, como no caso de uma superdosagem, os metabólitos reativos de alta energia podem formar ligações covalentes com outros constituintes celulares, como proteínas, e ácidos nucleicos chamados de adutos. Na toxicidade aguda, os adutos com enzimas celulares essenciais podem levar a lesão ou morte celular. A lesão celular tóxica dessa categoria ocorre mais frequentemente na área centrolobular do fígado porque essa é a região com a concentração mais alta de enzimas do citocromo p450. Por exemplo, o acetaminofeno é metabolizado pelas enzimas do citocromo p450 a *N* acetil-*p*-benzo-quinona imina (NAPQI), um radical livre que é responsável pela toxicidade do composto base. As lesões induzidas pelo

acetaminofeno são mais graves nas áreas centrolobulares (periacinares), onde a forma ativa do químico está presente em maior concentração. Muitas toxicidades de plantas são exemplos de lesão produzida por este mecanismo.

2. A formação de adutos entre os fármacos e as enzimas celulares, outras proteínas ou ácidos nucleicos pode alterar os constituintes celulares o suficiente para que eles se tornem neoantígenos, como pode ser o caso da toxicidade por halotano. Esses neoantígenos, como outros antígenos estranhos, podem ser processados no citoplasma, transportados para a superfície celular, apresentados como antígenos e reconhecidos pelo sistema imunológico. Consequentemente, o sistema imunológico pode desenvolver uma resposta inflamatória voltada aos hepatócitos ou ao epitélio biliar que contém os adutos. Tanto a imunidade celular quanto a imunidade humoral podem estar envolvidas. A lesão pode ocorrer através de citotoxicidade celular direta e citotoxicidade celular dependente de anticorpo. Embora esse mecanismo não esteja bem definido na medicina veterinária clínica, é provável que aconteça ocasionalmente.
3. Certas toxinas, incluindo os ácidos biliares hidrofóbicos retidos ou em excesso, podem dar origem à apoptose (necrose celular individual) por estímulo direto das vias pró-apoptóticas nos hepatócitos. Alternativamente, a apoptose pode ser estimulada por eventos imunomediados, como aqueles discutidos previamente, os quais levam à liberação do fator de necrose tumoral (TNF-α) ou ativam as vias de Fas.
4. A agressão que lesa as membranas celulares e neutraliza as enzimas responsáveis pela homeostase do cálcio, como é observado na toxicidade por tetracloreto de carbono, pode levar a um influxo de cálcio. Uma consequência do aumento de cálcio intracelular é a ativação de proteases que lesam os filamentos de actina. Vesículas e lise das membranas celulares podem resultar desse processo.
5. Produtos químicos como o estrógeno e a eritromicina, que se ligam às bombas moleculares que secretam os constituintes da bile para os canalículos e as rompem, podem produzir colestase. Uma lesão hepatocelular mais extensa que afete as bombas canaliculares e os hepatócitos pode produzir colestase pelo rompimento dos filamentos de actina situados ao redor dos canalículos biliares, impedindo as contrações pulsáteis normais que transportam a bile através do sistema canalicular para os ductos biliares.
6. A lesão ou a morte do hepatócito pode seguir o dano à mitocôndria, como é visto com alguns nucleosídeos antivirais tóxicos ou administração intravenosa de tetraciclina. A agressão às membranas, às enzimas ou ao DNA da mitocôndria

induzida por químicos ou espécies reativas de oxigênio pode inibir ou interromper o funcionamento da mitocôndria. A interrupção da cadeia de transporte de elétrons pode liberar espécies reativas de oxigênio, como o superóxido, que podem produzir lesão celular difusa. A mitocôndria lesada também não produz adenosina trifosfato (ATP) suficiente para dar suporte às funções essenciais dos hepatócitos. Além disso, a β-oxidação dos lipídios é reduzida uma vez que as mitocôndrias são danificadas, o que leva ao acúmulo de lipídios intra-hepáticos (esteatose microvesicular) e à produção de energia diminuída. As mitocôndrias lesadas podem liberar o citocromo-c, ativando a apoptose; ou, se o comprometimento da função mitocondrial for suficiente, sobrevém a necrose do hepatócito.

Agentes Hepatotóxicos

Algas Azuis-esverdeadas Hepatotóxicas

As algas azuis-esverdeadas são agora classificadas no filo Monera, divisão Cyanophyta; são consideradas mais intimamente relacionadas às bactérias e não são mais consideradas membros da família das plantas. Vários gêneros de algas azuis-esverdeadas, incluindo *Anabaena, Aphanizomenon* e *Microcystis,* podem causar intoxicação letal em animais de fazenda e, menos comumente, em pequenos animais como cães e gatos. As florescências das algas geralmente ocorrem no final do verão ou início do outono por causa das temperaturas mornas, mais horas diárias de luz solar e abundância de nutrientes essenciais. As algas mortas e as que estão morrendo, as quais contêm toxinas pré-formadas como a microcistina LR, um heptapeptídio cíclico, se acumulam na superfície da água e são ingeridas pelos animais. O crescimento bacteriano subsequente nas algas que estão morrendo pode contribuir para a formação de toxinas. Os sinais desenvolvem-se rapidamente e incluem diarreia, prostração e morte. As lesões macroscópicas são gastroenterite hemorrágica e fígado hemorrágico, inchado e vermelho. Histologicamente, são evidentes a hemorragia e a necrose hepática zonal ou mesmo maciça. Os animais que sobrevivem às manifestações agudas podem desenvolver sinais clínicos de doença hepática crônica. Outras toxinas pré-formadas que afetam diferentes sistemas orgânicos, incluindo o sistema nervoso central, foram identificadas nas algas azuis-esverdeadas.

Plantas Hepatotóxicas

Plantas tóxicas de grande variedade causam lesão hepática em animais domésticos. Uma discussão completa sobre cada uma está além do intuito deste capítulo.

Plantas que Contêm Alcaloides Pirrolizidínicos

Os alcaloides pirrolizidínicos são encontrados em muitas famílias de plantas, entre elas, Compositae, Leguminosae e Boraginaceae, que ocorrem em muitas partes do mundo. Os gêneros mais importantes são *Senecio, Cynoglossum, Amsinckia, Crotalaria, Echium, Trichodesma* e *Heliotropium*. Aproximadamente 100 diferentes alcaloides são reconhecidos; os efeitos tóxicos dependem de quais alcaloides estão presentes nas plantas ingeridas. Os alcaloides ingeridos são convertidos em ésteres pirrólicos pelas enzimas hepáticas do citocromo p450. Esses ésteres são agentes alquilantes que reagem com os ácidos nucleicos e com as proteínas nucleares e citosólicas. Os suínos são particularmente suscetíveis à intoxicação pelos alcaloides pirrolizidínicos; os ovinos, consideravelmente menos; e os bovinos e equinos apresentam suscetibilidade intermediária. A maioria dos casos de toxicidade surge da intoxicação crônica, e a lesão macroscópica típica é a fibrose hepática (Fig. 8-58, *A*). As lesões histológicas características da intoxicação pelos alcaloides pirrolizidínicos são os megalócitos, que são hepatócitos com núcleo e volume citoplasmático aumentados. Os megalócitos podem medir muitas vezes o tamanho dos hepatócitos normais (Fig. 8-58, *B*). Os megalócitos são o resultado dos efeitos antimitóticos dos alcaloides pirrolizidínicos, os quais impedem a divisão celular, mas não a síntese de DNA, porque os hepatócitos tentam se dividir para repor aqueles que sofreram necrose. Essa alteração, embora indicativa de intoxicação pelos alcaloides pirrolizidínicos, não é patognomônica porque isso ocorre com outras toxinas, como aflatoxinas e nitrosaminas. Tipicamente, a intoxicação crônica pela pirrolizidina é acompanhada de fibrose hepática, proliferação biliar e, em algumas circunstâncias, regeneração nodular do parênquima. A regeneração nodular não ocorre sempre porque a proliferação dos hepatócitos pode ser inibida pelas pirrolizidinas; entretanto, como não é provável que a exposição seja constante, pode haver períodos durante os quais a replicação dos hepatócitos pode acontecer, como o fim da estação seca, quando reaparecem as espécies de plantas mais desejáveis. As diferenças entre as espécies animais também podem ter um efeito sobre a resposta hepática às pirrolizidinas porque os bovinos têm nódulos regenerativos mais frequentemente que os equinos. A lesão hepática crônica pode levar à insuficiência hepática e à sua associada constelação de sinais (descritos anteriormente em detalhes).

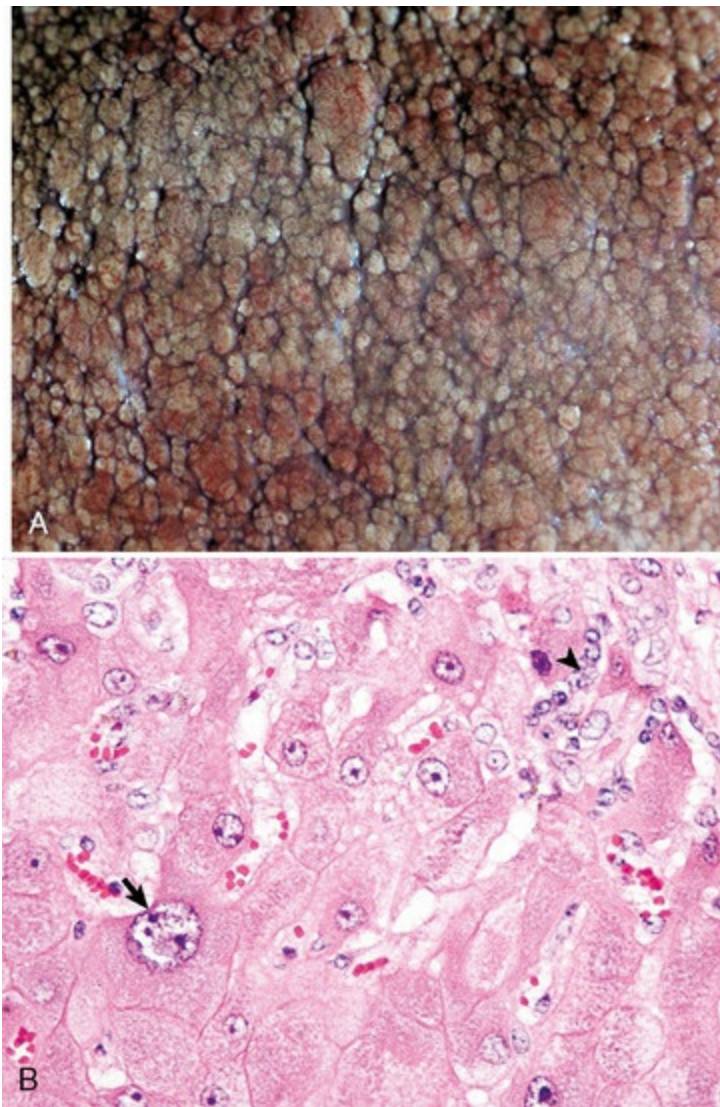



Fig. 8-58 Hepatotoxicidade crônica por pirrolizidina em um bovino.

A, A intoxicação crônica por pirrolizidina produz um fígado fibrótico e algumas vezes distorcido com superfície capsular irregular. **B,** Hepatócitos muito aumentados (megalócitos) *(seta)* e hiperplasia do epitélio biliar *(ponta de seta)* persistentes no parênquima são típicos de toxicidade por pirrolizidínicos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. P. Carbonell, School of Veterinary Science, Melbourne. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Cícadas

Cícadas são plantas primitivas, semelhantes a palmeiras, que habitam regiões tropicais e subtropicais. Elas contêm cicasina e macrozamina, glicosídeos não tóxicos que, após a ingestão, são desconjugados pelas bactérias intestinais para liberar um metabólito tóxico, o metilazoximetanol. Após a absorção pela veia porta, o metabolismo hepático desse composto dá origem a agentes alquilantes, levando à lesão hepática aguda ou crônica. A lesão aguda manifesta-se como necrose centrolobular aguda. As lesões crônicas em bovinos incluem a megalocitose hepatocelular causada pelos efeitos mitoinibitórios dos agentes alquilantes e a

hipercromasia nuclear, além de variados graus de fibrose hepática. A intoxicação crônica em bovinos causa doença neurológica com déficits proprioceptivos progressivos nos membros posteriores por causa da morte de axônios no funículo dorsal e nos tratos espinocerebelar e corticoespinal. A intoxicação aguda é mais comum em ovinos do que em outras espécies e produz disfunção gastrointestinal aguda e necrose hepática centrolobular. Os caninos também podem ser intoxicados pelas cícadas.

Intoxicações por Plantas Associadas ao Cristal ou Colestáticas

O arbusto ornamental *Lantana camara* produz triterpenos pentacíclicos tóxicos, lantadene A e B, que produzem principalmente uma síndrome de colestase crônica em animais de pasto. Torna-se evidente um acúmulo da bile dentro dos canalículos, hepatócitos e células de Kupffer.

Principalmente na África do Sul, *Tribulus terrestris* (videira da punctura) ingerida por ovinos pode produzir uma doença fatal (*geeldikkop*), caracterizada por icterícia, lesão biliar e uma suplementar fotossensibilização. Histologicamente, há abundante material cristalino dentro e obstruindo os ductos biliares. Os cristais também podem ser encontrados nas células de Kupffer. Em várias partes do mundo, um padrão similar de deposição de cristal pode ser visto em ovinos e caprinos que pastam várias espécies de gramíneas, entre elas, *Panicum* sp., que contêm saponinas esteroidais.

Fotossensibilização suplementar e icterícia podem ocorrer em todas estas condições como resultado da secreção deficiente de bile.

Micotoxinas

As micotoxinas são metabólitos acessórios aos fungos, isto é, sua produção não é necessária para a sobrevivência do fungo. A quantidade de toxina sintetizada por uma determinada cepa de fungos reflete a constituição genética daquela cepa, a presença de substrato apropriado, a temperatura, a umidade e os nutrientes disponíveis. Há várias micotoxinas hepatotóxicas de importância veterinária.

Aflatoxina

O fungo *Aspergillus flavus* é a mais importante fonte de aflatoxinas. A aflatoxina B_1 é a forma mais comum e é também o carcinógeno e a toxina mais potente. As aflatoxinas são usualmente formadas durante o armazenamento de alimentos contaminados por fungos, particularmente em condições de umidade, e podem estar presentes em muitas colheitas, tais como milho, amendoim e semente de algodão. Estes podem ser incorporados ao alimento comercial, levando a surtos significativos de toxicidade aguda em cães. As aflatoxinas são convertidas em intermediários

tóxicos pelas enzimas hepáticas do citocromo p450. Os efeitos carcinogênicos, tóxicos e teratogênicos das aflatoxinas refletem as ligações dos intermediários tóxicos com as proteínas e com o DNA ou RNA celulares. Suínos, caninos, equinos, bovinos e aves (patos), especialmente os animais mais jovens, são sensíveis aos efeitos tóxicos das aflatoxinas, enquanto os ovinos são mais resistentes. A intoxicação aguda por aflatoxina é rara em equinos e bovinos porque uma quantidade absurdamente grande de alimento contaminado teria de ser ingerida para que se atingisse a dose suficiente para causar a intoxicação. A aflatoxicose aguda em cães caracteriza-se por hemorragia central a necrose maciça. Esteatose e proliferação biliar também podem ocorrer. A intoxicação crônica é mais comum do que a aguda e resulta em distúrbios do crescimento, maior suscetibilidade a infecções e, ocasionalmente, sinais de insuficiência hepática. Os fígados acometidos são firmes e pálidos; e microscopicamente caracterizam-se por esteatose e necrose dos hepatócitos, hiperplasia biliar, fibrose centrolobular a fibrose em ponte, e atipia celular dos hepatócitos caracterizada por tamanho variável das células e dos núcleos (Fig. 8-59, *A* e *B*).

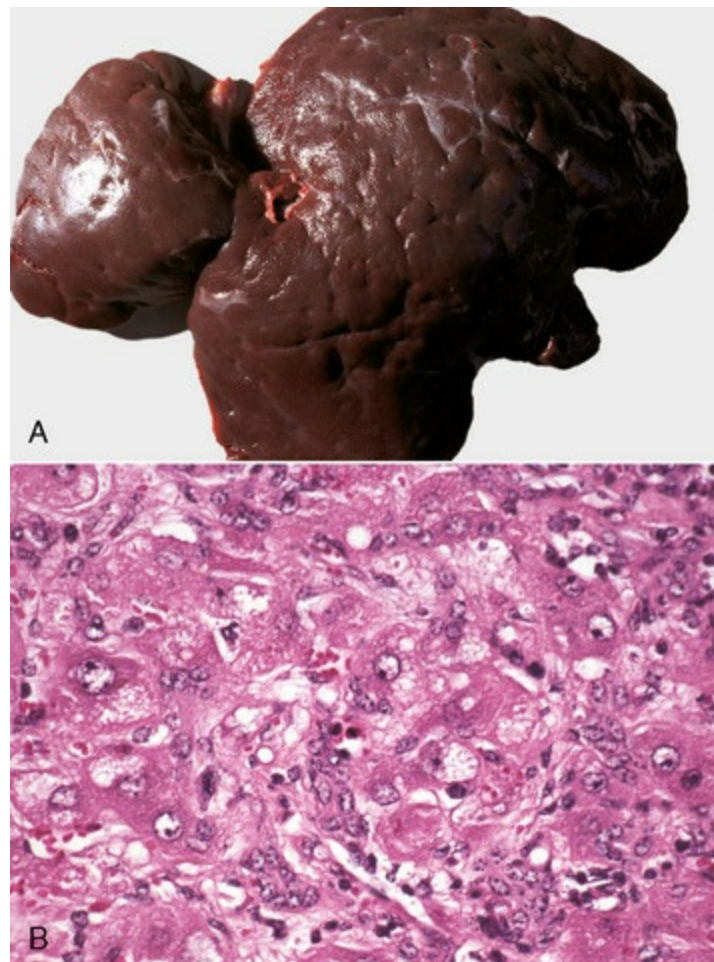



Fig. 8-59 Aflatoxicose hepática crônica.

A, Cicatrização pós-necrótica em um suíno. A aflatoxicose crônica produz um fígado contraído e fibrótico por causa do colapso das áreas de necrose maciça e da condensação do estroma fibroso. **B,**

Aspecto histológico. A aflatoxicose crônica caracteriza-se por quantidade variável de esteatose (alteração gordurosa), hiperplasia biliar e atipia celular nos hepatócitos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Fomopsinas

As fomopsinas são metabólitos tóxicos do fungo *Phomopsis leptostromiformis*. O fungo cresce nos tremoços *(Lupinus* sp.), fazendo com que bovinos, ovinos e, ocasionalmente, cavalos que pastam restolho de tremoço contaminado desenvolvam lesão hepática. A disfunção hepática é usualmente crônica, e o fígado é atrófico e fibrótico. O aspecto microscópico dos fígados acometidos caracteriza-se por necrose difusa e generalizada dos hepatócitos com um fundo de figuras mitóticas que, em geral, parecem estar presas na metáfase. Adiante, no curso da doença, predominam fibrose difusa e hiperplasia biliar. Sinais de insuficiência hepática, incluindo fotossensibilização, podem ocorrer nos animais acometidos. Essa micotoxicose não deve ser confundida com a condição conhecida como *lupinose*, que é causada pelos alcaloides que ocorrem naturalmente nos lupinos e que são capazes de induzir deformidades no esqueleto, mas não lesão hepática óbvia.

Esporidesmina

A micotoxina esporidesmina é produzida por *Pithomyces chartarum,* um fungo que cresce particularmente bem em azevém *(Lolium perenne)* morto, uma planta comum de pastagens na Nova Zelândia e Austrália. A maior parte da toxina se concentra nos esporos de fungos; e, quando uma quantidade suficiente de esporos é ingerida pelos ovinos e, em menor grau, pelo gado, a toxina é secretada na árvore biliar de uma forma não conjugada que produz necrose do epitélio intra-hepático e grandes ductos biliares extra-hepáticos com pequena inflamação. A colestase com concomitante insuficiência para excretar a filoeritrina leva frequentemente à fotossensibilização com lesões cutâneas, predominantemente na cabeça, daí o nome vulgar eczema facial. Os casos agudos são caracterizados por fígado cor de bile com ductos biliares de pequeno calibre proeminentes. Eles estão dilatados por bile nos lúmens e circundados por edema periductal. Nos casos crônicos de eczema facial, os ductos biliares tornam-se espessados por fibrose secundária a necrose epiteliar biliar e subsequente inflamação (colangite crônica). Talvez em decorrência do fluxo de sangue na veia porta, o lobo esquerdo do fígado (embora ocupe a porção ventral do fígado do ruminante), que pode receber quantidade aumentada de sangue drenando do intestino delgado, é usualmente mais afetado e, em casos graves, sofre atrofia e fibrose.

Cogumelos

Os cogumelos venenosos, como os da espécie *Amanita sp.* e outros, podem causar necrose hepática aguda fatal. A intoxicação por *Amanita phalloides,* conhecida como "Chapéu da Morte", é causada por um grupo de toxinas chamadas de ciclopeptídeos tóxicos. Essa espécie é particularmente tóxica; um único grama desse cogumelo é suficiente para matar um ser humano e, mesmo em quantidade menor, provavelmente já pode ser fatal para os cães. A amatoxina, um octapeptídeo, é particularmente responsável pela lesão hepatocelular. O mecanismo de lesão é atribuído à inibição do funcionamento da RNA polimerase II, rompendo a transcrição de DNA e RNA. As lesões macroscópicas consistem, em geral, em hemorragia hepática e fígado retraído pela perda de hepatócitos. Esteatose hepatocelular, hemorragia e necrose centrolobular a maciça são as lesões típicas. A morte por insuficiência hepática pode ocorrer em 3 a 4 dias após o início dos sinais clínicos. A faloidina, um heptapeptídeo tóxico encontrado nas espécies de *Amanita sp.*, causa rompimento dos filamentos de actina intracelulares, causando lesão ou morte celular. Ela é uma toxina de menor importância em exposições naturais em consequência de sua limitada absorção pelo trato GI. Outras espécies de cogumelos contêm diferentes agentes tóxicos.

Químicos Hepatotóxicos

Xilitol

O adoçante artificial xilitol é usado em vários itens alimentares e lanches preparados para diabéticos ou pessoas em dieta. Embora inócuo para os seres humanos, o xilitol pode ser altamente tóxico para cães. Depois de ingerir um mínimo de 0,5 gm/kg, os cães afetados podem desenvolver hiperinsulinemia, hipoglicemia, icterícia, e necrose hepática centrolobular grave à necrose hepática maciça aguda.

Fósforo

O fósforo se apresenta de duas formas: o fósforo vermelho e o fósforo branco. O fósforo vermelho não é importante como toxina, mas o fósforo branco foi usado no passado como rodenticida. O mecanismo da toxicidade do fósforo não é claro, embora se acredite na toxicidade direta. A intoxicação é inicialmente indicada por sinais de gastroenterite e, subsequentemente, por lesões microscópicas de esteatose dos hepatócitos e necrose periportal. Um quadro de necrose periportal é incomum, uma vez que a maior parte das lesões tóxicas hepáticas ocorre na região centrolobular do fígado. Isso é explicado pelo fato de que o fósforo branco não requer transformação metabólica para um reativo intermediário pelas enzimas do citocromo

p450, as quais estão mais concentradas na região centrolobular do lóbulo hepático.

Tetracloreto de Carbono

O tetracloreto de carbono é um exemplo clássico de hepatotoxina que precisa ser bioativada pelo sistema da oxidase de função mista para produzir uma forma intermediária tóxica. Embora já amplamente utilizado, hoje é apenas usado ocasionalmente como anti-helmíntico. O tetracloreto de carbono produz necrose hepática centrolobular e esteatose nos hepatócitos sobreviventes (Cap. 1).

Metais

Vários metais podem causar lesão hepática tóxica. A suplementação excessiva com ferro em suínos e felinos pode resultar em armazenamento excessivo de ferro e subsequente doença hepática causada por carga excessiva de ferro, chamada de *hemocromatose*. As duas síndromes específicas de intoxicação por ferro são: a intoxicação de leitões por ferro dextrano e a intoxicação de potros recém-nascidos por fumarato ferroso (um componente de um suplemento dietético específico). Os casos graves dessas duas toxicidades são caracterizados por necrose hepática maciça. A intoxicação de potros por fumarato ferroso começou a ocorrer após seu uso como componente de um suplemento dietético específico e caracterizou-se por necrose maciça e por considerável extensão de hiperplasia dos ductos biliares e colangíolos, possivelmente com proliferação das células ovais, apesar do breve curso da doença. O ferro dextrano é, frequentemente, administrado pela via intramuscular a leitões lactentes para prevenir a anemia, mas sua administração tem ocasionalmente resultado em mortalidade significativa, e os suínos acometidos morrem logo após a injeção.

A toxicidade do cobre é discutida em seções separadas em Distúrbios de Ruminantes e Hepatite Crônica Canina.

Fármacos Terapêuticos Hepatotóxicos

Há uma variedade de fármacos que têm comprovada aplicação terapêutica, mas podem causar lesão hepática aguda ou crônica significativa em alguns animais. Uma lista parcial de medicamentos terapêuticos hepatotóxicos em cães e gatos é apresentada na Tabela Web 8-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult. Obviamente, esses fármacos não seriam utilizados se a proporção de animais acometidos fosse alta, mas é importante ter em mente que muitos deles têm potencial para causar lesão hepática em alguns pacientes. O mecanismo pelo qual essas substâncias causam lesão varia entre as espécies e entre os indivíduos. Alguns fármacos terapêuticos têm toxinas previsíveis, e todos os

membros de uma determinada espécie são suscetíveis à lesão hepática se uma dose suficiente for administrada. Mas, como o efeito terapêutico ocorre com uma dose menor que a dose tóxica, a lesão hepática ocorre somente quando são administradas superdosagens. O metabolismo hepático (bioativação) desses compostos provavelmente é comprometido porque o sítio de lesão hepática é tipicamente centrolobular. Os felinos são mais suscetíveis que os caninos a intoxicações por muitos químicos por serem relativamente deficientes na atividade da glucuronil transferase hepática. Essa enzima da fase II forma conjugados entre os xenobióticos bioativados (fase I) e a glutationa. Quando o metabolismo da fase II é sobrepujado, os produtos bioativados prejudiciais causam a lesão hepática. Os felinos são mais sensíveis à intoxicação por acetaminofeno do que os caninos em razão dessa relativa deficiência enzimática. Outros fármacos terapêuticos são toxinas idiossincrásicas, e afetam somente uma pequena minoria de pacientes. O mecanismo da lesão não é conhecido, mas pode ser uma consequência de diferenças hereditárias no conteúdo e na atividade das enzimas hepáticas ou de reações imunes atípicas a metabólitos dos fármacos, ou de novos antígenos criados quando os metabólitos dos fármacos se ligam às proteínas celulares. Por exemplo, o fármaco anti-inflamatório carprofeno pode, ocasionalmente, causar necrose hepática aguda em uma variedade de cães, mas certas raças, como a Labrador Retriever, podem ser acometidas mais frequentemente que outras. O tranquilizante diazepam pode causar lesão hepática aguda fatal em alguns felinos, mas a maioria dos animais tratados dessa espécie não é acometida; os caninos não parecem ser adversamente acometidos.

A toxicidade hepática crônica foi descrita em caninos que recebiam qualquer um dos anticonvulsivantes primidona, fenitoína e fenobarbital por períodos prolongados. O mecanismo da hepatotoxicidade não é conhecido. Somente uma pequena proporção de cães que recebem esses fármacos é acometida, e esses animais frequentemente têm sinais de insuficiência hepática. O fígado é pequeno, tem fibrose generalizada e regeneração nodular (fígado em estágio terminal).

Lesão hepática como consequência de doença sistêmica

Uma variedade de distúrbios extra-hepáticos, em geral atingindo o trato gastrointestinal, pode resultar em lesão hepatocelular e disfunção hepática. A pancreatite hemorrágica aguda em cães, por exemplo, é algumas vezes acompanhada de icterícia e aumento nas atividades das enzimas hepáticas no soro. A liberação de várias toxinas e mediadores inflamatórios do pâncreas lesado para a veia porta inunda o fígado com uma variedade de substâncias prejudiciais. De modo similar, pode ocorrer o deslocamento das substâncias hepatotóxicas, como as endotoxinas,

para a veia porta como consequência das doenças que rompem a barreira mucosa do intestino. Alguns casos de inflamação crônica do cólon também podem resultar em inflamação hepática crônica. O acúmulo de células inflamatórias nas tríades portais pode acompanhar uma infecção carreada pelo sangue ou uma sepse abdominal (hepatite reativa não específica).

O fígado é particularmente suscetível aos efeitos da hipóxia; assim, qualquer doença que cause anemia pode produzir degeneração e necrose centrolobular ou paracentral. Além disso, os hepatócitos nas anemias hemolíticas devem remover e conjugar a quantidade aumentada de bilirrubina e hemoglobina circulantes; e as células de Kupffer devem remover os eritrócitos, durante a hemólise extravascular, ou os fragmentos dessas células, durante a hemólise intravascular.

Lesões proliferativas do fígado

Hiperplasia Nodular Hepatocelular

A hiperplasia nodular hepatocelular é comum somente nos cães. A incidência aumenta com a idade, iniciando-se ao redor dos 6 anos de idade e sem predileção por sexo ou raça. A hiperplasia nodular não é o resultado ou a causa de uma disfunção hepática importante, mas deve ser diferenciada dos nódulos regenerativos e neoplasias hepáticas, com os quais é frequentemente confundida. Nódulos hiperplásicos múltiplos estão frequentemente presentes. Os nódulos que podem ser vistos sobre a superfície capsular são tipicamente salientes e hemisféricos, amarelos a cor de canela (embora possam ser vermelho-escuros quando congestos), medem 0,5 a 3 cm de diâmetro e são mais friáveis que o fígado normal. À incisão, os nódulos hiperplásicos são bem demarcados no parênquima normal e geralmente comprimem o parênquima adjacente (Fig. 8-60, *A* e *B*). Esses nódulos contêm todos os elementos do fígado normal, mas o padrão lobular é distorcido. Os lóbulos nas áreas de hiperplasia nodular contêm proporção maior de hepatócitos e número menor de tratos portais e veias centrais comparados ao fígado normal. Os hepatócitos têm tamanhos variados e frequentemente contêm lipídio citoplasmático ou vacúolos com glicogênio (Fig. 8-60, *C*).

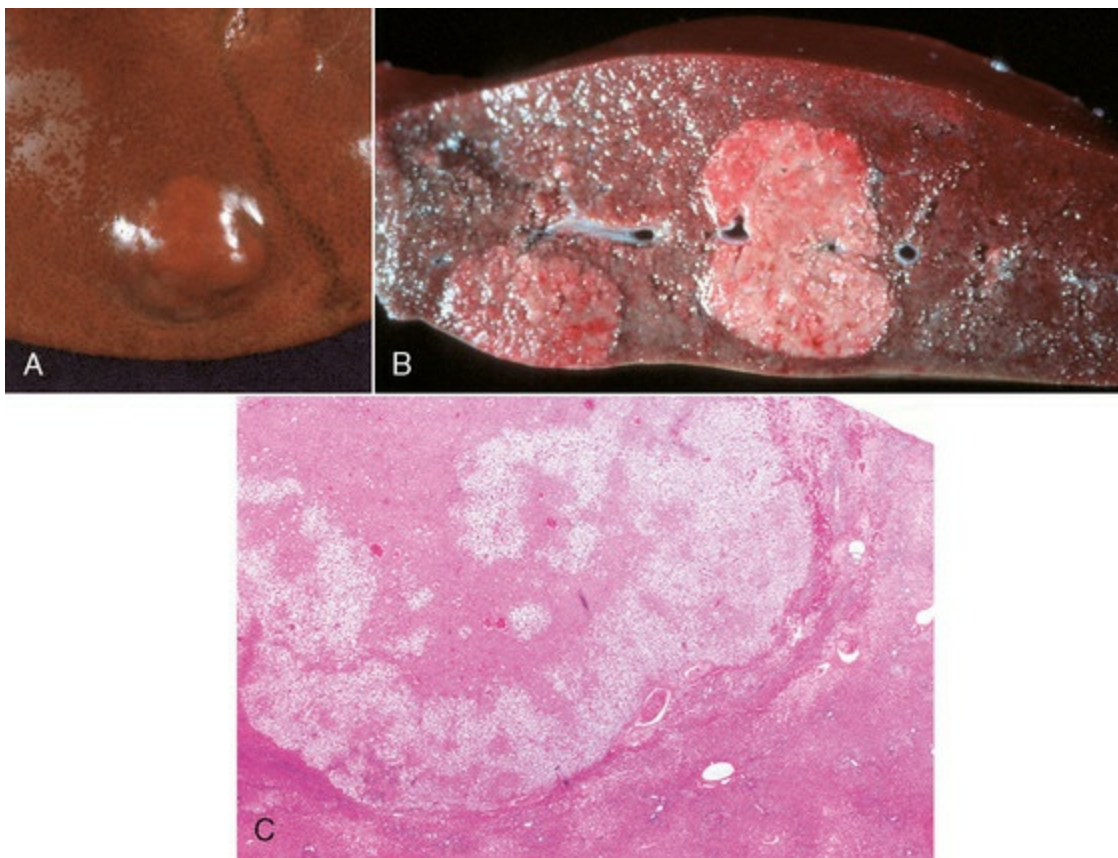



Fig. 8-60 Hiperplasia nodular hepática no fígado de um canino.

A, Um nódulo se projeta acima da superfície do parênquima normal adjacente. **B**, Hiperplasia nodular na superfície de corte do fígado. Dois nódulos hiperplásicos são mostrados. **C,** O nódulo hiperplásico comprime os hepatócitos adjacentes; os hepatócitos do nódulo podem ser proeminentemente vacuolados, como neste caso. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. R. Fairley, Lincoln University. **C** Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Nódulos Regenerativos

Os nódulos regenerativos caracterizam outro tipo de lesão hepatocelular nodular. Não é provável que eles sejam relatados como hiperplasia nodular porque surgem da proliferação dos hepatócitos em resposta à perda dessas células e também porque a incidência não tem relação com a idade. Frequentemente, a agressão não é conhecida, mas a resposta de alguns cães aos fármacos anticonvulsivantes, como o fenobarbital ou a fenitoína, é uma causa bem reconhecida. Os nódulos regenerativos são rapidamente diferenciados da hiperplasia nodular porque seu processo ocorre na presença de significativa fibrose e perda da arquitetura parenquimatosa hepática normal. Como essas lesões resultam do crescimento dos hepatócitos sobreviventes, há em geral somente um único trato portal aparente em secções dos nódulos regenerativos.

Hiperplasia Colangiocelular (Ducto Biliar)

A hiperplasia dos dúctulos biliares ocorre comumente como uma resposta inespecífica a uma variedade de agressões hepáticas e foi descrita na seção Resposta do Fígado à Agressão. A proliferação reativa dos dúctulos biliares do fígado deve ser diferenciada das proliferações neoplásicas.

Neoplasia Hepática

As neoplasias primárias do sistema hepatobiliar podem surgir dos elementos epiteliais, que incluem hepatócitos e epitélio biliar dos ductos biliares ou da vesícula biliar, e dos elementos mesenquimais, como o tecido conjuntivo e os vasos sanguíneos. O fígado é um sítio comum de metástase para muitos tumores malignos; de fato, a maioria das neoplasias no fígado é metástase de outros órgãos.

Adenoma Hepatocelular

Os adenomas hepatocelulares são neoplasias benignas dos hepatócitos. Adenomas hepatocelulares foram descritos mais comumente em ruminantes jovens, apesar de adenomas provavelmente serem subdiagnosticados em cães mais velhos, onde podem ser diagnosticados como carcinomas hepatocelulares bem diferenciados. As neoplasias geralmente são massas solitárias não encapsuladas, de tamanhos variados, vermelhas ou castanhas, que comprimem o parênquima adjacente. São tipicamente esféricas, mas podem ser pedunculadas (Fig. 8-61). São compostas por hepatócitos bem diferenciados, os quais formam placas uniformes, que podem ter duas ou três células de espessura. As placas hepáticas nos adenomas tendem a se localizar próximas aos hepatócitos adjacentes normais nos ângulos retos. Os tratos portais e as veias centrais são escassos, ou mesmo nem existem, no interior da neoplasia. Os critérios diagnósticos para distinguir adenoma hepatocelular de hiperplasia hepatocelular nodular podem ser, de certo modo, subjetivos, já que ambos acontecem em fígado e com nenhuma anormalidade de fundo; diferentemente dos nódulos regenerativos, que ocorrem no fígado lesado. Histologicamente, os adenomas caracterizam-se por somente um ou muito poucos tratos portais, enquanto os nódulos hiperplásicos mantêm os elementos da arquitetura lobular normal, embora os tratos portais sejam mais separados do que o normal. Em outros casos, pode ser difícil diferenciar adenomas hepatocelulares de carcinomas hepatocelulares bem diferenciados.

Fig. 8-61 Adenomas hepatocelulares no fígado de um canino.

Os adenomas hepatocelulares formam massas isoladas de hepatócitos que comprimem o parênquima normal adjacente.

(Cortesia de Dr. JM Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Carcinoma Hepatocelular

Os carcinomas hepatocelulares são neoplasias malignas dos hepatócitos. Eles são incomuns em todas as espécies domésticas, mas podem ocorrer frequentemente em ruminantes, particularmente nos ovinos. Em geral, essas neoplasias são solitárias, envolvem um lobo inteiro e são bem demarcadas. Elas consistem tipicamente em tecido friável, branco-acinzentado ou castanho-amarelado, que é subdividido em lóbulos por múltiplas faixas fibrosas (Fig. 8-62, *A*). Hepatócitos malignos caracteristicamente formam placas irregulares (trabéculas) da espessura de três ou mais células, e espaços vasculares estão presentes entre as trabéculas (Fig. 8-62, *B*). Ácinos grosseiros, formando um padrão pseudoglandular de células neoplásicas estão algumas vezes presentes. Em um mesmo tumor, podem ser encontrados padrões sólidos, pseudoglandulares e trabeculares. As células presentes na neoplasia variam de hepatócitos bem delineados a formas atípicas ou bizarras. Na ausência de metástase, a qual é obviamente uma indicação de malignidade, a distinção entre carcinoma bem delineado e adenoma pode ser difícil, embora a invasão por hepatócitos malignos na margem dos hepatócitos normais adjacentes comprimidos, além da atipia hepatocelular, seja um indicador útil de malignidade. Podem ocorrer metástases para uma variedade de sítios, particularmente para linfonodos no abdome cranial e pulmões, além de propagação para o tecido da cavidade peritonial. Alguns carcinomas hepatocelulares espalham-se extensivamente pelo interior do fígado (metástase intra-hepática).

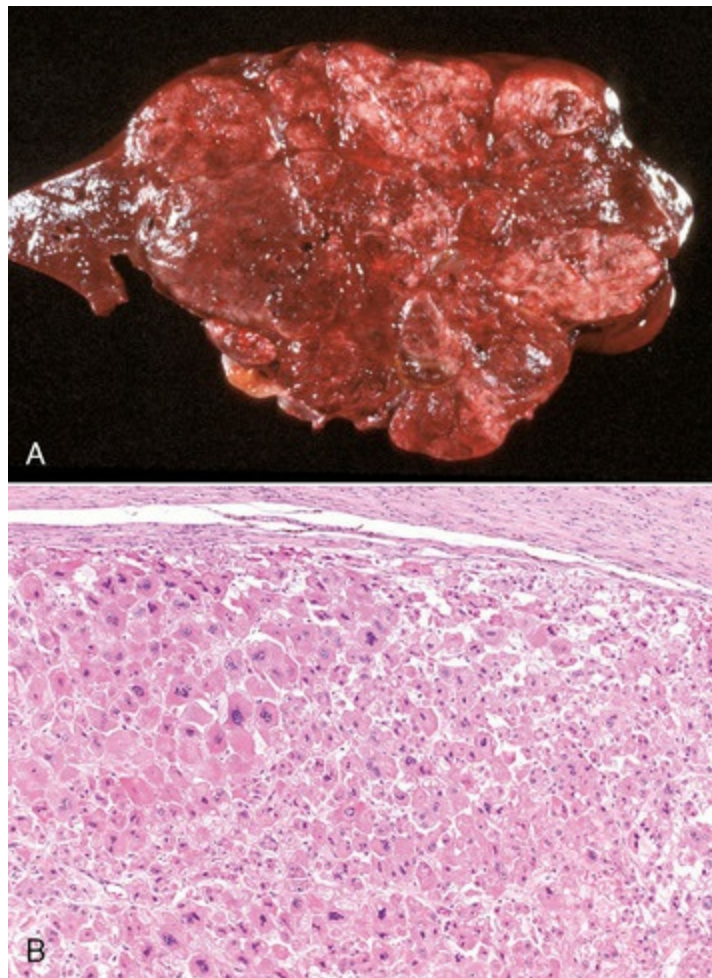



Fig. 8-62 Carcinoma hepatocelular no fígado de um canino.

A, Um carcinoma multilobular substituiu grande parte do fígado normal. **B,** Os carcinomas hepatocelulares contêm hepatócitos pleomórficos que podem formar trabéculas, um padrão glandular ou sólidas lâminas de células, como neste caso. Coloração H&E.

*(**A,** Cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Neoplasia Biliar

Adenoma Colangiocelular (Ducto Biliar)

Os adenomas dos ductos biliares são incomuns na maioria das espécies, mas podem constituir a neoplasia hepática primária mais comum nos felinos. Usualmente, são massas distintas, firmes, cinza ou brancas, que consistem em um epitélio biliar bem delineado. Os colangiomas são estruturas semelhantes a glândulas formadas por túbulos demarcados por epitélio cuboide e quantidade moderada de estroma. Os túbulos podem ter lúmens estreitos ou estar distendidos por estruturas císticas de variados tamanhos formadoras de fluidos. Variantes císticos, os *cistoadenomas biliares,* tipicamente apresentam estrutura cística multilobular não encapsulada. Os hepatócitos estão, em geral, comprimidos nas margens ou podem ocasionalmente estar enredados nos cistos em expansão. O estroma da parede do cisto consiste em

tecido fibrovascular com quantidade moderada de colágeno. Os cistos são cobertos por um epitélio biliar benigno (cuboide simples a achatado). O epitélio demarcado tende a ser mais achatado nos cistoadenomas biliares, presumivelmente em razão da compressão. As células epiteliais biliares podem formar projeções papilares que se estendem para os espaços císticos.

Nos felinos, as grandes cavidades císticas forradas por epitélio biliar achatado são consideradas adenomas ou cistoadenomas por alguns especialistas, mas pode ser mais apropriado considerá-las malformações congênitas. Os cistos biliares congênitos são multiloculados e podem envolver áreas extensas do fígado. Tipicamente, eles têm epitélio achatado e quantidade variável de tecido fibroso, e ilhas de hepatócitos estão frequentemente espalhadas entre os cistos.

Carcinoma Colangiocelular (Ducto Biliar)

Os carcinomas colangiocelulares são neoplasias malignas do epitélio biliar que, em geral, se originam dos ductos intra-hepáticos, mas os próprios ductos extra-hepáticos podem também ser acometidos. Essas neoplasias ocorrem em todas as espécies. Uma única grande massa ou múltiplos nódulos podem estar presentes no fígado; eles, em geral, são firmes, salientes, geralmente com uma depressão central (umbilicado), cinza-pálido a cor de canela, e não encapsulados (Fig. 8-63, *A*). Os tumores compõem-se de células que mantêm semelhança com o epitélio biliar. Caracteristicamente, os carcinomas bem delineados são organizados em disposição acinar ou tubular. Nas neoplasias menos delineadas, algumas disposições acinares podem ser detectadas entre as massas sólidas de células neoplásicas. Os carcinomas pouco esboçados compõem-se de pacotes, ilhas ou cordões, e podem ocorrer áreas de diferenciação escamosa. Os componentes epiteliais das neoplasias são, usualmente, separados por tecido conjuntivo fibroso (Fig. 8-63, *B)*. A quantidade de tecido conjuntivo varia entre os tumores, mas uma deposição abundante de colágeno, chamada de *resposta esquirrosa,* é relativamente comum e é responsável pela textura firme dessas neoplasias. As margens dos colangiocarcinomas caracterizam-se por sítios múltiplos de invasão local por células tumorais oriundas do parênquima hepático circundante. Sítios múltiplos de necrose hepática são também comuns no parênquima adjacente.

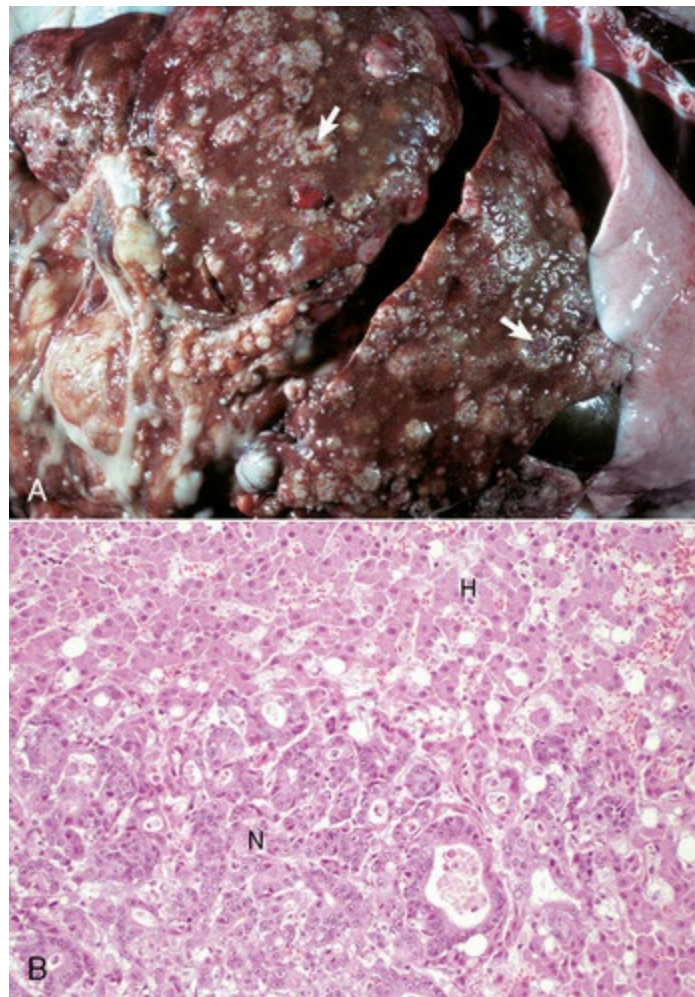



Fig. 8-63 Carcinoma colangiocelular no fígado.

A, Canino. Nódulos múltiplos de tumor, alguns dos quais umbilicados *(setas)*. Cordões e ácinos das células epiteliais neoplásicas dos ductos biliares *(N)* estão invadindo o parênquima hepático normal adjacente *(H)*. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

As metástases para sítios extra-hepáticos são comuns, particularmente para linfonodos adjacentes do abdome cranial, pulmões ou, por disseminação, para a cavidade abdominal. As metástases para a cavidade abdominal podem produzir nódulos de tamanhos variados no mesentério e na superfície serosa das vísceras abdominais.

Uma exclusiva síndrome paraneoplásica cutânea pode ser observada em gatos com adenocarcinoma de pâncreas ou colangiocarcinoma. Isso se manifesta de maneira grosseira como uma alopecia simétrica do tronco ventral e dos membros com uma aparência brilhante. Histologicamente, as áreas afetadas têm atrofias anexial e folicular marcantes, e perda da camada córnea da epiderme.

Carcinoides

Os carcinoides são tumores incomuns, provavelmente originários das células neuroendócrinas que estão situadas no epitélio biliar. Eles podem se formar tanto no sistema biliar intra-hepático quanto no extra-hepático. Frequentemente, formam uma massa única, mas nódulos múltiplos também podem ocorrer, provavelmente secundários a metástases intra-hepáticas. As células tendem a ser pequenas, alongadas ou fusiformes, e formam faixas ou rosetas (Fig. 8-64). A detecção imuno-histoquímica de marcadores neuroendócrinos, como a cromogranina A, pode ser usada para confirmar o diagnóstico.

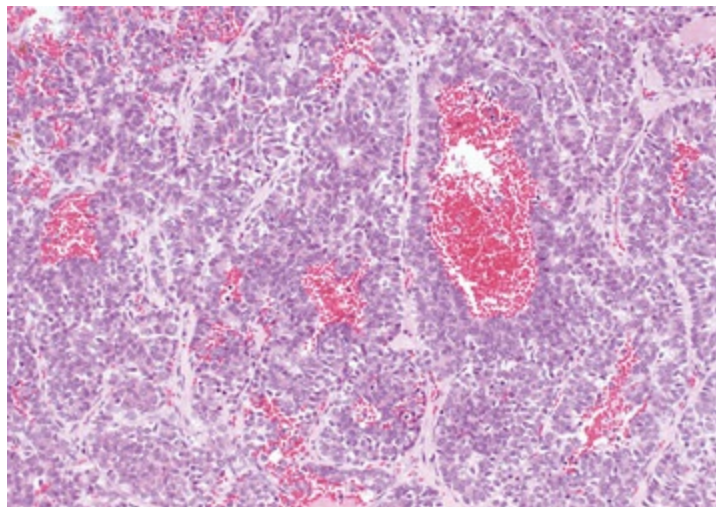



Fig. 8-64 Tumores neuroendócrinos e carcinoide no fígado de um canino.

Os carcinoides são neoplasias malignas de células neuroendócrinas, incluindo aquelas do fígado ou ductos biliares. Histologicamente, o tumor é composto por pequenas células basofílicas alongadas ou fusiformes que formam faixas ou rosetas e contêm numerosos espaços vasculares. Coloração H&E. Consulte o Capítulo 12 e as Figuras 12-53, 12-54 e 12-55 para obter mais informações sobre carcinoides.

(Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Miscelânea de Neoplasias Mesenquimais Primárias do Fígado

As neoplasias primárias podem se originar de qualquer um dos componentes do fígado, assim como acontece com as neoplasias mesenquimais derivadas do tecido conjuntivo (fibrossarcoma, leiomiossarcoma e osteossarcoma) e do endotélio (hemangioma e hemangiossarcoma). O hemangiossarcoma hepático primário é bem conhecido em cães, embora seja um sítio de origem relativamente incomum dessa neoplasia quando comparado com a pele, baço e coração. As neoplasias mesenquimais primárias do fígado devem ser diferenciadas das metástases; a presença de massas disseminadas por todo o fígado é mais característica de sarcomas metastáticos do que de sarcomas hepáticos primários.

Neoplasias Metastáticas

O fígado e o pulmão são os dois sítios mais comuns para disseminação metastática das neoplasias malignas. As neoplasias malignas devem ser diferenciadas de hiperplasia ou neoplasia primárias do tecido hepatobiliar. Portanto, é importante, quando se avalia uma neoplasia no fígado, determinar se existe algum outro tumor em sítios extra-hepáticos que possa caracterizar uma neoplasia primária. O histórico médico do animal deve ser revisto para determinar a ocorrência prévia de remoção de massas. O linfoma maligno é a neoplasia metastática mais comum encontrada no fígado da maioria das espécies, se não de todas elas.

Algumas neoplasias metastáticas apresentam um aspecto peculiar no fígado; por exemplo, os melanomas frequentemente são negros em razão da presença de melanina, e os hemangiossarcomas são em geral vermelho-escuros a castanhos por causa do sangue. Neoplasias hematopoiéticas, tais como o linfoma e as desordens mieloproliferativas, podem expandir difusamente o fígado e podem ser difusamente infiltrativas (Fig. 8-65, *A*), produzindo hepatomegalia e um padrão lobular maior na superfície de corte, ou podem ter um aparência nodular (Fig. 8-65, *B)*. Esse aspecto característico de envolvimento difuso é atribuído à degeneração hepatocelular centrolobular por causa da anemia observada tanto no linfoma quanto nos distúrbios mieloproliferativos e por causa das localizações específicas de acúmulos de células neoplásicas. As localizações são as regiões portais e periportais, no caso dos linfomas (Fig. 8-65, *C*), e as regiões sinusoidais, no caso dos distúrbios mieloproliferativos. Os carcinomas metastáticos frequentemente têm aspecto umbilicado, semelhante àquele visto nos carcinomas colangiocelulares, mas a umbilicação é raramente uma característica dos sarcomas.

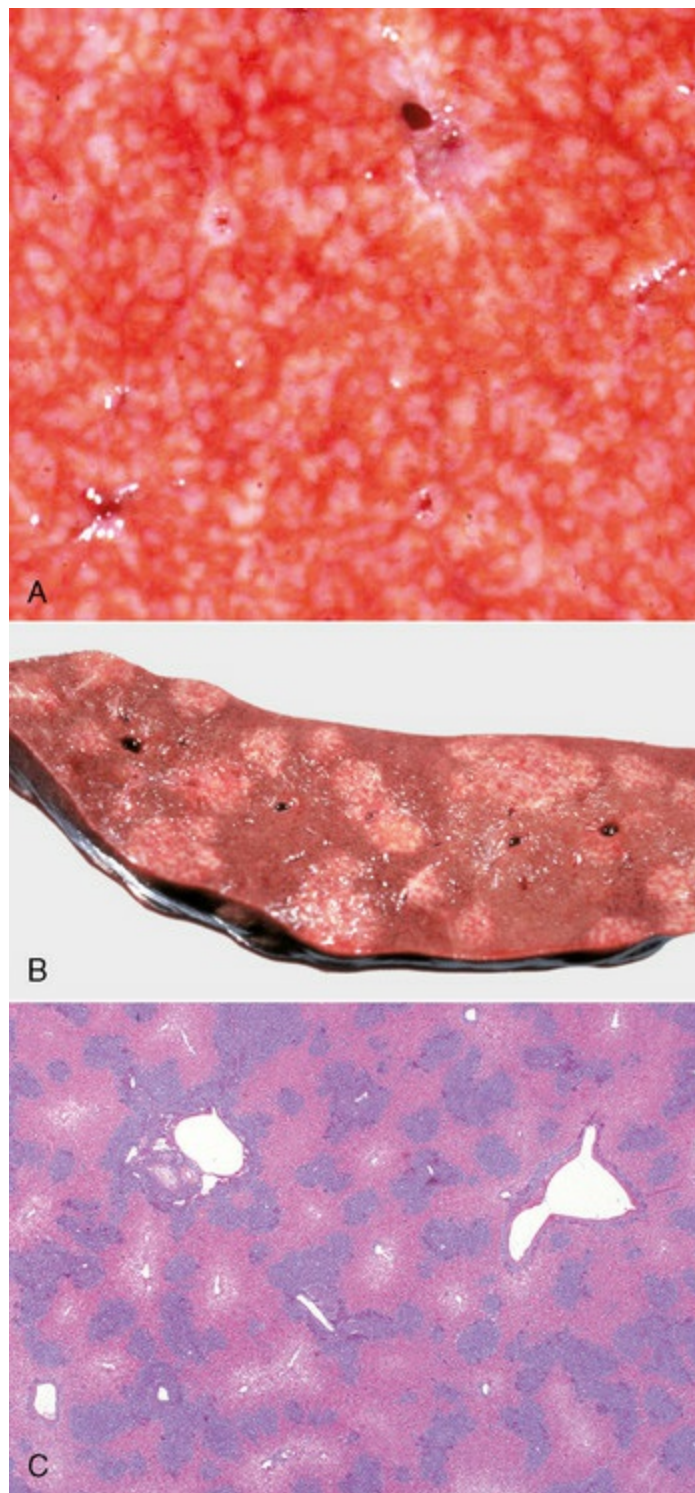



Fig. 8-65 Linfoma hepático no fígado.

A, Superfície de corte, maior aumento, canino. O fígado inteiro está aumentado (não mostrado aqui) e há múltiplos focos pálidos causados por linfócitos neoplásicos infiltrantes. A distribuição regular dos focos de neoplasia, visíveis na superfície de corte, deve-se à infiltração preferencial dos tratos portais pelas células neoplásicas. **B,** Bovino. Como mostrado aqui, o linfoma hepático pode ter um padrão mais nodular do que difuso, como é visto na Figura 8-65, *A.* **C,** Canino. Linfócitos neoplásicos *(áreas azuis)* são distribuídos tipicamente dentro e ao redor dos tratos portais e veias centrais. Coloração H&E. Consulte o Capítulo 6 e a Figura 6-9 para obter mais informações sobre os linfomas.

*(**A** e **C** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University. **B** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Foi realizado um estudo retrospectivo das neoplasias hepáticas primárias em cães no Serviço de Patologia Animal do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, da Universidade de São Paulo, entre os anos 1999 e 2011. Neste estudo, foram analisados 6.886 laudos histopatológicos, sendo identificados 106 casos (1,5%) relacionados com hepatopatias crônicas em cães, dos quais as neoplasias representaram 25,47%. Dentre as neoplasias hepáticas, foram observados dois casos de adenoma hepatocelular (7,4%), cinco casos de adenoma colangiocelular (18,5%), cinco casos de carcinoma hepatocelular (18,5%), seis casos de carcinoma colangiocelular (22,2%) e nove tumores de origem mesenquimal, vascular ou hematopoiética (33,3%). Estes dados são representativos apenas dos pacientes que foram encaminhados para a necropsia, lembrando que a maiorias dos casos nem sequer foi diagnosticada devido à reduzida prática da biópsia hepática nas clínicas veterinárias.

Doenças de equinos

Hepatite sérica equina

Essa doença foi primeiramente descrita por Theiler na África do Sul no início do século XX, mas agora é reconhecida em muitos países. Ela ocorre frequentemente, mas não invariavelmente, em equinos que tenham recebido injeção de um agente biológico que contenha soro equino; por exemplo, antissoro equino, como a antitoxina tetânica ou a gonadotrofina sérica de éguas prenhes. Aparentemente, um agente infeccioso é o responsável, embora nenhum tenha sido identificado. O período de incubação é prolongado, mas o curso clínico da doença é muito rápido e invariavelmente fatal. Os equinos acometidos apresentam insuficiência hepática, que se manifesta como encefalopatia hepática e icterícia. Ocorre hemólise intravascular nos estágios terminais da doença. Os fígados dos animais afetados podem ter tamanho normal ou mesmo aumentado, mas geralmente são pequenos, flácidos e de coloração castanho-esverdeada a castanho- escura (Fig. 8-66, *A)*. Além disso, o órgão torna-se friável e com padrão lobular exacerbado em função da degeneração centrolobular difusa, da necrose dos hepatócitos e da subsequente congestão dessas áreas necróticas (Fig. 8-66, *B)*. Frequentemente, apenas restritas faixas de hepatócitos periportais sobrevivem e essas células podem ser proeminentemente vacuolizadas com lipídio. As áreas centrolobulares geralmente contêm vestígios apenas de hepatócitos necróticos, corpos apoptóticos, células de Kupffer pigmentadas, e sinusoides dilatados. Às vezes, as áreas portais contêm túbulos ou colunas de pequenas células basofílicas em processo de proliferação, que são, provavelmente, uma resposta regenerativa das células precursoras bipotenciais hepáticas, denominadas de *reação ductular*.

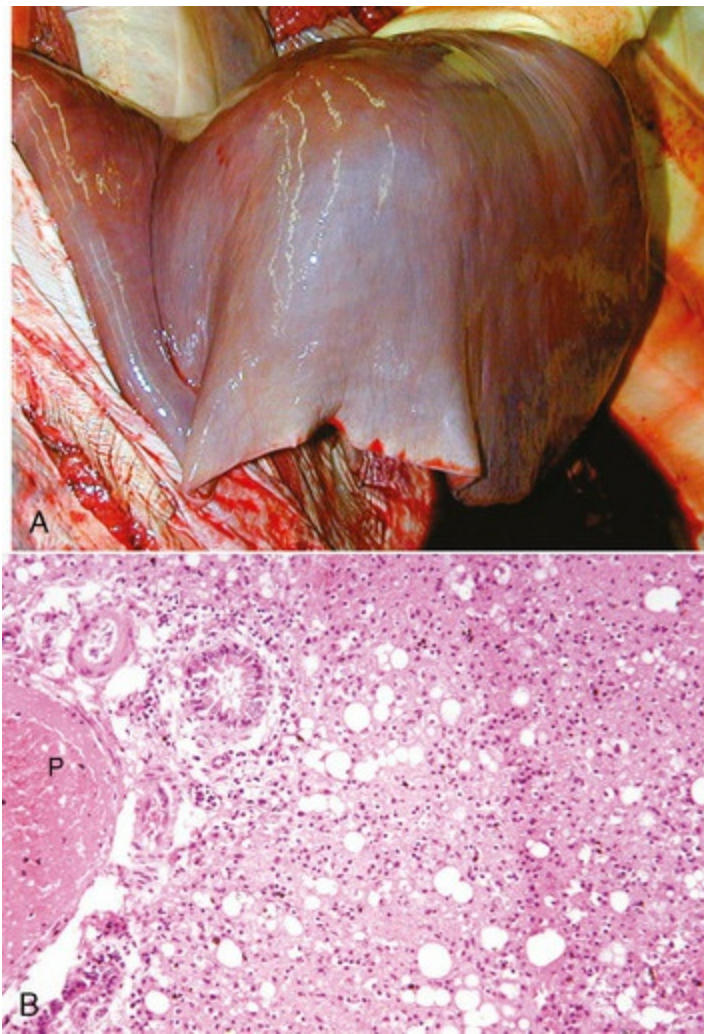



Fig. 8-66 Hepatite sérica equina no fígado de um equino.

A, O fígado dos equinos acometidos com hepatite sérica equina pode ser pequeno, flácido e pálido, ou corado pelo pigmento biliar. **B,** Nos equinos com hepatite sérica equina, a maior parte dos hepatócitos é necrótica, embora possam restar alguns poucos hepatócitos com vacúolos contendo lipídios nas regiões periportais *(P)*. A inflamação consiste predominantemente em células mononucleares. Coloração de H&E.

*(**A** cortesia de Dr. K. Bailey, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Doenças de ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

Intoxicação por cobre

Em ruminantes, especialmente ovinos, o cobre pode acumular-se dentro do fígado durante um certo período de tempo em função do excesso ou insuficiência de molibdênio para antagonizar a biodisponibilidade de cobre. Quando as ovelhas ingerem hepatotoxinas, como plantas contendo pirrolizidínicos ou micotoxinas, a lesão hepatocelular resultante pode, quando suficientemente grave, desencadear uma liberação repentina de cobre, que é seguida por grave hemólise intravascular aguda e

necrose hepatocelular adicional, principalmente por causa de anemia aguda. A necrose do fígado é extensa e acomete as regiões centrolobulares e zonas médias mais consistentemente por causa da hipóxia; mas, em casos graves, pode ocorrer necrose maciça. Os animais afetados ficam ictéricos e com o fígado inchado de pálido ao laranja, e a hemoglobinúria torna-se proeminente. Apesar da natureza aguda e fulminante do evento terminal, esse processo é relatado como *intoxicação crônica por cobre* para distingui-lo da doença causada pela intoxicação simples, que causa gastroenterite.

Febre do vale Rift

Essa é uma doença viral zoonótica, aguda, transmitida por artrópode (mosquito) e que acomete principalmente os ruminantes, causando alta mortalidade em bezerros e cordeiros, e aborto em ovelhas e vacas. O vírus causador é um membro da família Bunyaviridae, gênero *Phlebovirus*. A doença é enzoótica na África do sul e oriental, mas surtos significativos podem se espalhar em grande parte da África e se estenderem até o Oriente Médio. A doença é especialmente prevalente após períodos extraordinários de chuvas abundantes. As manifestações da doença são geralmente mais graves nos surtos epidêmicos que nos casos enzoóticos. Nos casos graves, os animais afetados ficam febris, podem abortar e ter manifestações respiratórias e gastrintestinais, entre as quais diarreia significativa. A mortalidade é mais alta em ovelhas, com os cordeiros mais duramente afetados; mas, mesmo no caso dos bovinos, até um terço dos bezerros pode morrer.

O envolvimento hepático está claramente presente nos casos fulminantes, tipicamente em neonatos, e é caracterizado por aumento do fígado e coloração laranja-amarelada do órgão. Áreas de congestão podem estar presentes. Em animais mais velhos, focos pálidos de 1 a 2 mm de necrose hepatocelular espalhados aleatoriamente por todo o parênquima criam uma aparência manchada e algumas vezes um padrão lobular proeminente. As lesões microscópicas caracterizam-se pela presença de focos aleatoriamente distribuídos de necrose hepatocelular e apoptose. Secundariamente, a necrose zonal é mais disseminada, podendo se espalhar da região centrolobular até a região mediozonal (Fig. 8-67). Estas lesões, particularmente a necrose hepática aleatória, são mais graves e generalizadas em animais jovens e fetos abortados. Uma deposição de fibrina nos sinusoides é comum, mas colestase não é uma característica marcante. Corpúsculos de inclusão eosinofílicos intranucleares podem estar presentes nos hepatócitos degenerados em áreas de necrose.

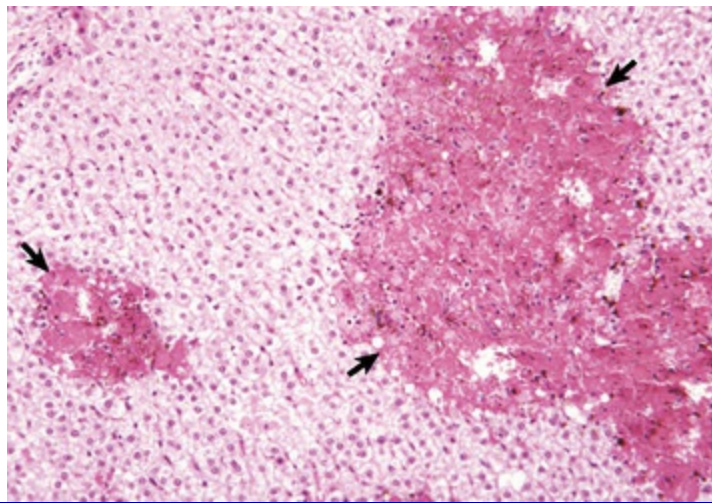



Fig. 8-67 Necrose hepática focal e febre do Vale Rift no fígado de um ovino. Essa doença produz áreas de necrose focais aleatoriamente distribuídas *(setas)* no fígado de cordeiros e fetos, geralmente com uma área central de necrose mais antiga circundada por uma margem de hepatócitos que morreram em um estágio mais adiantado da infecção. Coloração H&E.

(Cortesia de Armed Forces Institute of Pathology.)

Petéquias e equimoses difusas são também características da doença, assim como edema e hemorragias da parede da vesícula biliar e do trato intestinal. A coagulação intravascular disseminada provavelmente contribui para a diátese hemorrágica e talvez para o desenvolvimento da necrose hepática zonal.

Doença de Wesselsbron

A doença de Wesselsbron dos ovinos é causada pelo vírus Wesselsbron, um flavivírus, e, como a febre do Vale Rift, é uma doença viral transmitida pelo artrópode zoonótico (mosquito) que ocorre na África. O vírus pode causar doença em cordeiros recém-nascidos e aborto em ovelhas, mas os adultos raramente têm sinais clínicos aparentes. Os cordeiros afetados têm áreas multifocais de petéquias generalizadas, hemorragia intestinal, e um fígado aumentado de cor pálida ao laranja. Pode se desenvolver icterícia. A colestase canalicular é muitas vezes aparente e, ocasionalmente, é proeminente. A necrose individual de hepatócitos e células sinusoidais, acompanhada de macrófagos pigmentados e células inflamatórias mononucleares no parênquima, é um evento caracterísco. Inclusões eosinofílicas podem ser encontradas nos hepatócitos. Na doença de Wesselsbron, os focos de necrose hepática são tipicamente menos extensos do que na febre do Vale Rift, apesar de a colestase ser geralmente mais proeminente.

Hemoglobinúria bacilar

A hemoglobinúria bacilar é uma doença aguda e altamente fatal de bovinos e ovinos que ocorre em várias áreas do mundo e pode ser endêmica especialmente naquelas regiões onde a infecção por trematódeo hepático *(Fasciola hepatica)* também ocorra. Esporos de *Clostridium haemolyticum*, o agente causador da hemoglobinúria bacilar, são ingeridos e passam a residir no interior das células de Kupffer, mas proliferam somente em áreas de baixa tensão de oxigênio. A migração de trematódeos hepáticos imaturos ou, menos comumente, de outros parasitas, ou um evento como uma biópsia do fígado, produzem um nicho de parênquima hepático necrótico no qual os esporos bacterianos podem germinar. As bactérias proliferam e liberam exotoxinas, entre as quais a betatoxina fosfolipase C, que induz necrose hepatocelular, hemólise intravascular, anemia e hemoglobinúria, que caracterizam a doença. Macroscopicamente, esses focos (ou frequentemente uma única grande lesão) que têm sido chamados erroneamente de "infartos", são bem destacados do parênquima adjacente e geralmente são pálidos e circundados por uma zona intensamente hiperêmica (Fig. 8-68). Os organismos causadores, bastonetes Gram-positivos contendo esporos, podem ser visíveis em cortes histológicos. Os tratos de migração dos trematódeos imaturos que tipicamente deflagram a doença podem estar presentes. As cavidades serosas (pleura, peritônio e pericárdio) podem estar salpicadas com fibrina.

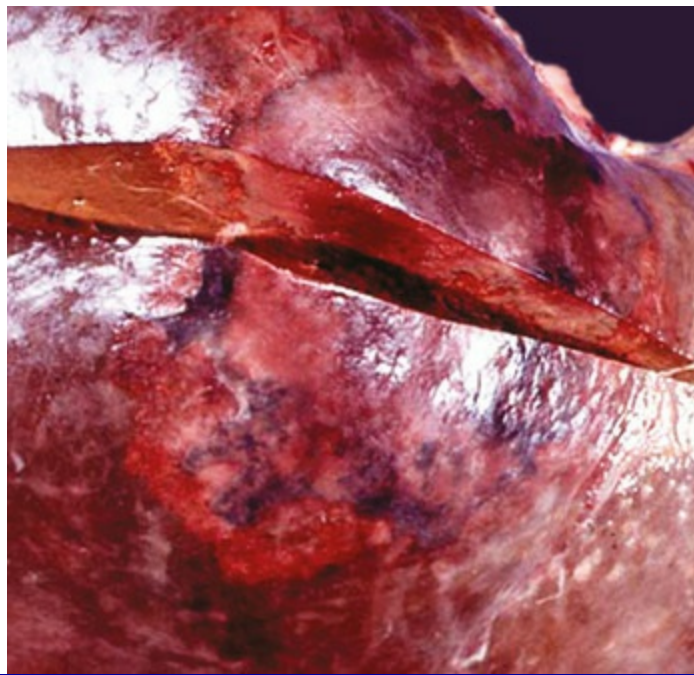



Fig. 8-68 Necrose hepática focal causada por *Clostridium haemolyticum* (hemoglobinúria bacilar) na superfície de corte do fígado de um bovino.

Essas grandes áreas de necrose são nitidamente delineadas no parênquima adjacente, e são, em geral, pálidas e circundadas por uma zona intensamente hiperêmica de inflamação aguda.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Hepatite infecciosa necrótica

Também conhecida como doença negra, a hepatite necrótica infecciosa é mais comum em ovinos e bovinos, mas também ocorre em suínos e equinos. Essa doença é, em parte, análoga à hemoglobinúria bacilar, uma vez que esporos dormentes do *Clostridium* — neste caso, *Clostridium novyi* (tipo B) — germinam em áreas de baixa tensão de oxigênio e liberam exotoxinas, que produzem discretos focos de necrose de coagulação e hemorragia no fígado, hemólise e, eventualmente, causam a morte do hospedeiro. Nas áreas endêmicas, a germinação dos esporos inicia-se, geralmente, por necrose hepática causada pela migração de trematódeos hepáticos imaturos; entretanto, uma variedade de outros fatores deflagradores que produzem baixa tensão de oxigênio no parênquima hepático tem sido descrita. Os tratos de migração parasitária estão geralmente presentes no fígado acometido. Outras lesões que podem estar presentes são congestão venosa difusa, e acúmulo de fluido no saco pericárdico e nas cavidades pleural e peritonial. Os animais acometidos têm tipicamente uma ou mais áreas de necrose hepatocelular, que em geral se manifestam como distintas áreas pálidas de tamanhos variáveis. Uma zona de intensa hiperemia frequentemente circunda esses focos. Histologicamente, áreas de necrose bem demarcadas com neutrófilos periféricos e subjacentes, e numerosos bastonetes Gram-positivos dentro das áreas de necrose são encontrados. As carcaças dos animais acometidos deterioram-se rapidamente em função da febre alta antes da morte.

Doença do fígado branco

A doença do fígado branco tem esse nome por conta do fígado gorduroso, pálido, que se desenvolve em ovinos após deficiência nutricional causada por ingestão insuficiente de cobalto. Os animais acometidos são aqueles que pastam em solo deficiente em cobalto, seja por deficiência natural ou por uso prévio da área para plantações, como de batatas, que deixam o solo escasso em cobalto. O cobalto é um cofator necessário na síntese da vitamina B_{12} e de outras enzimas. A deficiência de vitamina B_{12} pode levar à anemia, e as lesões hepáticas podem ser atribuídas aos efeitos desta anemia.

Doenças de suínos

Hepatose dietética

A hepatose dietética (necrose hepática nutricional) é uma síndrome de necrose

hepática aguda que ocorre em suínos jovens de crescimento rápido. Essa é uma das manifestações de uma variedade de distúrbios que provavelmente são, pelo menos em parte, causados pela deficiência de vitamina E e/ou de selênio. A patogênese da hepatose dietética não está completamente definida. Embora seja evidente que os animais acometidos respondem à provisão de vitamina E ou de selênio, tem sido difícil reproduzir experimentalmente a síndrome de forma consistente através da administração de dietas deficientes em vitamina E e selênio. Como as enzimas que contêm vitamina E e selênio são antagonistas da formação de radicais livres, sendo, portanto, importantes para a manutenção da estabilidade e da integridade das membranas celulares, acredita-se que a agressão oxidativa leve à necrose dos hepatócitos.

As regiões de necrose maciça no fígado acometido estarão inicialmente distendidas, vermelho-escuras e friáveis. A hepatose dietética caracteriza-se por necrose hepática hemorrágica centrolobular a maciça (Fig. 8-69, *A* e *B*). O aspecto do fígado reflete a extensão da necrose do órgão, a gravidade da hemorragia e a duração da deficiência. Mais tarde, nos animais que sobrevivem à doença aguda, o colapso do parênquima e os tratos densos de tecido conjuntivo (cicatrização pós-necrótica) são, geralmente, evidenciados.

Fig. 8-69 Necrose maciça e hepatose dietética no fígado de um suíno.

A, As áreas de necrose centrolobular hemorrágica e necrose maciça aparecem como regiões escuras de diferentes tamanhos espalhadas por todo o fígado. **B,** A necrose centrolobular aguda é a principal lesão da doença.

*(**A** cortesia de Dr. R. Michel, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University; de Dr. A.R. Doster, University of Nebraska; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Cresóis

No passado, os cresóis foram incorporados à fabricação de discos de argila para tiro ao alvo e telhas de asfalto. Se os suínos ingerirem cresóis, ocorrerá necrose e hemorragia hepática centrolobular a maciça, um quadro que pode ser visto também em suínos com hepatose dietética ou naqueles que ingerirem sementes de algodão.

Doenças de caninos

Hepatite crônica canina (hepatite crônica ativa)

A hepatite crônica em cães é pouco compreendida. A terminologia dessa doença, usada em função do processo inflamatório, tem sido um tópico constante de discussão. *Hepatite crônica ativa* é um termo descritivo que tem sido usado para identificar um padrão particular de inflamação no fígado humano. Originalmente, a proposta dessa classificação era identificar lesões hepáticas, independentemente da causa, que fossem preditivas de um curso progressivo de inflamação e fibrose. Esse termo foi adotado por patologistas veterinários e usado para indicar distúrbios hepáticos em cães que têm alterações microscópicas similares àquelas vistas em fígados humanos. À medida que foi sendo usado, o nome *hepatite crônica ativa* evoluiu incorretamente de uma descrição morfológica para a designação de um tipo de doença. A conveniência e a utilidade dessa designação são conjeturais tanto para os seres humanos quanto para os cães. Publicações recentes na literatura médica argumentam que essa terminologia deveria ser abandonada porque não é mais considerada útil na previsão do curso da doença hepática e também porque ignora a causa da inflamação do fígado. Assim, a expressão *hepatite crônica* é preferível para descrever essa entidade em cães.

O termo hepatite crônica, com variações que indicam o tipo e o grau de inflamação e fibrose, é usado para caracterizar completamente a atividade e o estágio da lesão. Se a causa da inflamação for conhecida, ela deve ser incluída no diagnóstico. A causa da maioria dos casos espontâneos de hepatite crônica canina é incerta. Alguns casos levam à hipótese de serem causados por infecção por Leptospira ou infecção experimental por adenovírus I. Também têm sido descritos mecanismos imunomediados, assim como os relacionados a toxinas ou medicamentos, e anormalidades metabólicas associadas às raças.

A retenção excessiva de cobre é a causa mais bem caracterizada e, provavelmente, a causa reconhecível mais comum de hepatite crônica em cães. A hepatite crônica progressiva tem sido descrita em casos de retenção excessiva de cobre, levando à intoxicação em uma variedade de raças. Bedlington Terriers são a única raça com uma mutação reconhecida (COMMD1), apesar de que várias raças parecem ter um tradicional envolvimento com a retenção de cobre, tais como Terriers Skye, West Highland White Terriers, Labrador Retrievers e Dálmatas. Dobermans e Cocker Spaniels americano e inglês são também reconhecidos por seu potencial para apresentar excesso de cobre. A causa das concentrações anormais de cobre hepático não é bem compreendida. Embora o cobre seja excretado na bile, a colestase extra-hepática não parece aumentar de modo significativo os níveis de cobre hepático. O cobre pode ser detectado no interior dos hepatócitos e macrófagos ou agregados de

células de Kupffer utilizando-se colorações especiais como rodanina. O cobre acumula-se inicialmente nos hepatócitos centrolobulares em cães com armazenamento excessivo de cobre.

Nos casos de hepatite crônica, o fígado torna-se, em geral, pequeno e com padrão lobular proeminente; o fígado gravemente acometido caracteriza-se por distorção em sua arquitetura, que varia de textura grosseiramente nodular a um fígado em estágio terminal (Fig. 8-70, *A)*. A hepatite crônica, dependendo da duração da inflamação e da agressão, caracteriza-se por inflamações portal e periportal com células mononucleares, colestase intra-hepática e fibrose das áreas portais, esta podendo se estender para as áreas periportais adjacentes do lóbulo, o que acarreta um padrão lobular proeminente (Fig. 8-70, *B*).

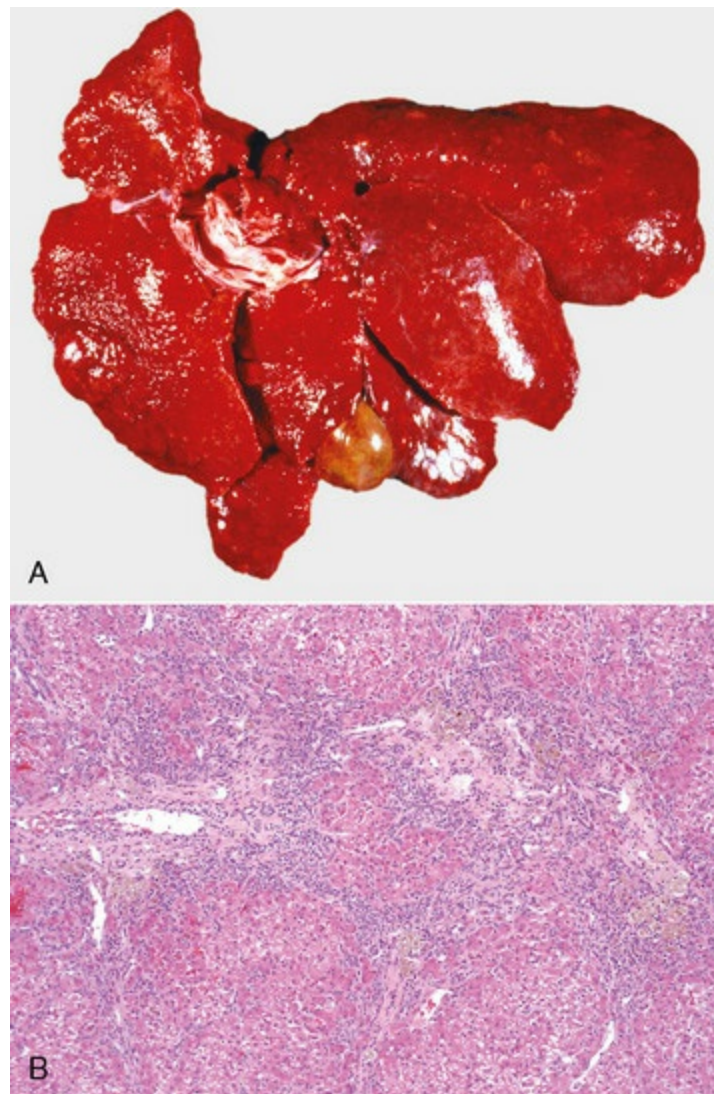



Fig. 8-70 Hepatite crônica.

A, Superfície diafragmática do fígado de um canino. O fígado caracteriza-se por nódulos regenerativos espalhados, de diferentes tamanhos, e fibrose extensa, que conferem ao órgão uma superfície irregular. **B,** Fígado em estágio terminal com hepatite crônica (Fig. 8-22). A arquitetura lobular é substituída por nódulos irregulares de parênquima regenerativo, separados por feixes de tecido conjuntivo, com infiltrado inflamatório e acúmulo de pigmentos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Hepatite lobular dissecante

A hepatite lobular dissecante é uma forma de cirrose geralmente observada em cães jovens. A doença é frequentemente fatal e sua causa não é conhecida. Os fígados afetados tendem a ser lisos e pequenos, diferentemente dos fígados multinodulares vistos na cirrose típica. Histologicamente, os fígados são caracterizados por septos delicados com acentuada fibrose que dissecam as placas hepáticas, distorcem a arquitetura lobular e isolam pequenos agregados de hepatócitos ou hepatócitos individuais (Fig. 8-71). A inflamação tecidual em geral é leve a moderada, e a área inflamada contém infiltrados de células mononucleares.

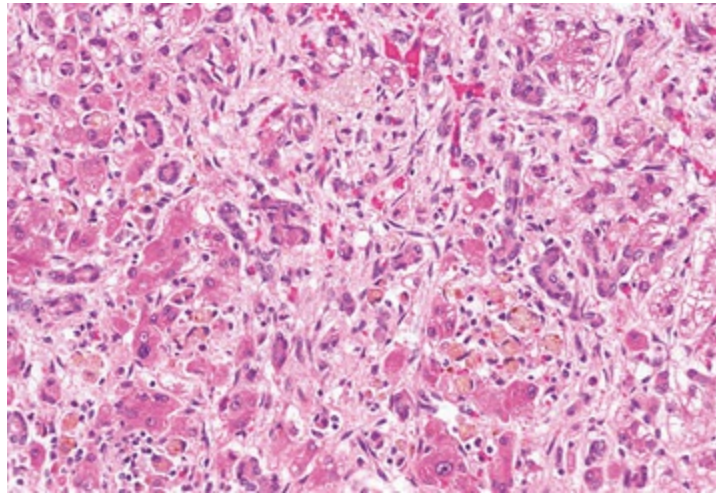



Fig. 8-71 Hepatite lobular dissecante no fígado de um canino.

A hepatite lobular dissecante é uma forma de fígado em estágio terminal caracterizada microscopicamente por finos septos de matriz extracelular (principalmente colágeno) que dividem as placas de hepatócitos em pequenos grupos de hepatócitos individuais. Por causa da interrupção no fluxo de sangue através do fígado e da incapacidade dos hepatócitos de entrar em contato com o sangue, há uma grave insuficiência hepática. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Intoxicação por cobre

O cobre continua a se acumular no fígado dos Bedlington Terriers que apresentam uma mutação (deleção do éxon 2) ou outras mutações no gene CMMD1, o qual codifica uma proteína chaperona envolvida na excreção de cobre pelos hepatócitos. O cobre acumula-se nas regiões centrolobulares do fígado e provoca necrose contínua dos hepatócitos, inflamação crônica, substituição por fibrose e, finalmente, a um

fígado em estágio terminal e sinais de insuficiência hepática (Fig. 8-72). As concentrações excessivas de cobre hepático podem estar presentes em outras raças de cães, entre as quais Dálmatas, West Wighland White Terrier, Skye Terrier, Doberman, Pinscher, cão pastor da Anatólia e Labrador Retriever, embora o significado ou o papel do cobre na doença hepática dessas raças de cães esteja incerto. Essas doenças são discutidas na seção acima sobre Hepatite Crônica Canina.

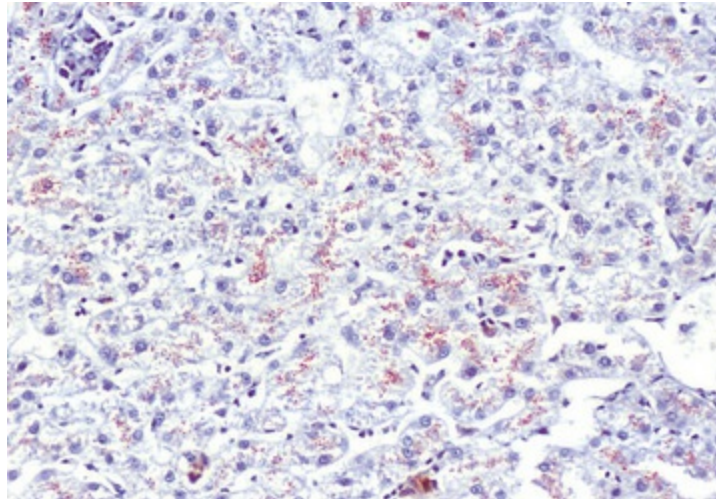



Fig. 8-72 Cobre hepático no fígado de um canino.

Os grânulos castanho-avermelhados contendo cobre são indicativos de excesso de cobre nos lisossomos dos hepatócitos. O cobre não é prontamente visível com coloração por hematoxilina e eosina (H&E), mas pode ser detectado com colorações especiais. Coloração por rodanina.

(Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Degeneração hepatocelular induzida por glicocorticoide (hepatopatia esteroidal)

A degeneração hepatocelular induzida por glicocorticoide é um distúrbio específico caracterizado por acúmulo hepático excessivo de glicogênio (Fig. 8-73, *A*). Quantidades excessivas de glicocorticoides endógenos ou exógenos causam grande aumento de hepatócitos pelo acúmulo de glicogênio. Os glicocorticoides estimulam a glicogênio- sintetase e então aumentam o estoque hepático de glicogênio. O acúmulo de glicogênio leva a um acentuado aumento de hepatócitos (até 10 vezes o volume normal), particularmente daqueles situados nas áreas das zonas médias (Fig. 8-73, *B*). Em casos graves de degeneração hepatocelular induzida por glicocorticoides (geralmente referidos como *hepatopatia induzida por esteroide*), o fígado está aumentado e pálido, mas com mais nenhuma alteração marcante. O distúrbio ocorre nos caninos e frequentemente é iatrogênico, mas pode ser também uma consequência de hiperadrenocorticismo. O diagnóstico pode ser confirmado com base no aspecto

microscópico característico do fígado e na identificação da causa do excesso de glicocorticoides.

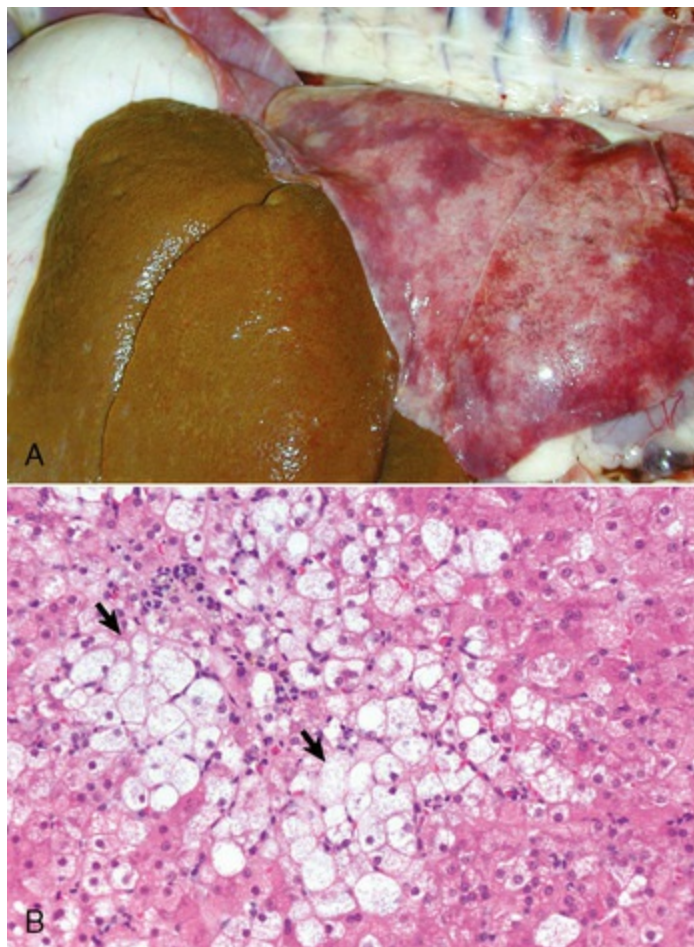



Fig. 8-73 Hepatopatia induzida por glicocorticoide no fígado de um canino.

A, Nos cães com excesso de glicocorticoides (doença de Cushing) de fontes endógenas ou exógenas, o extenso acúmulo de glicogênio nos hepatócitos resulta em fígado aumentado, indo de castanho-pálido a bege. **B,** Note os hepatócitos inchados *(setas)* com vacuolização citoplasmática extensa por acúmulo de glicogênio. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. K. Bailey, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Hepatite infecciosa canina

A hepatite infecciosa canina, como o nome infere, é uma infecção viral do fígado de cães e outros canídeos, incluindo raposas e coiotes, que produz necrose e inflamação agudas. A doença é causada pelo *adenovírus canino 1*. A maioria das infecções é assintomática, e as infecções que resultam em doença podem não ser fatais. Cães jovens, nos primeiros 2 anos de vida, são mais propensos a morrer de infecção do que os cães mais velhos. O vírus tem predileção por hepatócitos, pelo endotélio vascular e pelo mesotélio; a doença fatal caracteriza-se por necrose hepática e hemorragia

serosa generalizada, que podem afetar vários órgãos.

A exposição de cães suscetíveis é mais frequente por via oral através do contato com a urina de cães infectados. A viremia dura de 4 a 8 dias, mas o vírus é eliminado na urina dos cães infectados por períodos mais prolongados. A multiplicação viral ocorre inicialmente nas tonsilas e produz tonsilite, que pode ser grave, com expansão para os linfonodos locais e, então, para a circulação sistêmica via ducto torácico. A viremia está associada à leucopenia e febre. Segue-se a expansão do vírus para o fígado, células endoteliais e células mesoteliais. A infecção das células de Kupffer pode preceder a lesão hepatocítica. Os adenovírus são citolíticos e causam necrose das células infectadas.

As lesões da hepatite infecciosa canina incluem petéquias e equimoses generalizadas, acúmulo de fluido claro na cavidade peritonial e em outras cavidades serosas, presença de filamentos de fibrina na superfície do fígado, e aumento e hiperemia das tonsilas e linfonodos (Fig. 8-74, *A*). O fígado torna-se moderadamente aumentado e friável, e pode conter pequenos focos de necrose hepatocelular centrados nas áreas centrolobulares. Uma configuração lobular proeminente é algumas vezes evidente em decorrência da necrose hepática centrolobular. Caracteristicamente, a parede da vesícula biliar está espessada por edema. Focos de hemorragia no pulmão, cérebro, rins e na metáfise dos ossos longos também podem ser detectados.

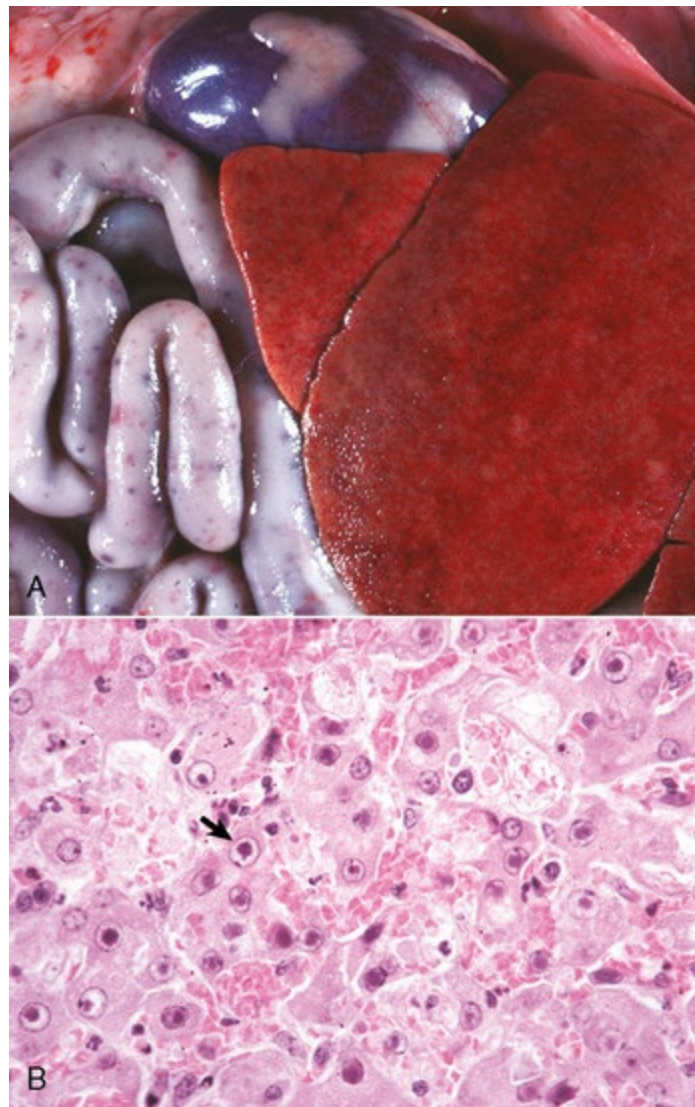



Fig. 8-74 Hepatite infecciosa canina e necrose hepática no fígado de um canino.

A, O fígado de cão infectado com hepatite infecciosa canina (HIC) pode estar discretamente aumentado e friável, e com coloração amarela manchada. Algumas vezes, a fibrina está evidente na superfície capsular. Note as petéquias na superfície serosa dos intestinos causadas por dano vascular em consequência da infecção por adenovírus canino tipo I. **B,** A infecção de hepatócitos e células endoteliais pelo adenovírus canino tipo I produz características inclusões intranucleares eosinofílicas a anfofílicas circundadas por uma zona clara que as separa da cromatina marginada *(seta)*. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

A gravidade das lesões microscópicas presentes em cada cão pode refletir a duração da doença. Os filhotes suscetíveis sucumbem rapidamente à infecção e têm apenas focos dispersos de necrose hepatocelular, visto que a doença, fulminante em cães mais velhos, frequentemente produz ambos os focos espalhados aleatoriamente de necrose hepatocelular e necrose centrolobular difusa. A predileção pela necrose centrolobular está provavelmente mais relacionada à tendência do vírus à infecção e

necrose das células endoteliais, o que pode levar à estase vascular e hipóxia local, do que a alguma propensão aumentada do vírus em lesar os hepatócitos centrolobulares, embora este assunto não esteja resolvido. Grandes inclusões intranucleares anfofílicas são encontradas no endotélio vascular, nos hepatócitos e nas células de Kupffer (Fig. 8-74, *B*). A inflamação tende a ser leve e os neutrófilos são o tipo celular mais abundante. A lesão endotelial induzida pelo vírus pode levar a coagulação intravascular disseminada e diátese hemorrágica, as quais contribuem para a hemorragia observada nos cães acometidos. Alguns animais em recuperação de hepatite infecciosa canina desenvolvem uveíte imunocomplexa (hipersensibilidade tipo III), a qual produz degeneração e necrose do endotélio corneano e consequente edema corneano, clinicamente conhecido como “olho azul”.

Doenças de felinos

Colangite linfocítica

A colangite linfocítica, uma doença relativamente comum nos gatos, é lentamente progressiva e crônica. Em geral, os animais acometidos têm mais de 4 anos de idade e apresentam icterícia em consequência de colestase intra-hepática. Pequenos linfócitos infiltram o trato portal e, frequentemente, centram-se diretamente nos ductos biliares. A intensidade da infiltração pode tornar difícil de identificar o ducto biliar original no trato portal afetado. No momento em que se obtém material para biópsia, muitas vezes o fígado caracteriza-se por extensos agregados de células inflamatórias, tipicamente linfócitos e plasmócitos nos tratos portais, e por numerosos ductos biliares pequenos circundantes (Fig. 8-75). A inflamação, em geral, é acompanhada por proliferação do ducto biliar, fibrose hepática ou biliar, e colestase intra-hepática. A causa ou as causas dessa síndrome são desconhecidas. A doença pode ter base imunológica. O principal diagnóstico diferencial é linfoma. A colangite linfocítica crônica deve ser distinguida da colangite supurativa, que é causada principalmente por infecção bacteriana ascendente da árvore biliar.

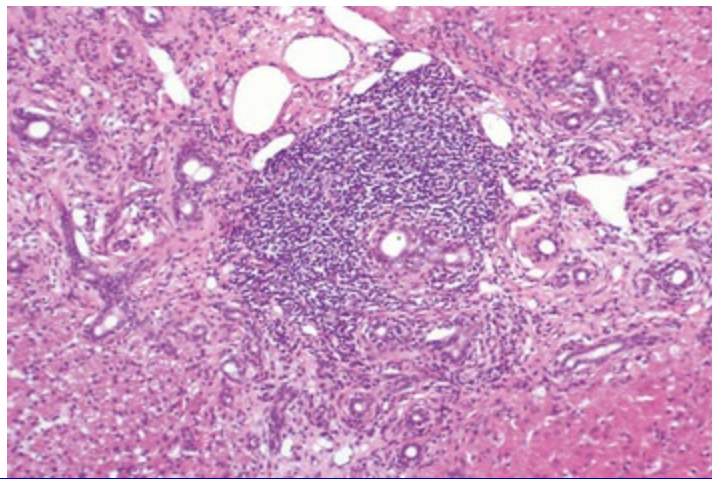



Fig. 8-75 Colangite linfocítica felina no fígado de um felino.

Grande número de linfócitos que circundam os ductos biliares e hiperplasia biliar nas áreas portais são as marcas dessa doença. A inflamação acomete mais frequentemente a periferia dos ductos biliares, e poderia ser chamada de *pericolangite*, mas a síndrome é referida como colangite. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

As doenças inflamatórias hepatobiliares em felinos apresentam prevalência de 15% a 26%, dentre as doenças hepáticas, e são geralmente associadas ao trato biliar, com comprometimento secundário do parênquima. Descrita pela primeira vez na década de 1980, a síndrome colangite/colângio-hepatite felina (SCCH) pode coexistir com processos inflamatórios no duodeno e pâncreas, formando a tríade felina. Estas lesões podem estar relacionadas às características anatômicas dos felinos, representadas pela fusão do ducto biliar comum com o ducto pancreático maior antes de entrarem no duodeno. O sistema biliar é dividido em componentes extra e intra-hepáticos, os quais são constituídos por células epiteliais biliares denominadas colangiócitos, que correspondem a cerca de 5% do total de células do fígado. Dentre suas funções, os colangiócitos participam na secreção de 30% a 40% da bile, na reabsorção dos ácidos biliares, no metabolismo de medicamentos, e como mediadores nas respostas imunológicas.

A classificação histopatológica das colangites passou por diversas modificações ao longo dos anos e ainda existem controvérsias sobre qual a melhor nomenclatura. Inicialmente, as colangites eram classificadas como colângio-hepatite aguda (supurativa/neutrofílica) ou crônica (hepatite linfocítica portal ou não supurativa). No entanto, uma nova classificação foi proposta pela Associação Mundial de Veterinários de Pequenos Animais (WSAVA), na qual o termo “colângio-hepatite” foi substituído por “colangite”, uma vez que a inflamação do parênquima hepático é uma característica secundária. Segundo esta classificação, as colangites foram subdivididas em neutrofílica (fase aguda ou crônica), linfocítica, destrutiva ou esclerosante, e crônica associada à infestação parasitária. Mais recentemente, foi proposta uma nova classificação, baseada nas análises histológica, imuno-histoquímica e molecular do tecido hepático de 196 felinos com SCCH. Como resultado, as colangites foram reclassificadas em supurativas ou em quatro categorias de não

supurativas: (1) sem lesão destrutiva de ductos; (2) esclerosante; (3) doença linfoproliferativa portal; e (4) linfoma de pequenas células.

A colangite neutrofílica apresenta sintomatologia clínica evidente, grave e de rápida duração, com maior prevalência em filhotes ou adultos jovens (idade média de 5,7 anos). As manifestações clínicas incluem febre, letargia, desidratação, inapetência, vômito e icterícia variável. Histologicamente, a colangite neutrofílica é caracterizada pela presença de infiltrado inflamatório neutrofílico no lúmen e/ou no epitélio dos ductos biliares, com infiltrado periportal e edema periductal nos casos agudos. Com o agravamento do processo, geralmente as lesões estão associadas com infiltrado inflamatório misto, proliferação ductular e fibrose periductal. A etiologia da colangite neutrofílica ainda não está bem estabelecida, mas se acredita que infecções bacterianas ascendentes do intestino estejam envolvidas e, ocasionalmente, infecções protozoárias, como toxoplasmose, coccidiose e hepatozoonose. A participação da bactéria *Helicobacter pylori* tem sido avaliada nos pacientes com SCCH, porém ainda não existem evidências consistentes de sua participação etiológica. Em um estudo realizado com 32 felinos, apenas dois animais apresentaram resultado positivo para *H. pylori*, enquanto apenas um de 17 animais controles também foi positivo. Alguns especialistas teorizam que a colangite neutrofílica pode evoluir para a colangite linfocítica, mas ainda não existem evidências suficientes para a comprovação desta relação fisiopatogênica. Sendo assim, as duas entidades ainda são consideradas e tratadas como doenças diferentes.

A colangite linfocítica ocorre, preferencialmente, em animais de meia-idade ou idosos (média de 9,7 anos), sem predisposição sexual e com manifestações de longa duração (semanas a anos). Geralmente, as manifestações clínicas são discretas, vagas e inespecíficas. A colangite linfocítica é caracterizada pelo infiltrado inflamatório linfocítico/linfoplasmocítico portal e periportal, proliferação ductular e fibrose periportal ou em ponte, podendo existir linfócitos ao redor dos ductos biliares ou no epitélio. Segundo uma recente classificação, a colangite linfocítica ainda pode ser subdividida em quatro categorias, segundo características histopatológicas adicionais: (1) sem lesões destrutivas de ductos; (2) com lesão esclerosante dos ductos biliares e ductopenia; (3) hepatite portal linfocítica e expansão policlonal de células T; ou (4) linfoma de células pequenas e expansão clonal de células T. De maneira geral, a etiologia das colangite linfocítica ainda está pouco elucidada, mas se acredita que haja um componente imunomodulador, resultando em um distúrbio crônico autoperpetuante.

A imunofenotipagem de linfócitos em gatos com colangite linfocítica foi realizada por imuno-histoquímica (n = 20), demonstrando infiltrado portal e periductal de linfócitos T positivos para CD3 e complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II. Também foi demonstrada a expressão de MHC classe II na membrana e no citoplasma dos colangiócitos, indicando sua função como apresentador de antígenos. Estes resultados sugerem uma modulação autoimune na colangite linfocítica de maneira semelhante às síndromes ductopênicas em humanos, representadas pela colangite esclerosante primária e cirrose biliar primária.

Distúrbios da vesícula biliar e dos ductos biliares extra-hepáticos

Anomalias do desenvolvimento

As anomalias do desenvolvimento da vesícula biliar podem ser mais comuns nos felinos; podem ocorrer vesículas bilobadas e, ocasionalmente, trilobadas (Fig. 8-76). Geralmente, estas anomalias não são de significância clínica, mas raramente podem ser associadas com colecistite ou colelitíase.

Fig. 8-76 Vesícula biliar bilobada no fígado de um felino.

As vesículas biliares bilobadas são anomalias de desenvolvimento que têm pouca ou nenhuma importância clínica e são encontradas mais frequentemente nos felinos.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Colelitíase

Colélitos, ou *cálculos biliares*, como são comumente chamados, ocorrem raramente em todas as espécies domésticas, mas são especialmente bem descritos nos ruminantes. Os colélitos são concreções de componentes da bile normalmente solúveis (Fig. 8-77). Eles se formam quando esses componentes se tornam supersaturados e precipitam. Os colélitos na vesícula biliar usualmente não se tornam clinicamente significativos a menos que migrem e obstruam os ductos biliares extra-hepáticos.

Fig. 8-77 Colélitos na vesicular biliar de um suíno.
Os colélitos são concreções formadas a partir dos constituintes da bile.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Colecistite

A colecistite é a inflamação da vesícula biliar e pode ser aguda ou crônica. A inflamação aguda da vesícula biliar pode ser produzida por infecções virais, como a febre do Vale Rift em ruminantes e a hepatite infecciosa canina, e produz edema e hemorragia característicos na vesícula biliar. A colecistite fibrinosa pode ocorrer em bezerros com salmonelose aguda, particularmente aquela causada por *Salmonella enteritidis* sorotipo *Dublin* (Fig. 8-78). Outras bactérias, tanto as derivadas do sangue quanto as ascendentes a partir do intestino, podem causar colecistite aguda ou crônica. A colecistite crônica tipicamente acompanha a infecção bacteriana prolongada da árvore biliar ou a progressiva irritação causada pelos colélitos ou parasitas da vesícula biliar. A ruptura da vesícula biliar é rara, mas pode ocorrer como resultado de infecção aguda ou crônica. A resultante liberação da bile, com ou sem a presença de bactérias, pode causar peritonite com risco de morte pelo efeito irritativo da bile sobre as superfícies serosas do abdome.

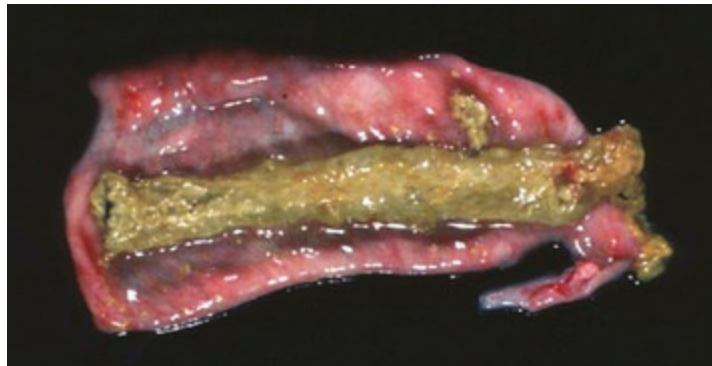



Fig. 8-78 Colecistite fibrinosa na vesícula biliar de um bovino.
A colecistite fibrinosa causada por *Salmonella enteritidis* sorotipo *Dublin* produziu um molde

fibrinoso que está evidente no lúmen da vesícula biliar.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Trombose e infarto da vesícula biliar

Ocasionalmente, o infarto sem significativa inflamação da vesícula biliar pode ser visto nos cães. Os trombos podem ser encontrados nas artérias da parede muscular das vesículas biliares acometidas. A ruptura da vesícula biliar pode ocorrer secundariamente ao infarto da parede. A causa não é conhecida.

Mucocele da vesícula biliar

A mucocele da vesícula biliar refere-se a uma síndrome em cães caracterizada por vesícula biliar distendida, preenchida com muco, que está frequentemente associada a sinais de obstrução biliar e pode ocasionalmente levar à ruptura da vesícula biliar. Os cães de raças pequenas parecem ser os mais comumente acometidos. A mucosa da vesícula biliar está geralmente hiperplásica. Ocasionalmente, o ducto biliar comum está similarmente acometido e pode desenvolver colestase. A patogênese da mucocele da vesícula biliar é incerta, embora os cães com hiperadrenocorticismo sejam relatados por terem uma maior incidência da doença, como os cães pastores de Shetland, do que outros cães.

Apesar da patogênese da mucocele ainda ser pouco conhecida, estudos em cães pastores de Shetland demonstraram a inserção de um único par de bases (G) no éxon 12 do gene ABCB4, expresso quase exclusivamente no fígado e responsável pelo transporte de lipídios para a bile. Esta mutação por inserção (ABCB4 1583_1584G) está significativamente relacionada com o diagnóstico ultrassonográfico da mucocele da vesícula biliar, sendo também descrita em cães de outras raças como Cairn Terrier, Cocker Spaniel e Lulu da Pomerânia.

Lesões hiperplásicas e neoplásicas

Hiperplasia Cística Mucinosa da Vesícula Biliar

A hiperplasia cística mucinosa da vesícula biliar foi relatada somente em caninos e ovinos. Não há anormalidades evidentes no exterior da vesícula biliar, e as características da hiperplasia cística podem ser avaliadas somente após a abertura da vesícula biliar e a drenagem da bile residual, que pode obscurecer a mucosa. Quando a bile é lavada, a mucosa acometida é branco-acinzentada e tem consistência de uma esponja difusamente espessada. Ocasionalmente, massas sésseis ou polipoides são

encontradas e observam-se grandes cistos que são evidentes como projeções papilares no lúmen da vesícula biliar (Fig. 8-79). Numerosos cistos de 1 a 3 mm na mucosa hiperplásica são responsáveis pelo aspecto característico. Histologicamente, a marca da hiperplasia cística da vesícula biliar é a abundância de espaços císticos de tamanhos variáveis que distorcem e espessam toda a sua mucosa. A maior parte dos cistos contém grande quantidade de muco. A maioria das células epiteliais de revestimento é típica do epitélio da vesícula biliar normal (*i.e.*, colunar alto com abundante muco citoplasmático apical). A mucosa inteira pode ser acometida. Essas lesões usualmente não são significativas para o hospedeiro. Provavelmente, a hiperplasia cística da vesícula biliar passa despercebida visualmente. A causa não é conhecida.

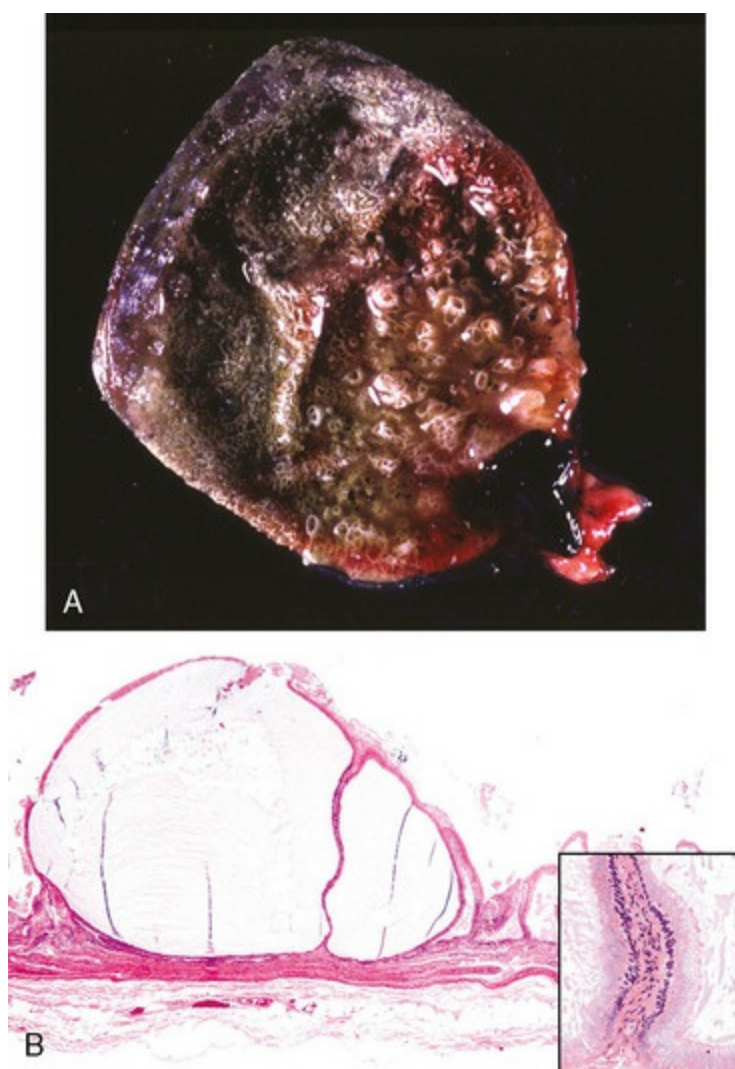



Fig. 8-79 Hiperplasia cística mucinosa na vesícula biliar de um canino.

A, A mucosa da vesícula biliar está espessada e contém múltiplos cistos mucosos. **B,** A mucosa contém um cisto mucoso. Coloração H&E. *Detalhe,* A mucosa é hiperplásica com células caliciformes proeminentes que produzem o muco que enche os cistos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine,*

University of Tennessee.)

Adenoma

Os adenomas da vesícula biliar são neoplasias de rara ocorrência, mas são mais comuns em bovinos jovens e foram também descritos nos caninos, felinos e ovinos. Eles são massas multinodulares ou papilares que se projetam da superfície mucosa e consistem em um pedículo de tecido conjuntivo frouxo que é revestido por epitélio biliar bem delineado (Fig. 8-80).

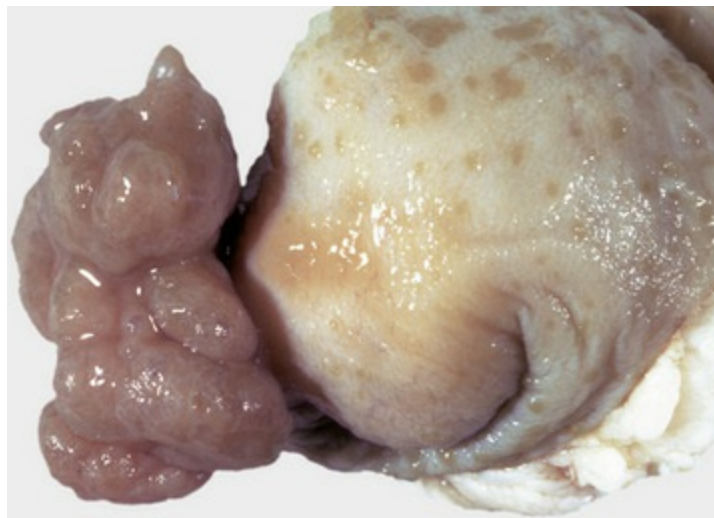



Fig. 8-80 Adenoma na vesícula biliar de um canino.
Projeções papilares de saliência da mucosa proliferativa *(terço esquerdo da imagem)* no lúmen da vesícula biliar.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Carcinoma

As neoplasias malignas do epitélio da vesícula biliar são raras nos animais domésticos, mas foram descritas em caninos, felinos e bovinos. Elas são compostas de células epiteliais secretoras de mucina e frequentemente têm disposição papilar. O carcinoma da vesícula biliar pode invadir o fígado por extensão direta e metastatizar para os linfonodos hepáticos e para sítios mais distantes

Doenças do pâncreas exócrino

Anomalias do desenvolvimento

Atrofia Pancreática Exócrina (Atrofia Pancreática Juvenil)

Uma distinta síndrome caracterizada por pâncreas exócrino drasticamente diminuído

foi reconhecida em várias raças de cães. Ela é particularmente comum no cão Pastor Alemão e nos Collies de pelo duro, nos quais provavelmente a síndrome é hereditária e tem caráter autossômico recessivo. Em cães Pastor Alemão, a diminuição da expressão do gene gp25L é observada no pâncreas afetado. Essa lesão é, mais provavelmente, uma atrofia e não uma hipoplasia, uma vez que evidências recentes sugerem que uma pancreatite autoimune precede a perda do parênquima pancreático normal. O pâncreas nos cães acometidos é pequeno (Fig. 8-81), mas em geral permanecem ilhas de tecido pancreático exócrino normal. Histologicamente, há marcada depleção de células acinares pancreáticas exócrinas, e pouco envolvimento das ilhotas de células endócrinas. Os animais acometidos são jovens; em geral, com 6 a 12 meses de idade. Os cães apresentam sinais típicos de má digestão secundária a insuficiência pancreática exócrina e perdem peso rapidamente, apesar do apetite voraz.

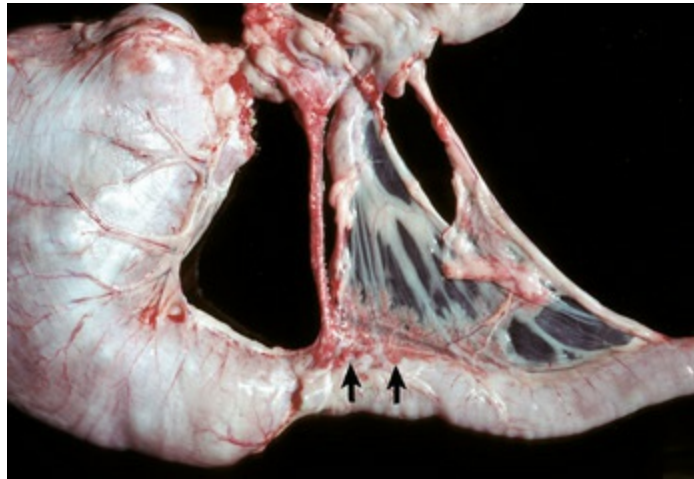



Fig. 8-81 Hipoplasia/atrofia pancreática no pâncreas de um canino. Virtualmente, não há tecido pancreático neste caso. Os remanescentes pancreáticos são indicados pelas setas.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Pode haver várias condições em que o pâncreas está menor do que o esperado; a patogênese das lesões pode variar dependendo da espécie. Uma síndrome conhecida como *hipoplasia do pâncreas exócrino* ocorre esporadicamente em bezerros e caracteriza-se por sinais de insuficiência pancreática exócrina. A distinção entre atrofia e hipoplasia pode ser de difícil determinação, já que ambos os processos levam a um órgão anormalmente pequeno e com funcionamento diminuído. As células do pâncreas exócrino hipoplásico usualmente não contêm lipofuscina, a qual pode ser vista nas células atróficas.

Uma recente forma de atrofia pancreática juvenil tem sido relatada em Galgos, na qual a atrofia dos pâncreas exócrino e endócrino é observada.

Anomalias do Sistema de Ductos

A disposição do(s) ducto(s) pancreático(s) principal(is) varia entre as espécies e dentro delas; assim, existe uma variedade de disposições normais. Os ovinos, por exemplo, têm apenas um ducto pancreático, que drena para o ducto biliar comum; enquanto os bovinos e equinos têm dois ductos; e nos caninos, várias disposições distintas dos ductos pancreáticos foram descritas. O ducto pancreático dos felinos entra no duodeno imediatamente adjacente ou confluente ao ducto biliar comum. As anomalias específicas são a estenose congênita dos ductos pancreáticos e a dilatação cística dos ductos. Cistos congênitos no pâncreas ocorrem ocasionalmente em cordeiros. Cistos ductais congênitos dentro do pâncreas também podem ser observados em animais com rins policísticos e/ou doença hepática.

Achados incidentais

Tecido Pancreático Ectópico

Nódulos de tecido pancreático ectópico algumas vezes estão presentes no duodeno ou em partes do intestino delgado, estômago, baço, vesícula biliar e mesentério dos caninos e felinos. Este tipo de anomalia, ou seja, a existência de tecido normal em um local anormal é denominado de *coristoma*.

Corpúsculos de Pacinian

Os corpúsculos pacinianos estão normalmente presentes no tecido conjuntivo interlobular do pâncreas e mesentério dos felinos, e aparecem como nódulos distintos de 1 a 3 mm (Fig. 8-82 e consulte a Figura Web 7-23 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os corpúsculos não devem ser confundidos com estruturas anormais.

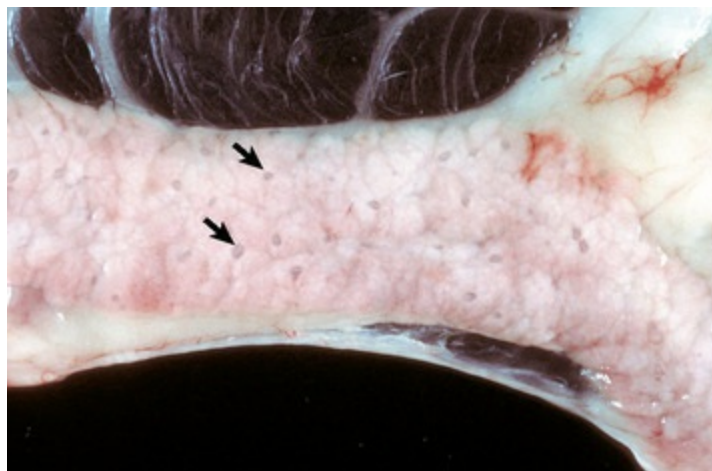



Fig. 8-82 Corpúsculos pacinianos no pâncreas de um felino.

O pâncreas felino contém inúmeros corpúsculos pacinianos *(setas)*, que podem ser visíveis macroscopicamente como focos de aproximadamente 1 mm.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)

Autólise

A autólise do pâncreas é muito rápida após a morte, particularmente se o órgão sofreu traumatismo. A liberação e a ativação *post mortem* das enzimas proteolíticas pancreáticas no interior do pâncreas podem apressar a decomposição tecidual. Portanto, a autólise pode estar avançada no pâncreas antes que seja evidente em outros órgãos. À medida que a autólise progride, a cor da glândula pode mudar do rosa normal até vermelho-escuro ou verde. A atividade metabólica das bactérias intestinais, que podem rapidamente ganhar acesso ao pâncreas, pode contribuir para a mudança na coloração do pâncreas através de hemólise e decomposição tecidual.

Cálculos Pancreáticos

A formação de concreções ou "pedras" no sistema de ductos pancreáticos é conhecida como pancreolitíase, e ocorre raramente em bovinos. É, em geral, um achado incidental no abate e, aparentemente, um pouco mais comum nos bovinos acima de 4 anos de idade do que nos animais mais jovens.

Infiltração Gordurosa Estromal

A infiltração no tecido conjuntivo intersticial do pâncreas por células gordurosas ocorre ocasionalmente, especialmente nos felinos obesos. O pâncreas por si, em geral, não é afetado, de modo que a função pancreática exócrina permanece normal, mas a dispersão do parênquima cria a impressão de que o pâncreas foi substituído por tecido adiposo.

Degeneração e atrofia pancreáticas

A degeneração das células acinares do pâncreas exócrino é um processo não específico que pode ocorrer como consequência de uma variedade de doenças sistêmicas e locais. Por exemplo, a fome resulta na perda de grânulos de zimogênio no interior do citoplasma das células acinares do pâncreas exócrino porque há diminuição na taxa de síntese desses grânulos. Quando a ingestão dietética é limitada, a proteína disponível é usada na manutenção das concentrações séricas de proteínas. A obstrução dos ductos pancreáticos, independentemente da causa, pode também causar degeneração e atrofia do pâncreas exócrino. A obstrução do(s) ducto(s) pancreático(s) pode ser causada por neoplasias ou inflamação crônica e

fibrose associada, que comprimem o ducto, ou por corpos estranhos como parasitas ou pancreólitos, que obstruem o lúmen ductal. A atrofia pancreática exócrina também pode ocorrer secundariamente à fibrose intersticial generalizada do pâncreas, como ocorre, por exemplo, nos cães com pancreatite crônica.

Pseudocistos pancreáticos

Os pseudocistos pancreáticos são bolsas fibrosas não epitelizadas preenchidas por líquido que contêm restos celulares e enzimas pancreáticas, e que se formam no pâncreas ou em locais adjacentes ao órgão após uma inflamação pancreática. São descritos nos caninos e felinos. Devem ser distinguidos dos abscessos, das neoplasias císticas, e dos cistos congênitos vistos com doença policística.

Doenças de depósito lisossômico

A vacuolização das células acinares pancreáticas exócrinas pode ser observada em vários tipos de doenças de depósito lisossômico. Esta lesão é mais frequentemente vista em conjunto com a vacuolização dos neurônios, macrófagos, hepatócitos e/ou outras células.

Pancreatite aguda/necrose pancreática aguda

A pancreatite aguda é uma condição caracterizada preliminarmente por necrose e vários graus de inflamação do pâncreas. De fato, a predominância da necrose sobre a inflamação justifica, na maioria das vezes, o uso do termo *necrose pancreática aguda,* em vez de pancreatite aguda, para cães e gatos. Cadelas obesas e sedentárias são especialmente predispostas. A pancreatite aguda ocorre menos frequentemente nos felinos do que nos caninos, mas mais frequentemente nos felinos do que na maioria das outras espécies. Ela foi descrita em uma variedade de espécies, embora geralmente a causa seja diferente para cada uma. Nos cães, um aumento da incidência de pancreatite aguda tem sido observado em Cocker Spaniels.

Patogênese

Há três mecanismos principais propostos para a pancreatite:

- Obstrução do(s) ducto(s)
- Agressão direta às células acinares
- Distúrbios do tráfego de enzima no citoplasma das células acinares.

A obstrução do fluxo ductal por cálculos ou parasitas pode levar a um edema intersticial, o que comprime os vasos de pequeno calibre e compromete o fluxo local de sangue, causando lesão isquêmica das células acinares. A lesão direta às células acinares pode ser causada por alguns agentes específicos em animais, incluindo compostos encontrados na *Cassia occidentalis* e na toxina T-2, uma micotoxina tricotecena que acomete os suínos, além da toxicose por zinco nos caninos, vitelos e ovinos. Certos fármacos, como as sulfonamidas e as combinações de fenobarbital com brometo de potássio, podem lesar o pâncreas nos caninos; provavelmente, outras espécies são acometidas de forma similar. A isquemia do pâncreas a partir de uma variedade de causas pode também produzir lesão nas células acinares. Um terceiro mecanismo envolve um transporte anormal de proenzimas no interior das células acinares, levando à ativação inapropriada das enzimas dentro das células. A associação entre administração de corticosteroides aos cães e o maior risco de pancreatite aguda poderia possivelmente ser explicada por esse mecanismo. Entretanto, muitos casos de pancreatite aguda comumente ocorrem nos cães após a ingestão de refeição rica em gorduras ou alguma outra imprudência dietética, sendo que o mecanismo específico deflagrador da doença permanece obscuro. Ocasionalmente, a pancreatite é iniciada por um traumatismo, principalmente nos caninos e felinos, como consequência de compressão acidental ou dano de impacto no abdome, ou ainda trauma cirúrgico. A pancreatite aguda nos caninos ocorre como consequência da liberação de enzimas pancreáticas ativadas para o interior do parênquima pancreático e tecidos adjacentes, o que produz autodigestão. Acredita-se que a tripsina desempenhe um papel-chave na pancreatite. Uma vez ativada, a tripsina pode ativar a pró-elastase e a prófosfolipase para elastase e fosfolipase A. Essas enzimas digerem o tecido pancreático e a gordura adjacente, e danificam os vasos sanguíneos. A tripsina pode ativar, também, a pré-calicreína, levando ao envolvimento do sistema da cinina, do complemento e das cascatas da coagulação nos tecidos acometidos. Estes, por sua vez, amplificam o processo, promovem trombose e hemorragia, e atraem células inflamatórias.

Pancreatite Aguda

As lesões macroscópicas da pancreatite aguda referem-se à degradação proteolítica do parênquima pancreático, à lesão vascular e hemorragia, e à necrose da gordura peripancreática pelas enzimas lipolíticas do pâncreas. Os casos leves de pancreatite são caracterizados por edema do tecido intersticial. A pancreatite hemorrágica aguda é mais grave, e caracteristicamente o pâncreas torna-se edematoso e contém áreas branco-acinzentadas, resultado de necrose de coagulação, e áreas vermelho-escuras ou preto-azuladas, que são hemorrágicas (Fig. 8-83, *A*). As áreas de necrose de

gordura manifestam-se como focos branco-giz em decorrência da saponificação do tecido adiposo necrótico no mesentério adjacente ao pâncreas. As porções de parênquima pancreático normal podem estar intercaladas com as porções comprometidas. A cavidade peritonial frequentemente apresenta líquido sanguinolento, que pode conter gotas de gordura no estágio inicial. A peritonite manifesta-se por adesões fibrinosas entre as porções acometidas do pâncreas e os tecidos adjacentes.

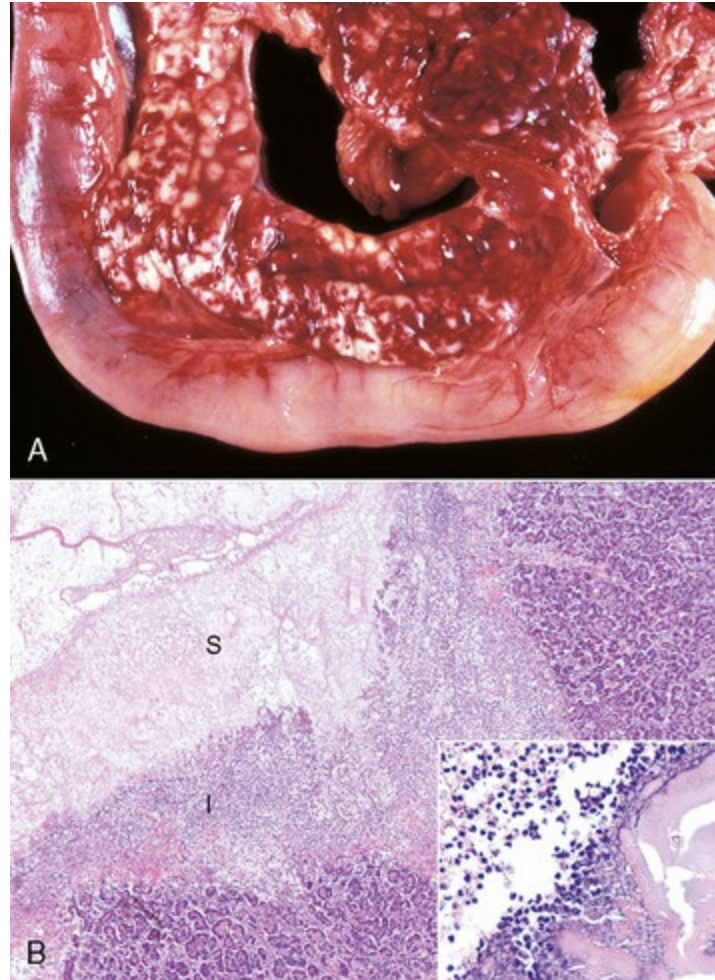



Fig. 8-83 Necrose pancreática aguda e pancreatite aguda no pâncreas de um canino.

A, Note a expansão do pâncreas por áreas de hemorragia e de edema. **B**, Pancreatite aguda (aparência histológica do pâncreas descrita em **A**). Note o acúmulo de exsudato fibrinoso e de edema dentro dos septos interlobulares *(S)* e do infiltrado celular inflamatório *(I)*. Coloração H&E. *Detalhe,* Maior aumento da pancreatite aguda. Observe os neutrófilos abundantes e a área de "saponificação" de gordura *(inferior direita)*. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. R. Fairley. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University. Detalhe cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

O aspecto microscópico da pancreatite hemorrágica aguda reflete as lesões macroscópicas já descritas. As lesões características consistem em áreas focalmente extensas de hemorragia, influxo de leucócitos e necrose de coagulação do parênquima

pancreático, acúmulo de exsudato fibrinoso nos septos interlobulares, e necrose e inflamação da gordura no mesentério adjacente às porções acometidas do pâncreas (Fig. 8-83, *B*).

São reconhecidas as diferenças entre as espécies na pancreatite aguda. Por exemplo, nos felinos, parece haver duas síndromes distintas de pancreatite aguda: uma caracterizada por necrose pancreática aguda e uma pancreatite supurativa distinta, que ocorre mais provavelmente como consequência de infecção bacteriana ascendente.

A pancreatite aguda, em geral, caracteriza-se por vômitos, diarreia, anorexia e flacidez abdominal. A pancreatite aguda grave também produz efeitos sistêmicos secundários à liberação de mediadores inflamatórios e enzimas ativadas no pâncreas danificado; esses efeitos incluem lesão vascular generalizada e hemorragia subsequente, choque e coagulação intravascular disseminada. O fígado também é afetado em muitos casos de pancreatite, o que é indicado pelas concentrações séricas aumentadas de enzimas hepáticas (como a alanina aminotransferase) e, algumas vezes, por necrose hepática focal.

Pancreatite aguda com gravidade suficiente para causar doença clínica aparente é consideravelmente menos comum em outras espécies que não os caninos e felinos. Necrose pancreática aguda e pancreatite foram descritos em cavalos, mas a patogênese da pancreatite nesta espécie difere daquela no cão e no gato. Necrose e inflamação são o resultado da migração de larvas de estrongilídeos através do pâncreas, o que resulta na liberação de enzimas pancreáticas e digestão enzimática do pâncreas e tecido circundante.

Pancreatite Crônica

A pancreatite crônica é tipicamente acompanhada de fibrose e atrofia parenquimatosa. Ela pode ocorrer em todas as espécies como resultado da obstrução dos ductos pancreáticos e, presumivelmente, de todos os outros mecanismos associados com a pancreatite aguda. No cão, a fibrose pancreática e a pancreatite crônica ocorrem como resultado da destruição progressiva do pâncreas por repetidos episódios brandos de necrose pancreática aguda e pancreatite. Um aumento da incidência de pancreatite crônica tem sido relatado em Cocker Spaniels, Cavalier King Charles Spaniels, Collies e cães da raça Boxer. O pâncreas tem capacidade regenerativa modesta e responde à agressão com substituição por fibrose e atrofia do parênquima persistente. Portanto, a contínua destruição do tecido pancreático causará perda progressiva de tecido glandular sem substituição (Fig. 8-84). Macroscopicamente, o pâncreas nos animais acometidos é uma massa nodular, contraída, distorcida, com adesões fibrosas ao tecido adjacente. Se uma porção

significativa do pâncreas for acometida, os cães podem desenvolver sinais de insuficiência pancreática exócrina, com ou sem sinais de insuficiência pancreática endócrina (diabetes melito). Entretanto, a destruição do tecido pancreático frequentemente não é de magnitude suficiente para causar a insuficiência pancreática exócrina, e a fibrose pancreática é algumas vezes encontrada como lesão incidental na necropsia de cães com função digestiva aparentemente normal. Em gatos, a pancreatite crônica quase sempre se manifesta como fibrose extensiva com pouca inflamação. A fibrose do pâncreas exócrino também ocorre após a necrose das células pancreáticas exócrinas na toxicose por zinco nos ovinos. Ectasia dos ductos pancreáticos com formação de cistos também é relativamente comum nos felinos com fibrose pancreática intersticial.

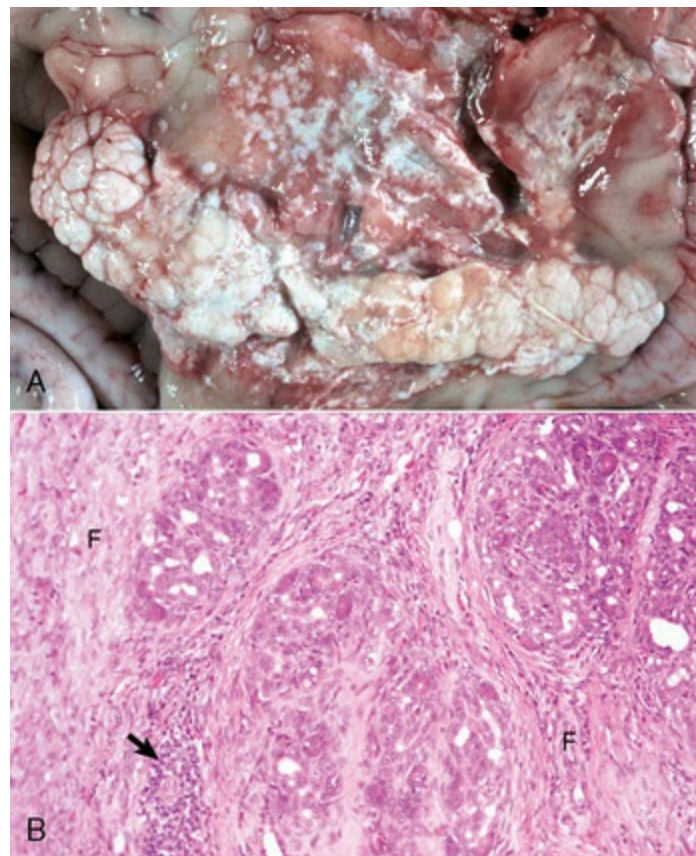



Fig. 8-84 Pancreatite crônica no pâncreas de um canino.

A, Os lóbulos são mais proeminentes por causa da fibrose, e o pâncreas é mais pálido que o normal. As áreas granulares elevadas e brancas no pâncreas e no mesentério são focos de necrose gordurosa resultante da digestão enzimática de lipídios, que se tornam, então, mineralizados. **B,** As células pancreáticas exócrinas remanescentes são separadas em pequenos lóbulos por tecido conjuntivo fibroso abundante *(F)* que contém células inflamatórias crônicas *(seta)*. Coloração H&E.

*(**A** Cortesia de College of Veterinary Medicine, North Carolina State University. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

A pancreatite crônica e a substituição por fibrose ocorrem esporadicamente nos

equinos, usualmente como consequência de migração parasitária ou de infecção bacteriana ascendente dos ductos pancreáticos. Além disso, a pancreatite pode ocorrer nos equinos com gastroenterite eosinofílica crônica. Entretanto, a pancreatite crônica em geral não é clinicamente aparente nos equinos, uma vez que os sinais de insuficiência pancreática exócrina ocorrem raramente, se é que de fato ocorrem, nessa espécie. A inflamação crônica do pâncreas, caracterizada por infiltrados linfoplasmacíticos, é mais comum e importante nos caninos, mas também ocorre nos felinos, equinos e bovinos, nos quais ela raramente tem significância clínica.

Infestações parasitárias

Uma variedade de parasitas pode habitar os ductos pancreáticos dos animais domésticos. As infestações parasitárias dos ductos pancreáticos são importantes se ocluírem os ductos seja por obstrução física direta, seja por induzir inflamação no interior ou ao redor deles. Os exemplos são os trematódeos das famílias Opisthorchiidae *(Opisthorchis tenuicollis, Opisthorchis viverrini, Clonorchis sinensis, Metorchis albidus, Metorchis conjunctus)* e Dicrocoeliidae *(Eurytrema pancreaticum, Concinnum procyonis, Dicrocoelium dendriticum),* que podem habitar os ductos pancreáticos de uma variedade de espécies animais e, ocasionalmente, causam fibrose e/ou pancreatite. Os nematódeos, particularmente os ascarídeos, e os cestoides são parasitas gastrointestinais comuns das espécies domésticas; ocasionalmente, eles podem se alojar nos ductos pancreáticos.

Hiperplasia e neoplasia

Hiperplasia Nodular Pancreática

A hiperplasia nodular do pâncreas exócrino ocorre em caninos, felinos e bovinos. É especialmente comum em caninos e felinos idosos. A lesão não tem importância clínica, mas deve ser diferenciada das neoplasias do pâncreas endócrino e do pâncreas exócrino.

Esses nódulos hiperplásicos são tipicamente múltiplos, elevados, macios e uniformemente cinza ou brancos na superfície de corte (Fig. 8-85, *A)*. Os nódulos podem ser mais firmes do que o pâncreas normal adjacente. Microscopicamente, eles consistem em agregados de células acinares não encapsuladas que podem estar desprovidas de grânulos de zimogênio ou conter muitos deles (Fig. 8-85, *B*). Alguns nódulos apresentam uma mistura de dois tipos de células acinares. A distinção entre hiperplasia e adenoma do pâncreas exócrino é precariamente definida em animais domésticos.

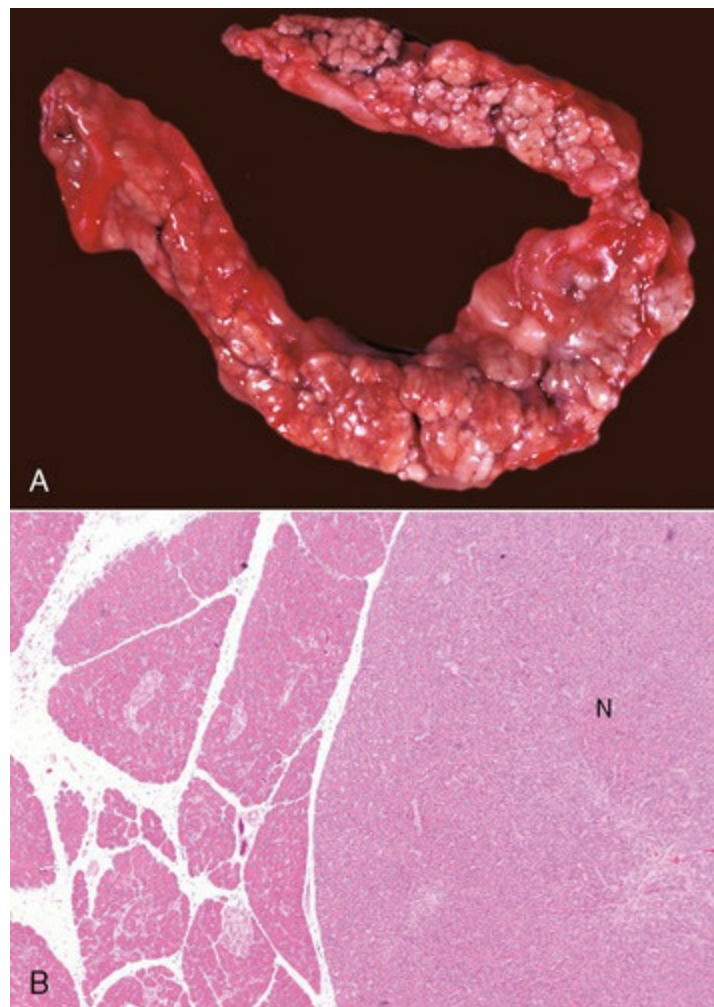



Fig. 8-85 Hiperplasia pancreática exócrina nodular no pâncreas de um canino.

A, Os nódulos hiperplásicos vão de bege-pálidos a brancos e projetam-se da superfície. **B,** Microscopicamente, os nódulos hiperplásicos *(N)* são compostos de numerosos ácinos pequenos, a maioria dos quais, neste caso, sem os típicos grânulos de zimogênio. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. J.M. Cullen, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University.)*

Adenoma Pancreático

Adenomas do pâncreas exócrino são extremamente raros, mas têm sido descrito nos felinos. Os adenomas das células acinares apresentam as mesmas características dos nódulos hiperplásicos, mas são únicos e maiores que os lóbulos pancreáticos normais, enquanto os nódulos hiperplásicos não são maiores que os lóbulos; essa distinção é um tanto quanto arbitrária.

Carcinoma Pancreático

O carcinoma do epitélio ductular ou das células acinares do pâncreas exócrino é incomum em todas as espécies. A maioria deles é relatada em cães e gatos. As neoplasias podem ser representadas por nódulos únicos ou múltiplos de tamanhos variados no interior do pâncreas, e cada um deles consiste em tecido cinza ou

amarelado. As lesões podem consistir em um nódulo simples ou acometer o órgão difusamente. Caracteristicamente, os tumores vão de branco-acinzentado a amarelo pálido com consistência firme (Fig. 8-86, *A)*. Os tumores são frequentemente arenosos quando cortados. Áreas de hemorragia, mineralização ou necrose podem estar presentes no interior da neoplasia. Ela é usualmente mais firme do que o pâncreas adjacente em razão da proliferação de tecido conjuntivo fibroso. Pode ocorrer a adesão do pâncreas acometido aos tecidos adjacentes. Essa neoplasia, muitas vezes, invade tecidos adjacentes e se implanta na cavidade peritonial. Os implantes peritoneais formam nódulos ao longo do mesentério, omento, e serosa das vísceras abdominais. A metástase para os linfonodos regionais (o pancreatoduodenal, que está inconstantemente presente, e o linfonodo hepático direito) é bastante comum, e alguns carcinomas metastatizam extensamente.

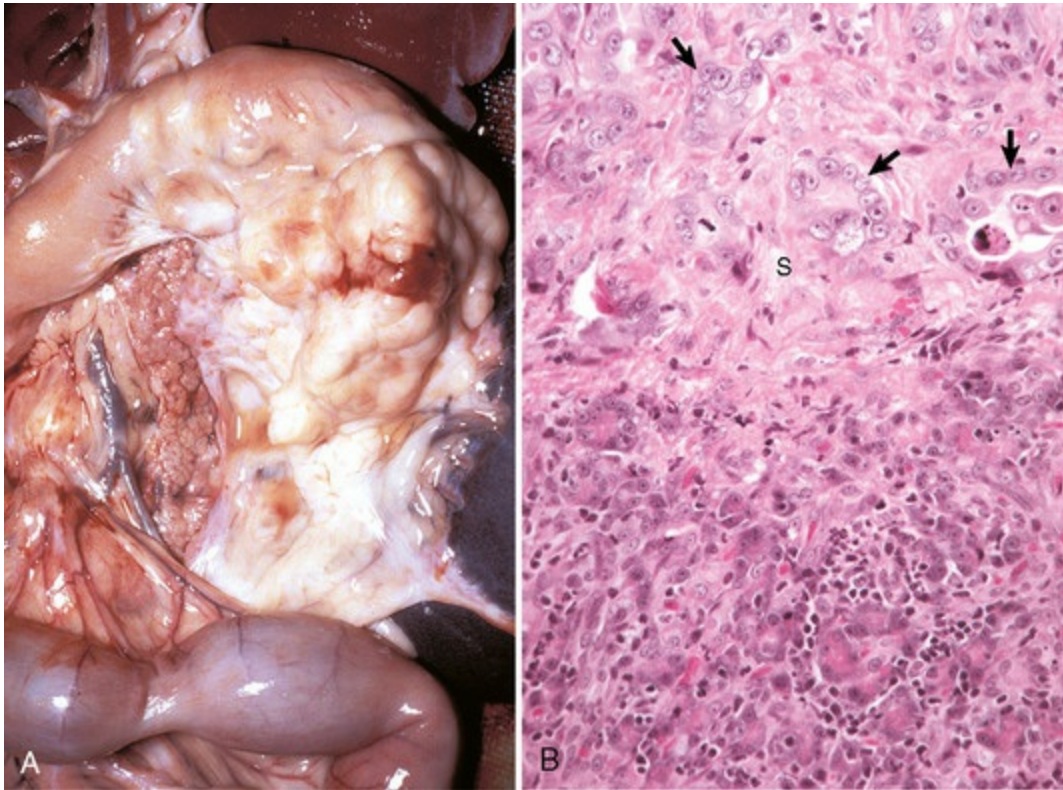



Fig. 8-86 Carcinoma pancreático.

A, Visão ventrodorsal de estômago e pâncreas *(centro)* em um canino. O carcinoma pancreático invadiu o mesentério, a parede do estômago e o ligamento gastroesplênico. Note o aspecto lobulado da massa, que é formada por células epiteliais pancreáticas exócrinas neoplásicas e tecido conjuntivo cirroso. Duodeno proximal *(parte inferior),* fígado *(em cima)* e baço *(à direita [esquerda anatomicamente]).* **B,** Pâncreas de um felino. O carcinoma pancreático tende a formar ácinos ou túbulos grosseiros *(setas)* que invadem agressivamente o tecido normal adjacente. A fibrose proeminente, chamada de *resposta esquirrótica (S),* é causada comumente por esse tipo de tumor. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

As características microscópicas dos carcinomas do pâncreas exócrino variam desde adenocarcinomas bem delineados, com padrões tubulares, até carcinomas não delineados, com padrões sólidos. A quantidade de estroma fibroso varia consideravelmente, sendo em geral maior na neoplasias pouco delineadas (Fig. 8-86, *B*). Grânulos de zimogênio similares àqueles presentes nas células acinares normais do pâncreas estão frequentemente ausentes no citoplasma das células neoplásicas. São comuns as figuras de mitose.

Uma rara síndrome paraneoplásica cutânea pode ser observada em gatos com adenocarcinoma do pâncreas ou colangiocarcinoma. Ela se manifesta de maneira grosseira como alopecia simétrica do tronco ventral e dos membros com uma aparência brilhante. Histologicamente, as áreas afetadas apresentam atrofias anexial e folicular acentuadas, e perda da camada córnea da epiderme.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Capítulo 9

Sistema Respiratório, Mediastino e Pleuras

Alfonso López

As doenças do sistema respiratório (aparelho respiratório) são algumas das maiores causas de morbidade e mortalidade em animais e uma das maiores fontes de perdas econômicas. Assim, os veterinários são rotineiramente chamados para diagnosticar, tratar e implantar práticas sanitárias de manejo a fim de reduzir o impacto dessas doenças. Em animais de estimação, doenças do trato respiratório são também comuns e, embora de pouco significado econômico, são importantes para a saúde dos animais e, portanto, para clínicos e proprietários.

Estrutura e função

Para facilitar o entendimento da estrutura e função, é conveniente dividir arbitrariamente o sistema respiratório em sistema condutor, de transição e de troca de gases (Fig. 9.1). O sistema condutor inclui narinas, cavidade nasal, seios paranasais, nasofaringe, laringe, traqueia e brônquios extrapulmonares e intrapulmonares, todos amplamente revestidos por células colunares ciliadas pseudoestratificadas mais uma proporção variável de células secretoras caliciformes (mucosas) e células serosas (Figs. 9-2 e 9-3; consulte também a Figura Web 9-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). O sistema de transição do trato respiratório é composto de bronquíolos, que servem como zona de transição entre o sistema condutor (ciliado) e o sistema de troca de gases (alveolar) (Fig. 9-1) O desaparecimento dos cílios no sistema de transição não é abrupto; as células ciliadas na região bronquiolar proximal tornam-se escassas e progressivamente atenuadas, até o ponto em que os bronquíolos distais não mais possuem células ciliadas. Bronquíolos normais não têm células caliciformes, mas em vez disso apresentam outros tipos de células secretórias, notadamente células de Clara e neuroendócrinas. As células de Clara, também denominadas bronquiolares secretoras, contêm numerosas organelas biossintéticas que desempenham um papel ativo na detoxificação de xenobióticos (substâncias estranhas), similar ao papel dos

hepatócitos (Fig. 9-4). As células de Clara também são células-tronco fundamentais no reparo e remodelação não apenas dos bronquíolos, mas da maior parte do trato respiratório. Além disso, elas também contribuem para a imunidade inata do pulmão por meio da secreção de proteínas protetoras (colectinas) e surfactante pulmonar (Fig. 9-4, *B)*. Em carnívoros e macacos, e com muito menor intensidade em cavalos e humanos, as porções terminais dos bronquíolos não estão somente revestidas por epitélio cuboidal, mas também por segmentos de capilares alveolares. Essas estruturas bronquioloalveolares extraordinárias são conhecidas como bronquíolos respiratórios (Fig. 9-5; ver também a Fig. 9-1). O sistema de troca de gases do trato respiratório em todos os mamíferos é formado por ductos alveolares e milhões de alvéolos (Fig. 9-6; ver também a Fig. 9-1). A superfície dos alvéolos é revestida por dois tipos distintos de células epiteliais conhecidas como pneumócitos tipo I (membranosos) e pneumócitos tipo II (granulares) (Fig. 9-7).

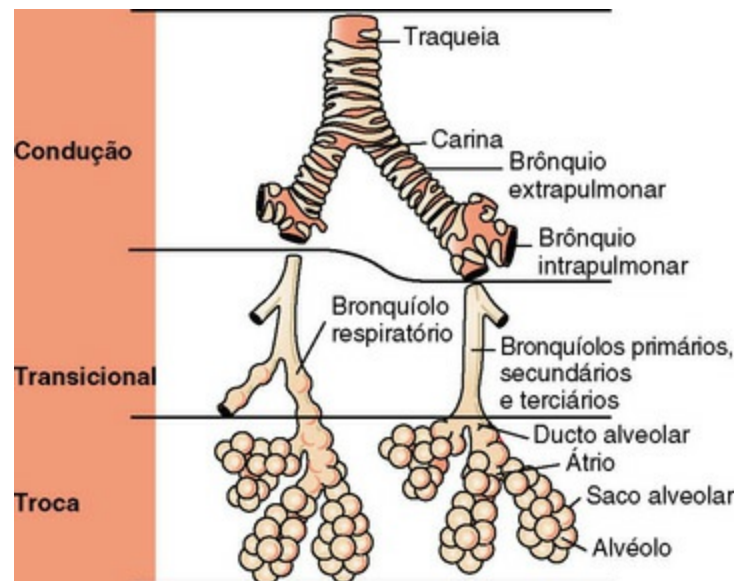



Fig. 9-1 Diagrama esquemático das vias aéreas a partir da traqueia até os alvéolos. Componentes de condução, de transição e de troca do sistema respiratório. A zona de transição (bronquíolos) não está presente ou igualmente bem desenvolvida em todas as espécies.

(De Banks WJ: Applied veterinary histology, ed 3, St Louis, 1993, Mosby.)

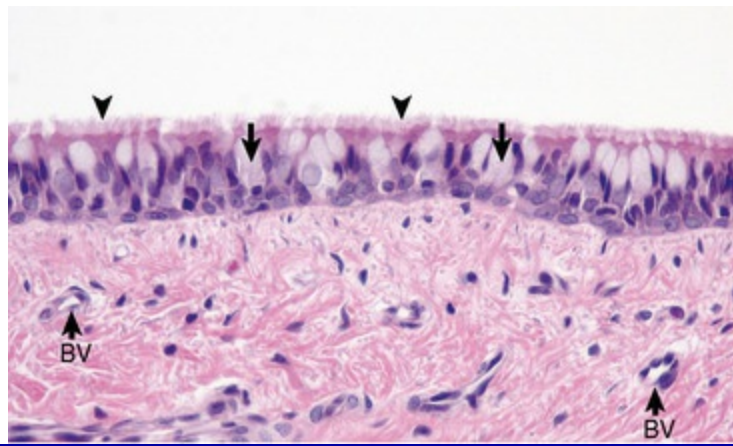



Fig. 9-2 Mucosa normal, traqueia, cão.

A mucosa consiste em células ciliadas e em células secretoras não ciliadas. As células caliciformes possuem citoplasma de coloração pálida (*setas*). A proporção de células ciliadas e não ciliadas varia dependendo do nível das vias aéreas. As células ciliadas (*pontas de seta*) são mais abundantes nas vias aéreas proximais, enquanto as células secretoras são proporcionalmente mais numerosas nas partes distais dos sistemas de condução e de transição. A submucosa do sistema de condução (nasal aos brônquios) possui vasos sanguíneos abundantes (*BV*). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veteninary Medicine, University of Illinois).

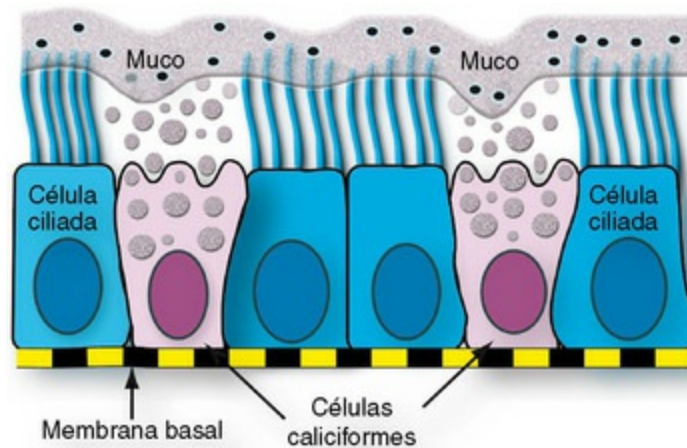



Fig. 9-3 Representação esquemática do revestimento mucociliar que cobre o sistema de condução.

As células ciliadas e caliciformes descansam na membrana basal. O muco produzido e liberado pelas células caliciformes dá forma a um revestimento em que partículas inaladas (*pontos*) são presas e expelidas subsequentemente na faringe pelo aparato mucociliar.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

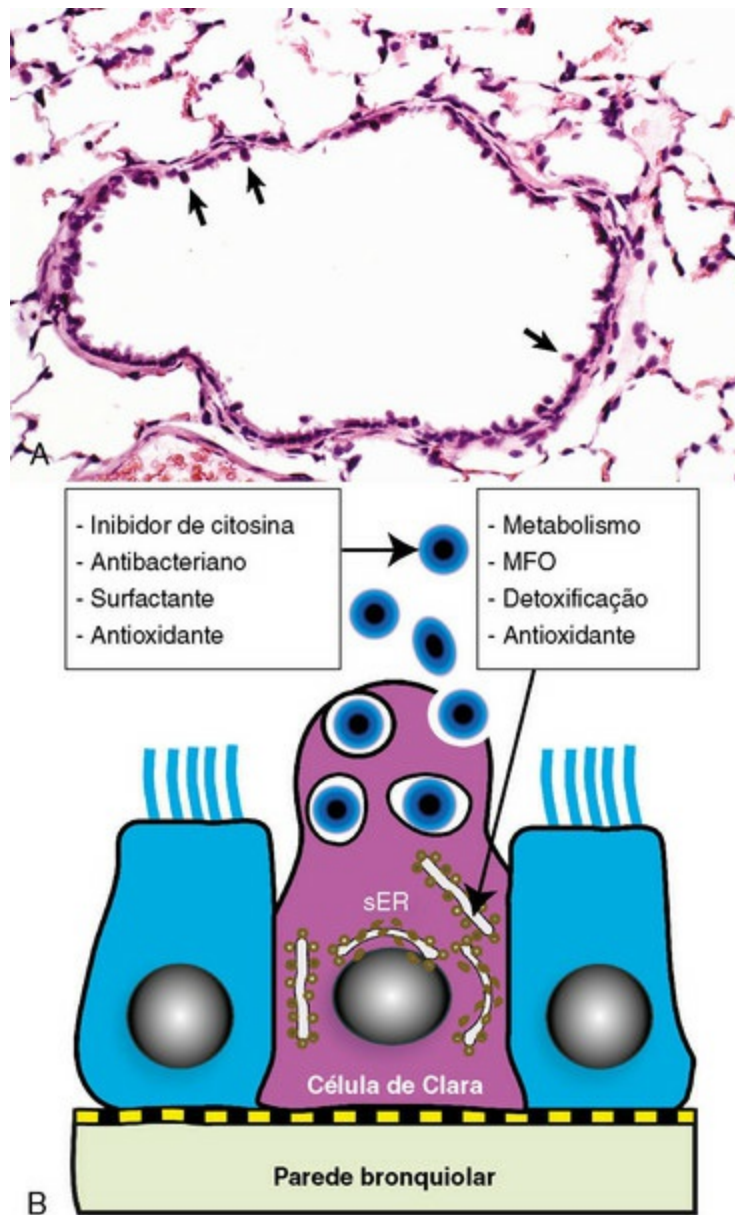



Fig. 9-4 Bronquíolo normal, rato.

A, Bronquíolo exibindo parede fina composta de membrana basal, músculo liso e tecido conjuntivo. Observar células de Clara em formato de domo sobre a superfície luminal do bronquíolo (*setas*) se projetando no lúmen. Coloração H&E. **B,** Representação esquemática de uma célula de Clara mostrando retículo endoplasmático liso abundante (sER) e grânulos citoplasmáticos, que são extrudados no lúmen bronquiolar. *MFO,* oxidases de função mista.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

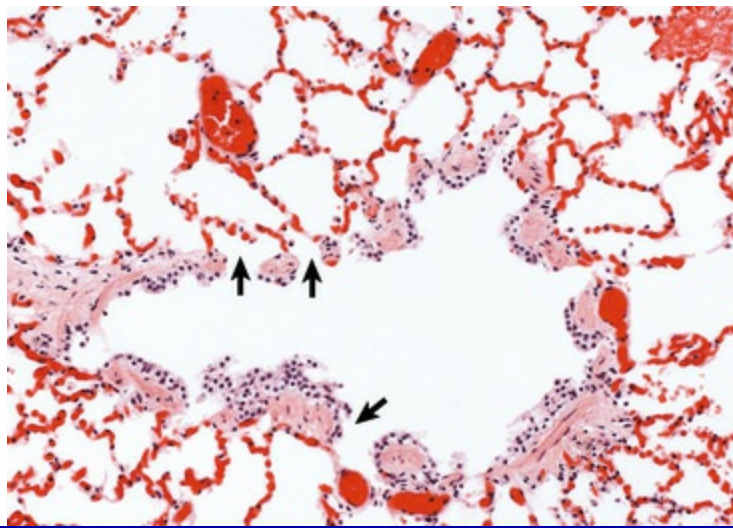



Fig. 9-5 Bronquíolo respiratório normal, cão.

A parede do bronquíolo está coberta por epitélio ciliado, que é suportado por músculo liso e tecido conjuntivo. Terminalmente a parede se torna interrompida, formando comunicações laterais entre o lúmen bronquiolar e os alvéolos (*setas*). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

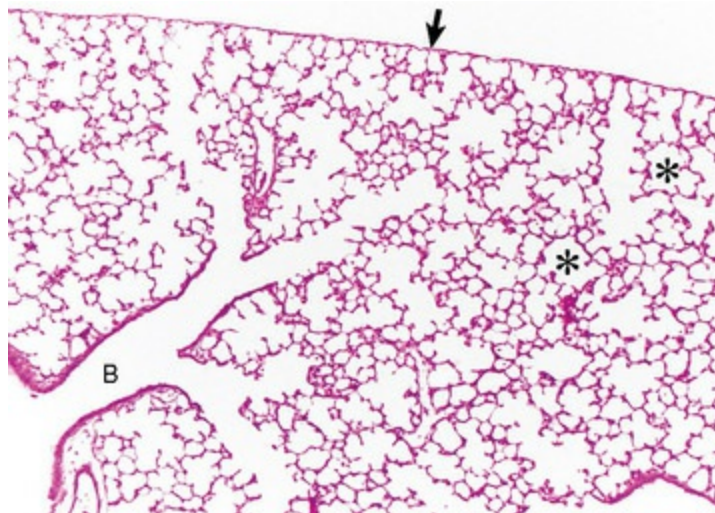



Fig. 9-6 Pulmão, rato.

Pulmões flxados pela perfusão intratraqueal do fixador para reter a distensão normal das vias aéreas. Note a ramificação dicotômica dos bronquíolos e a pleura visceral fina (*seta*) cobrindo a superfície dos pulmões (*B*) que terminam como alvéolos (*asteriscos*). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. Martinez-Burnes, Atlantic Veterinary College.)

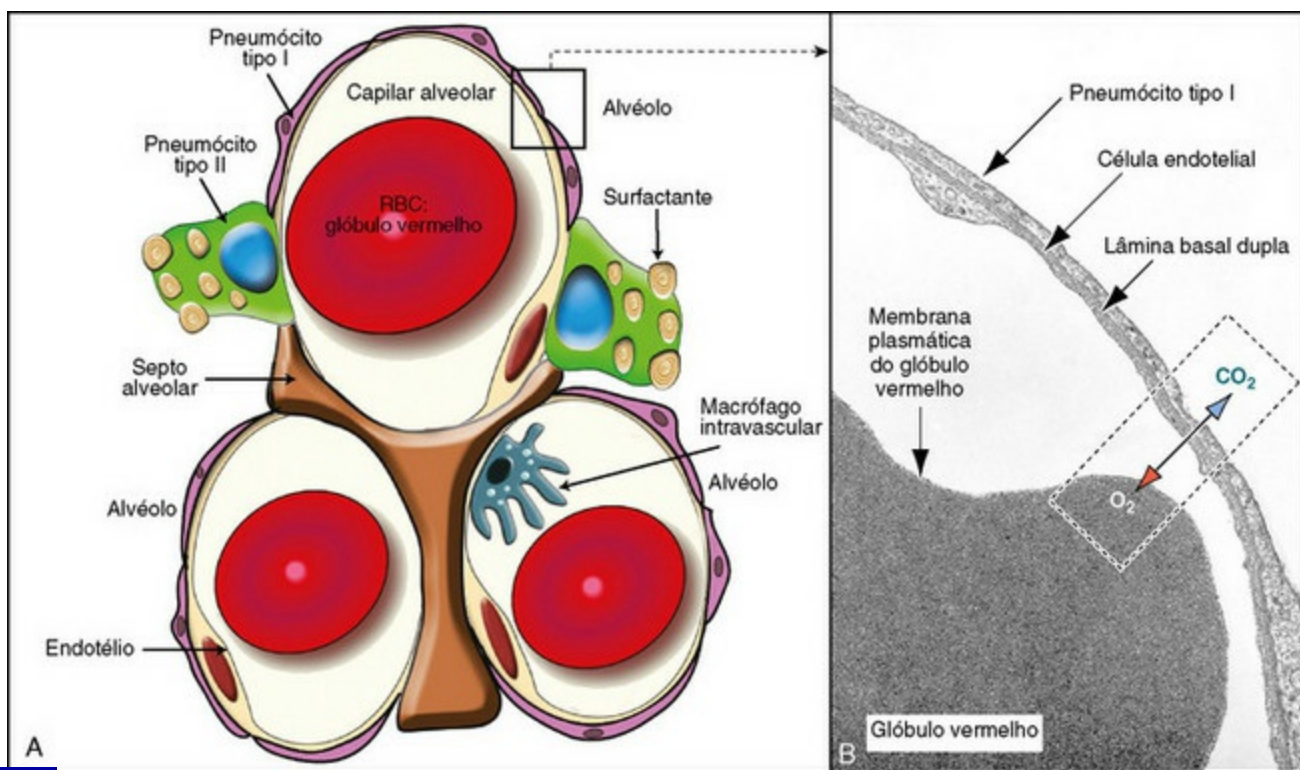



Fig. 9-7 A barreira sangue-ar.

A, Esse diagrama esquemático demonstra a membrana fina (barreira sangue-ar) que separa o compartimento de sangue dos alvéolos. As células alveolares tipo l (pneumócitos membranosos) são notavelmente finas e cobrem grande parte da parede alveolar. Note que as células endoteliais revestem o capilar alveolar. O interstício alveolar suporta o epitélio alveolar em um lado e o endotélio no outro lado da barreira sangue-ar. Os pneumócitos tipo II (granulares) aparecem como grandes células cuboides com corpos lamelares (surfactante) no citoplasma. Um macrófago intravascular pulmonar, um componente do sistema monócito-macrófago, é representado na parede do capilar alveolar. Um glóbulo vermelho (RBC) está presente dentro da luz do capilar alveolar. **B,** Parede alveolar. A barreira sangue-ar consiste em extensões citoplasmáticas de (1) células alveolares do tipo I (pneumócitos membranosos); (2) lâmina basal dupla sintetizada pelas células alveolares do tipo I; e (3) extensões citoplasmáticas de células endoteliais. TEM. Contraste: citrato de chumbo e acetato de uranila.

*(**A,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College. **B,** de Kierszenbaum AL: Histology and cell biology, St Louis, 2002, Mosby.)*

Todos três — sistemas condutor, de transição e de troca de gases do sistema respiratório — são vulneráveis a lesões por causa da constante exposição a miríades de micro-organismos, partículas e fibras, e gases e vapores tóxicos presentes no ar. A vulnerabilidade do sistema respiratório à lesão aerógena (aerotransportada) é primariamente devida: (1) à extensa área dos alvéolos, que são a interface entre o sangue nos capilares dos alvéolos e o ar inspirado; (2) ao grande volume de ar que passa continuamente pelos pulmões; e (3) à alta concentração de elementos nocivos que podem estar presentes no ar (Tabela 9-1). Em humanos, tem sido estimado que a superfície dos alvéolos pulmonares é de aproximadamente 200 m^2, grosseiramente o equivalente à área de uma quadra de tênis. Tem sido também estimado que o volume

de ar que alcança o pulmão humano todo dia é de aproximadamente 9.000 L. A superfície do pulmão equino é estimada em 2.000 m^2.

Tabela 9-1 Patógenos Comuns, Alérgenos e Substâncias Tóxicas Presentes no Ar Inalado

Categoria	Agentes
Micróbios	Vírus, *Chlamydophila*, bactérias, fungos, protozoários
Pó vegetal	Grão, farinha, algodão, madeira
Produtos animais	Caspa, penas, ácaros, quitina de insetos
Gases tóxicos	Amônia (NH_3), sulfeto de hidrogênio (H_2S), dióxido de nitrogênio (NO_2), dióxido sulfúrico (SO_2), cloro
Produtos químicos	Solventes orgânicos e inorgânicos, herbicidas, asbestos, níquel, chumbo

Os pulmões são também suscetíveis a micro-organismos, toxinas e êmbolos transportados pelo sangue (hematogênicos). Esse fato não é surpreendente porque todo o volume sistólico direito vai aos pulmões, e aproximadamente 9% de todo o volume sanguíneo é conduzido pela vasculatura pulmonar. Também o leito vascular pulmonar é o maior do corpo, com uma área de superfície de 70 m^2 em humano adulto; essa área é equivalente ao comprimento de 2.400 km de capilares, com 1 mL de sangue ocupando até 16 km do leito capilar.

Microbiota normal do sistema respiratório

O sistema respiratório tem sua própria flora bacteriana normal (microbiota), como todos os sistemas corporais em contato com o meio externo. Se um *swab* estéril é passado profundamente no interior da cavidade nasal de um animal saudável e for realizado o desenvolvimento em cultura para micróbios, leveduras e fungos, muitas espécies de bactérias serão recuperadas, como *Mannheimia* (*Pasteurella*) *haemolytica* no gado; *Pasteurella multocida* em gatos, gado e suínos; e *Bordetella bronchiseptica* em cães e suínos. Os organismos que constituem a flora normal do trato respiratório estão restritos à região mais proximal (rostral) do sistema condutor (cavidade nasal, faringe e laringe). As porções torácicas de traqueia, brônquios e pulmões são consideradas essencialmente estéreis. Os tipos de bactérias presentes na flora nasal variam consideravelmente nas espécies animais e nas diferentes regiões geográficas do mundo. Algumas bactérias presentes na flora nasal são patógenos e podem causar

importantes infecções respiratórias. Por exemplo, *Mannheimia* (*Pasteurella*) *haemolytica* faz parte da flora nasal bovina, todavia essa bactéria causa uma doença devastadora em bovinos — a mannheimiose pneumônica (febre do embarque). Estudos experimentais têm estabelecido que micro-organismos da flora nasal são continuamente carreados para o interior dos pulmões pelo ar traqueal. A despeito desse constante bombardeio bacteriano a partir da flora nasal e do ar contaminado, os pulmões normais permanecem estéreis devido a seus eficientes mecanismos de defesa.

Portas de entrada para o sistema respiratório

Micro-organismos, toxinas e pneumotoxinas podem obter acesso ao sistema respiratório através das rotas a seguir (ver também as Tabelas 9-1 e 9-2).

1. Aerógena — patógenos, como bactérias, micoplasmas e vírus, juntamente com gases tóxicos e partículas estranhas, incluindo alimentos podem obter acesso ao sistema respiratório através do ar inspirado. Essa é a via mais comum na transmissão da maioria das infecções respiratórias em animais domésticos.
2. Hematógena — alguns vírus, bactérias, parasitas e toxinas podem entrar no sistema respiratório pela circulação sanguínea. Essa porta de entrada é comumente vista em septicemias, bacteriemias e infecções produzidas por protozoários e vírus que têm como alvo as células endoteliais. Também leucócitos circulantes podem liberar organismos infecciosos como retrovírus e *Listeria monocytogenes* enquanto percorrem os pulmões.
3. Extensão direta — algumas vezes, organismos patogênicos podem também alcançar a pleura e os pulmões através de lesões penetrantes, como ferimentos por armas de fogo, praganas migratórias, mordidas ou solução de continuidade a partir do esôfago rompido ou diafragma perfurado.

Tabela 9-2 Portas de Entrada no Sistema Respiratório

Rota	Agentes
Aerógena (inalação)	Virus, bactérias, *Chlamydophila*, fungos, gases tóxicos e pneumotoxinas
Hematógena (sangue)	Vírus, bactérias, fungos, parasitas, toxinas e pneumotoxinas

Extensão direta	Feridas penetrantes, praganas migrantes, picadas e esôfago rompido ou diafragma perfurado (ferramenta)

Mecanismos de defesa do sistema respiratório

É axiomático que uma partícula, micro-organismo ou gás tóxico penetra primeiro em uma região vulnerável do sistema respiratório antes de poder induzir uma resposta imune adquirida ou de apresentar um efeito patológico. As características de tamanho, forma, dispersão e deposição de partículas presentes no ar inspirado são estudadas em aerobiologia. É importante reconhecer a diferença entre deposição, liberação e retenção de partículas inaladas. Deposição é o processo pelo qual partículas de vários tamanhos e formas são presas em regiões específicas do trato respiratório. Limpeza é o processo pelo qual partículas depositadas são destruídas, neutralizadas ou removidas a partir das superfícies mucosas. A diferença entre o que é depositado e o que é retirado do trato respiratório é denominado *retenção*. Os principais mecanismos envolvidos na limpeza são o espirro, a tosse, o transporte mucociliar e a fagocitose (Tabela 9-3). A retenção anormal de partículas resultante de deposição aumentada, limpeza diminuída ou a combinação de ambas é o mecanismo patogenético subjacente em muitas doenças pulmonares (Fig. 9-8).

Tabela 9-3 Mecanismos Principais de Defesa do Sistema Respiratório

Regiões do Sistema Respiratório	**Mecanismos de Defesa**
Sistema de condução (nariz, traqueia e brônquios)	Limpeza mucociliar, anticorpos, lisozima, muco
Sistema transicional (bronquíolos)	Células de Clara, antioxidantes, lisozima, anticorpos
Sistema de troca (alvéolos)	Macrófagos alveolares (patógenos inalados), macrófagos intravasculares (patógenos circulantes), anticorpos opsonizantes, surfactante, antioxidantes

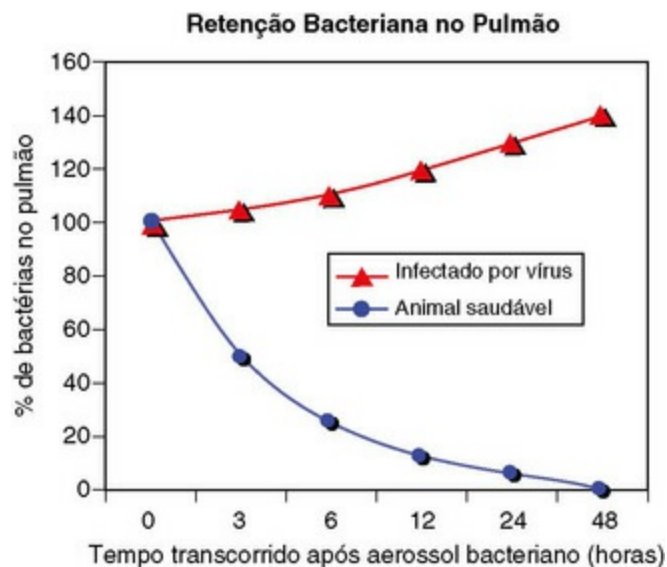



Fig. 9-8 Retenção e remoção pulmonar de bactérias após a inalação de um aerossol experimental de bactérias.

Quando grande número de bactérias é inalado, os mecanismos de defesa normais eliminam prontamente esses micro-organismos dos pulmões (*linha azul*). Entretanto, quando os mecanismos de defesa são danificados por infecção viral, por edema do pulmão, por esforço etc., as bactérias inaladas não são eliminadas, mas colonizam e se multiplicam no pulmão (*linha vermelha*).

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

A configuração anatômica da cavidade nasal e brônquios desempenha um papel ímpar na prevenção ou redução da penetração de material nocivo para os pulmões, especialmente para o interior da região alveolar, que é a porção mais vulnerável do sistema respiratório. Os meatos nasais estreitos e o arranjo espiralado dos cornetos nasais gera enormes turbulências no fluxo de ar e, como resultado, forças físicas são criadas que forçam o impacto de partículas maiores que 10 μm sobre a superfície da mucosa nasal (Fig. 9-9). Apesar de partículas menores que 10 μm poderem escapar de aprisionamento na cavidade nasal, essas partículas de tamanho médio encontram uma segunda barreira nas bifurcações traqueal e bronquial. Aqui, abruptas mudanças na direção do ar (inércia), que ocorrem nas ramificações das vias aéreas principais, produzem a colisão de partículas entre 2-10 μm com a superfície da mucosa brônquica (Fig. 9-1). Devido à velocidade do ar inspirado nos pequenos brônquios e bronquíolos ter se tornado mais lenta, as forças inercial e centrífuga não mais desempenham papel significativo na captação de partículas inaladas. Aqui, nas regiões de transição (bronquiolar) e de troca de gases (alveolar), partículas com 2 μm ou menores podem ter contato com a mucosa por meio de sedimentação devido à gravitação ou por difusão como resultado do movimento browniano. Aerossóis infectantes contendo bactérias e vírus apresentam tamanhos entre 0,01-2 μm e ganham acesso à região broncoalveolar.

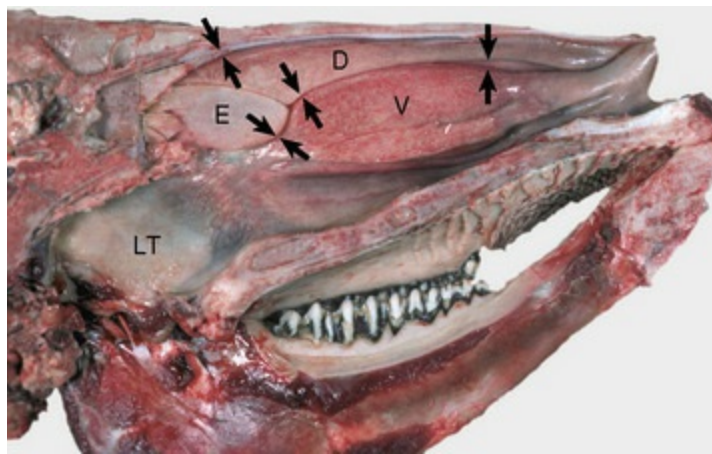



Fig. 9-9 Conchas dorsal (D), ventral (V) e etmoidal (E), secção mediossagital da cabeça, vaca. Esses meatos (espaços entre setas) são estreitos e a turbulência do ar produzida nos meatos pelo arranjo em espiral das conchas faz com que as partículas suspensas impactem no muco que cobre a superfície da mucosa nasal. Essas partículas são movidas então caudalmente pelo elevador mucociliar para a faringe e finalmente engolidas. Note o tecido linfoide abundante (*LT*) na nasofaringe.

(Cortesia de Dr. R.G. Thomson, Ontario Veterinary College.)

Além do tamanho, outros fatores como forma, comprimento, carga elétrica e umidade desempenham importante papel na deposição e retenção na superfície mucosa e na patogenicidade das partículas inaladas. Por exemplo, partículas mais longas que 200 μm podem também alcançar o trato respiratório inferior, desde que seu diâmetro aerodinâmico seja menor que 1 μm. O asbesto é um bom exemplo de fibra ampla mas delgada que pode desviar dos mecanismos filtrantes por transitar paralelamente à corrente de ar. Uma vez nos bronquíolos terminais e alvéolos, as fibras de asbesto causam asbestose, uma doença pulmonar grave em humanos. Em resumo, as características anatômicas da cavidade nasal e vias aéreas fornecem uma barreira eficiente, prevenindo a penetração da maioria das partículas grandes para o interior dos pulmões.

Uma vez que as partículas maiores são presas na mucosa das vias aéreas condutoras e as partículas pequenas são depositadas na superfície da mucosa nasal, traqueal ou broncoalveolar, é crucial que esses materiais exógenos sejam removidos para prevenir ou minimizar lesões ao sistema respiratório. Para tal, o sistema respiratório é equipado com muitos mecanismos de defesa, todos supridos por células especializadas que operam de maneira coordenada.

Mecanismos de defesa do sistema condutor (cavidade nasal, traqueia e brônquios)

A limpeza mucociliar é o movimento físico unidirecional de remoção de partículas depositadas e gases dissolvidos no muco do trato respiratório. A limpeza mucociliar,

também denominada *sistema de descarte de resíduos,* é provida pela cobertura mucociliar (elevador mucociliar) e é o principal mecanismo de defesa do sistema condutor (cavidade nasal, traqueia e brônquios) (Figs. 9-2 e 9-3). O muco atua primariamente como uma barreira e um veículo, sendo uma mistura complexa de água, glicoproteínas, imunoglobulinas, lipídios e eletrólitos produzidos pelas células caliciformes (mucosas), células serosas, glândulas submucosas e fluido proveniente do transporte transepitelial de íons e água. Uma vez que o fluido seroso e o muco são secretados sobre a superfície da mucosa respiratória, um filme fino de dupla camada forma-se no topo das células. A camada externa desse filme é um gel viscoso, enquanto a camada interna fluida está diretamente em contato com os cílios (Fig. 9-3). Um ser humano saudável produz aproximadamente 100 mL de muco por dia. Cada célula ciliada no sistema condutor tem aproximadamente 100-200 cílios móveis e quimiossensíveis (6 μm de comprimento) com vibrações metacrônicas (formando uma onda) de frequência aproximada de 1.000 batidas por minuto e, em equinos, por exemplo, o muco se move longitudinalmente até 20 mm por minuto. O movimento rápido e poderoso dos cílios cria uma série de ondas que, de maneira sincronizada e contínua, impele muco, células esfoliadas e partículas presas para fora do trato respiratório até a faringe. O muco é finalmente deglutido ou, quando presente em grande quantidade, é expelido para fora do sistema condutor. Se o fluxo de muco se movesse na mesma proporção em todos os níveis do sistema condutor, um efeito gargalo se criaria nas vias aéreas principais devido à confluência de vias aéreas menores nos brônquios. Por essa razão, o transporte mucociliar nas vias aéreas proximais (rostrais) é fisiologicamente mais rápido do que nas distais (caudais). A atividade ciliar e o transporte de muco aumentam consideralvemente em resposta a estímulos, tais como infecções respiratórias.

A cobertura mucociliar da cavidade nasal, traqueia e brônquios também desempenha importante função na prevenção de lesões induzidas por gases tóxicos. Se um gás solúvel entra em contato com a cobertura mucociliar, ele se mistura com o muco, reduzindo assim a concentração de gás capaz de penetrar profundamente nos alvéolos. Em outras palavras, o muco atua como um sistema de limpeza pelo qual os gases são solubilizados e subsequentemente removidos do trato respiratório via transporte mucociliar. Se o transporte ciliar é reduzido (perda de cílios) ou a produção de muco é excessiva, a tosse torna-se um importante mecanismo de limpeza das vias aéreas.

Além da barreira mecânica e do transporte físico produzido pelo elevador mucociliar, outras células estritamente associadas com o epitélio ciliado contribuem para o mecanismo de defesa do sistema condutor. Entre as mais notáveis estão as células M ("células com micropregas"), que são células epiteliais modificadas que

revestem o tecido linfoide associado ao brônquio (BALT), ambos estrategicamente localizados no entroncamento da bifurcação dos brônquios e bronquíolos, onde partículas inaladas frequentemente colidem com a mucosa devido às forças de inércia. A partir daqui as partículas inaladas e os antígenos solúveis são fagocitados e transportados por macrófagos, células dendríticas e outras "células apresentadoras de antígeno" (APCs) profissionais para o interior do BALT, assim fornecendo uma oportunidade ímpar para linfócitos T e B entrarem em íntimo contato com substâncias patogênicas inaladas. Linfócitos pulmonares não são quiescentes no BALT, mas estão em contínuo tráfego para outros órgãos e contribuem para as respostas imunes celular (linfócitos T citotóxicos, auxiliares e supressores) e humoral. A imunoglobulina A (Ig A), produzida pelos plasmócitos da mucosa e, em menor extensão, as imunoglobulinas G (IgG) e M (IgM) desempenham importantes papéis na imunidade local do sistema condutor, especialmente com relação à prevenção da ligação de patógenos aos cílios. Doenças crônicas das vias aéreas, especialmente aquelas causadas por infecção — como as causadas por micoplasmas ou retrovírus — são frequentemente acompanhadas por hiperplasia marcada do BALT.

A limpeza mucociliar termina na faringe, onde o muco, propulsionado caudalmente da cavidade nasal e cranialmente da árvore traqueobrônquica, é posteriormente deglutido e, assim, eliminado do sistema condutor do trato respiratório. Alguns patógenos respiratórios como o *Rhodococcus equi,* podem infectar os intestinos após terem sido removidos e deglutidos do trato respiratório para o sistema digestório.

Mecanismos de defesa do sistema de trocas (alvéolos)

Os alvéolos não possuem células ciliadas nem produtoras de muco; portanto, o mecanismo de defesa contra partículas inaladas na região alveolar não pode ser provido pela limpeza mucociliar. Em vez disso, o principal mecanismo de defesa dos alvéolos (sistema de troca) é a fagocitose realizada pelos macrófagos alveolares pulmonares (Fig. 9-10). Essas células altamente fagocíticas, que não devem ser confundidas com macrófagos pulmonares intravasculares, são, na sua maior parte, derivadas dos monócitos circulantes e, em muito menor extensão, de uma população de macrófagos intersticiais de multiplicação lenta. Após um estágio adaptativo temporário no interstício alveolar, os monócitos sanguíneos reduzem seu metabolismo glicolítico e aumentam seu metabolismo oxidativo para funcionar em um meio aeróbico mais do que anaeróbico. Os macrófagos alveolares pulmonares contribuem para a resposta imune inata e adquirida pulmonar, anexando e fagocitando as bactérias e outras partículas que alcancem o lúmen alveolar. O

número de macrófagos livres no espaço alveolar é estreitamente relacionado ao número de partículas inaladas que alcançam os pulmões. Essa habilidade de aumentar, em questão de horas, o número de células fagocíticas viáveis é vital na proteção dos pulmões distais contra material estranho, particularmente quando a carga da partícula inalada é alta. Diferentemente dos macrófagos teciduais, a meia-vida dos macrófagos alveolares é notavelmente curta, somente poucos dias, motivo pelo qual eles são continuamente substituídos por novos monócitos sanguíneos migrados.

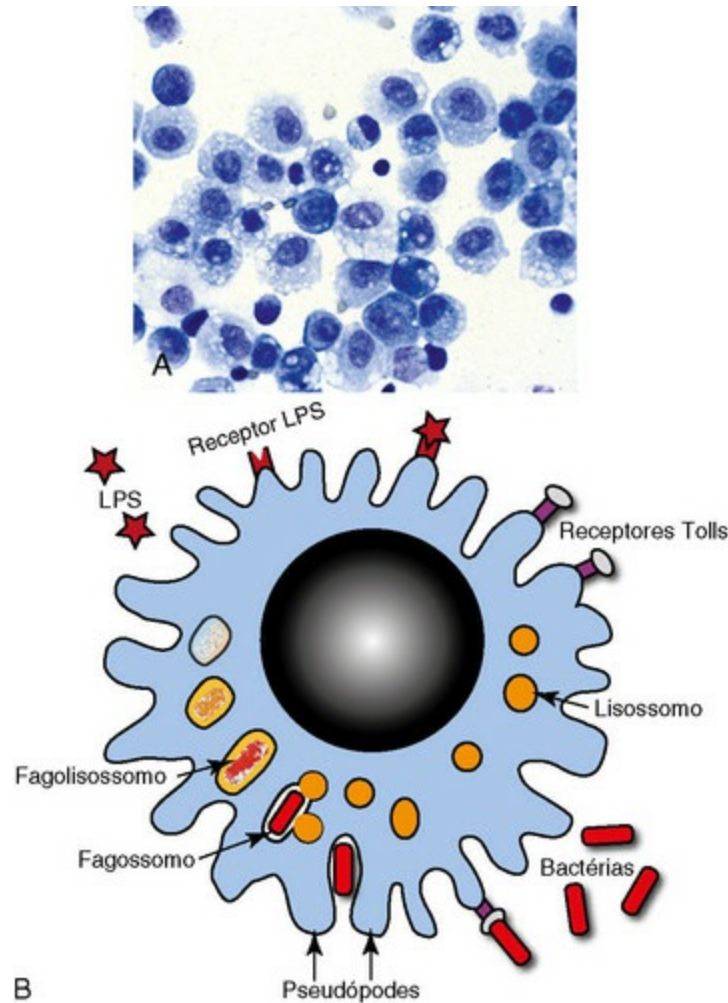



Fig. 9-10 Macrófagos alveolares pulmonares.

A, Lavado broncoalveolar, porco saudável. Os macrófagos alveolares caracterizados pelo citoplasma abundante e vacuolizado são as células predominantes nos lavados de pulmões saudáveis. Contracorante de hematoxilina de Mayer. **B,** Representação esquemática de macrófago alveolar pulmonar. Observar os receptores na membrana celular, adesão das bactérias ao receptor celular, bactérias sendo engolfadas por projeções citoplasmáticas (pseudópodes), formação de fagossomos citoplasmáticos e fusão de lisossomos com fagossomos (fagolisossomos), que finalmente matam as bactérias ingeridas.

*(**A,** cortesia de Dr. L.A. Rijana-Ludbit, Tübingen; **B,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

A fagocitose alveolar desempenha um papel proeminente no mecanismo de

defesa inata contra bactérias inaladas sem a necessidade de reação inflamatória. As bactérias que alcançam os alvéolos são rapidamente fagocitadas, e enzimas bactericidas presentes nos lisossomos são descarregadas no fagossomo que contém as bactérias (Fig. 9-10). Exceto por alguns patógenos facultativos que são resistentes à destruição intracelular (p. ex., *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Brucella abortus*, algumas espécies de *Salmonella*), a maioria das bactérias que alcançam os pulmões é rapidamente destruída por macrófagos alveolares ativados. Do mesmo modo, partículas inaladas, como pó, pólen, esporos, carvão ou eritrócitos oriundos de hemorragia intra-alveolar, são fagocitadas e finalmente removidas dos alvéolos por macrófagos alveolares pulmonares. A maioria dos macrófagos alveolares deixa os alvéolos migrando na direção bronquiolar (de transição) até atingir a manta mucociliar. Uma vez lá, os macrófagos pulmonares são removidos da mesma maneira que qualquer outra partícula, ou seja, ao longo do fluxo mucociliar para a faringe e deglutidos. Em gatos, mais de um milhão de macrófagos por hora saem dos alvéolos no sistema de condução e faringe.

Destruição e remoção de micro-organismos e partículas inalados por macrófagos alveolares é um mecanismo bem orquestrado que envolve muitas células, receptores (p. ex., receptores tipo Toll [TLRs]) e secreções pulmonares no pulmão. As interações célula-célula são complexas e envolvem macrófagos alveolares pulmonares, pneumócitos, células endoteliais, linfócitos, plasmócitos, células NK e células dendríticas. Os anticorpos são também importantes na proteção (resposta imune adquirida) do trato respiratório contra patógenos inalados. IgA é o anticorpo mais abundante nas secreções nasais e traqueais, e previne a ligação e absorção de antígenos (exclusão imune). IgG e, em menor extensão, IgE e IgM,promovem a captação e a destruição de patógenos inalados por células fagocíticas (eliminação imune). IgG é o anticorpo mais abundante na superfície alveolar e atua primariamente como anticorpo opsonizador para macrófagos alveolares e neutrófilos. Além dos anticorpos, existem muitos produtos secretados localmente nos alvéolos que constituem o material de revestimento alveolar e contribuem para os mecanismos de defesa pulmonar. Os mais importantes desses produtos antimicrobianos são transferrina, peptídeos aniônicos e surfactante pulmonar (Tabela 9-4).

Tabela 9-4 Mecanismos de Defesa Providos por Algumas Células e Produtos Secretórios Presentes no Sistema Respiratório

Produto Celular/Secreção	Ação

Macrófago alveolar	Fagocitose, linha principal de defesa contra partículas inaladas e patógenos microbianos nos alvéolos
Macrófago intravascular	Fagocitose, remoção de partículas, endotoxina e patógenos microbianos na circulação
Células ciliadas	Muco expelido e partículas inaladas e patógenos microbianos por ação ciliar
Células de Clara	Detoxificação de xenobióticos (oxidases de função mista) e secreções protetoras contra o estresse oxidativo e inflamação; produção de surfactante
Muco	Barreira física; aprisiona partículas inaladas e patógenos microbianos e neutraliza gases solúveis
Surfactante	Protege as paredes alveolares e aumenta a fagocitose
Lisozima	Enzima antimicrobiana
Transferrina e lactoferrina	Inibição e supressão de crescimento bacteriano
α_1-antitripsina	Protege contra efeitos nocivos de enzimas proteolíticas liberadas por células fagocíticas; também inibe inflamação
Interferon	Agente antiviral e modulador das respostas imunes e inflamatórias
Interleucinas	Quimiotaxia; regulação positiva das moléculas de adesão
Anticorpos	Previne a adesão de micróbios nas membranas celulares, opsonização
Complemento	Quimiotaxia; aumenta a fagocitose
Antioxidantes*	Previne lesões causadas por ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e radicais livres (ROS) gerados durante a fagocitose, inflamação ou por inalação de gases oxidantes (ozônio, dióxido de nitrogênio [NO_2], dióxido de enxofre [SO_2]

* Superóxido dismutase, catalase, glutationa peroxidase, limpador de radicais livres oxidantes (tocoferol, ácido ascórbico).

Para facilitar a fagocitose e discriminar entre antígenos “próprios” e “estranhos”, os macrófagos alveolares pulmonares são equipados com ampla variedade de receptores específicos nas suas superfícies celulares. Entre os mais importantes estão os receptores Fc para anticorpos, os receptores do complemento (C3b, C3a, C5a), o receptor para o fator de necrose tumoral (TNF) e os receptores CD40, que facilitam a fagocitose e a destruição de partículas opsonizadas. Receptores tipo Toll (proteína receptora de sinalização transmembrana) (TLRs) reconhecem componentes microbianos, e receptores FAS estão envolvidos na apoptose e na fagocitose de

células apoptóticas nos pulmões. “Receptores de limpadores”, que são responsáveis pelo reconhecimento e engolfamento de partículas estranhas, como pó e fibras, também estão presentes nos macrófagos alveolares pulmonares.

Mecanismos de defesa contra patógenos transportados pelo sangue (espaço intravascular)

Os pulmões também são suscetíveis a micro-organismos, toxinas ou êmbolos transportados por via hematógena. Em cães, roedores de laboratório e humanos, os macrófagos hepáticos (células de Kupffer) e esplênicos são as células primariamente responsáveis pela remoção de bactérias circulantes e outras partículas do sangue. Em contraste, a célula responsável pela remoção de partículas circulantes, bactérias e endotoxinas do sangue de ruminantes, gatos, suínos e equinos é, principalmente, o macrófago intravascular pulmonar, uma população distinta de fagócitos que normalmente residem nos capilares pulmonares (Fig. 9-7). Em suínos, 16% da superfície de capilares pulmonares é revestida por macrófagos intravasculares pulmonares. Em ruminantes, 95% das partículas ou bactérias rastreadoras injetadas intravenosamente são rapidamente fagocitadas por esses macrófagos intravasculares. Estudos recentes demonstraram que um número anormalmente reduzido de células de Kupffer em fígados doentes resulta na proliferação compensatória de macrófagos intravasculares pulmonares, mesmo em espécies animais nas quais essas células fagocíticas estão normalmente ausentes no pulmão. Sob algumas condições anormais, como sepse, a liberação excessiva de citosinas pelos macrófagos intravasculares pulmonares pode resultar em lesão aguda do pulmão.

Mecanismos de defesa contra lesões pulmonares induzidas por oxidantes

Existindo em um meio rico em oxigênio e sendo o local de numerosas reações metabólicas, os pulmões necessitam de um mecanismo de defesa eficiente contra danos celulares induzidos por oxidantes (estresse oxidativo). Essa forma de dano é causada por gases oxidantes inalados (dióxido de nitrogênio, ozônio, dióxido de enxofre, fumo de tabaco) e pelos metabólitos tóxicos xenobióticos produzidos localmente ou que chegam aos pulmões através da circulação sanguínea (p. ex., 3-metilindol e paraquat) ou por radicais livres (espécies reativas de oxigênio) liberados por células fagocitárias durante a inflamação. Radicais livres e espécies reativas de oxigênio (ROS) não apenas induzem lesão pulmonar extensa, mas também

prejudicam os mecanismos de defesa e reparo no pulmão. Limpadores de oxigênio e de radicais livres, como catalase, superóxido dismutase, ubiquinona e vitaminas E e C são amplamente responsáveis pela proteção das células pulmonares contra a peroxidação. Esses limpadores estão presentes nas células epiteliais alveolares e bronquiolares e nos espaços extracelulares do interstício pulmonar.

Em resumo, os mecanismos de defesa são tão efetivos na captura, destruição e remoção de bactérias que, sob condições normais, os animais podem ser expostos a aerossóis contendo número maciço de bactérias sem qualquer efeito nocivo. Se os mecanismos de defesa estiverem prejudicados, as bactérias inaladas colonizam e multiplicam- se nos brônquios, bronquíolos e alvéolos, e produzem infecção, que pode resultar em pneumonia fatal. De modo semelhante, quando patógenos oriundos das vias aéreas ou da circulação sanguínea, gases tóxicos inalados ou radicais livres sobrepujam os mecanismos protetores, as células do sistema respiratório podem ser lesadas, causando, frequentemente, sérias doenças respiratórias.

Danos aos mecanismos de defesa no sistema respiratório

Por muitos anos, fatores como estresse, infecções virais e edema pulmonar têm sido implicados na predisposição de humanos e animais à pneumonia bacteriana secundária. Existem muitas vias pelas quais os mecanismos de defesa podem ser prejudicados; somente aqueles relevantes para as espécies veterinárias serão discutidos.

Infecções virais

Vírus são notórios na predisposição de humanos e animais para a pneumonia bacteriana secundária, o que se conhece como sinergismo vírus-bactéria. Um bom exemplo desse efeito sinergístico de infecções combinadas vírus-bactéria está documentado em epidemias do vírus influenza em humanos, nas quais a taxa de mortalidade foi significativamente aumentada devido às pneumonias bacterianas secundárias. Os vírus mais comuns incriminados na predisposição de animais à pneumonia bacteriana secundária incluem o vírus influenza em suínos e equinos; herpesvírus 1 em bovinos (BoHV-1); parainfluenza 3 (PI-3) e vírus sincicial respiratório bovino (BRSV) em bovinos; vírus da cinomose em cães; herpesvírus e calcivírus em gatos. Acreditava-se que o mecanismo do efeito sinergístico de infecções vírus-bactéria fosse a destruição da cobertura mucociliar e a consequente redução da limpeza mucociliar, mas, em estudos experimentais, infecções virais não reduzem significativamente a remoção física das partículas ou bactérias dos pulmões. Hoje,

sabe-se que 5-7 dias após a infecção viral a limpeza mucociliar e a função fagocítica dos macrófagos alveolares pulmonares está acentuadamente prejudicada (Fig. 9-8) Outros mecanismos pelos quais os vírus danificam os mecanismos de defesa são múltiplos e permanecem incompletamente entendidos (Quadro 9-1). A imunização contra infecções virais em muitos casos previne ou reduz o efeito sinergístico dos vírus e, consequentemente, a incidência de pneumonia bacteriana secundária.

Quadro 9-1 Mecanismos Postulados pelos quais os Vírus Podem Prejudicar os Mecanismos de Defesa do Trato Respiratório

- Limpeza mucociliar reduzida
- Epitélio lesionado aumenta a adesão para as bactérias
- Adesão bacteriana aumentada predispõe à colonização
- Limpeza mucociliar diminuída prolonga o tempo de residência das bactérias, favorecendo a colonização
- Epitélio lesionado previne a limpeza mucociliar e a remoção física de bactérias
- A falta de produtos de secreção facilita a lesão celular
- A redução na barreira antimicrobiana de muco e células (β-defensinas e peptídeos aniônicos)
- Ciliostase causada por inflamação ou por algum organismo patogênico (micoplasmas)
- Disfunção dos macrófagos e linfócitos alveolares do pulmão
- Consolidação do pulmão causa hipóxia, resultando em fagocitose diminuída
- Os macrófagos infectados falham em liberar fatores quimiotáticos para outras células
- Os macrófagos infectados falham em aderir e ingerir bactérias
- Os lisossomos se tornam desorientados e falham em se fundir com os fagossomos contendo bactérias
- A morte ou a degradação intracelular é diminuída devido à disfunção bioquímica
- As citosinas alteradas e os produtos secretados prejudicam a fagocitose bacteriana
- Apoptose induzida por vírus de macrófagos alveolares
- Linfócitos CD4 e CD8 alterados
- Receptores tipo Toll (TLRs) em macrófagos infectados por vírus aumentam a resposta proinflamatória às bactérias

Gases tóxicos

Certos gases também prejudicam os mecanismos de defesa respiratórios, tornando os animais mais suscetíveis a infecções bacterianas secundárias. Por exemplo, o sulfeto de hidrogênio e a amônia, frequentemente encontrados em fazendas — especialmente nas instalações com pouca ventilação, podem prejudicar os mecanismos de defesa pulmonar e aumentar a suscetibilidade à pneumonia

bacteriana. Os efeitos de poluentes ambientais nos mecanismos de defesa de humanos e animais em cidades populosas e poluídas permanecem indeterminados.

Imunodeficiência

Distúrbios de imunodeficiência, adquiridos ou congênitos, estão frequentemente associados com suscetibilidade aumentada a pneumonias causadas por vírus, bactérias e protozoários. Por exemplo, humanos com a síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) são notavelmente suscetíveis à pneumonia causada por proliferação de *Pneumocystis carinii*. Esse organismo ubíquo, que sob circunstâncias normais não é considerado patogênico, é também encontrado nos pulmões pneumônicos de suínos, potros, cães e roedores imunossuprimidos. Suínos infectados com o vírus da síndrome respiratória e reprodutiva suína (PRRS) frequentemente desenvolvem infecção por *Pneumocystis carinii*. Potros árabes nascidos com imunodeficiência combinada facilmente sucumbem a doenças infecciosas, particularmente pneumonia adenoviral. Infecções combinadas de dois vírus respiratórios, tais como a cinomose e o adenovírus canino (CAV-2), são relatados esporadicamente em filhotes imunossuprimidos. Também grandes doses de agentes quimioterápicos, como esteroides e agentes alquilantes, causam imunossupressão em cães, gatos e outros animais, aumentando a suscetibilidade a infecções virais e bacterianas secundárias.

Outras condições que predispõem à pneumonia bacteriana secundária

Uremia, endotoxemia, desidratação, inanição, hipóxia, acidose, edema pulmonar, anestesia, discinesia ciliar e estresse são somente algumas das muitas condições que têm sido implicadas no dano aos mecanismos de defesa respiratória e, consequentemente, em predispor os animais a desenvolverem pneumonia bacteriana secundária. Os mecanismos pelos quais cada um desses fatores suprime as defesas pulmonares são variados e algumas vezes não bem entendidos. Por exemplo, hipóxia e edema pulmonar reduzem a função fagocítica dos macrófagos alveolares pulmonares e alteram a produção de surfactante pelos pneumócitos do tipo II. Acredita-se que a desidratação aumente a viscosidade do muco, reduzindo ou parando o movimento mucociliar. A anestesia induz estase ciliar com consequente perda de função mucociliar. A discinesia ciliar, um defeito hereditário dos cílios, causa transporte anormal de muco; inanição, hipotermia e estresse podem reduzir as respostas imunes celular e humoral.

Exame do trato respiratório

Pós-morte

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 9-2, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Histopatologia e biópsias

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Lavagem broncoalveolar e aspiração traqueal

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Doenças do sistema respiratório

Mucosa da cavidade nasal e seios

Padrão de Lesão e Resposta do Hospedeiro

A porção condutora do sistema respiratório é revestida por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado (a maior parte da cavidade nasal, seios paranasais, parte da laringe e toda a traqueia e brônquios), epitélio olfatório (parte da cavidade nasal, particularmente os cornetos etmoidais) e epitélio escamoso (vestíbulo nasal e partes da laringe). O padrão de lesão, inflamação e resposta do hospedeiro (cicatrização) é característico para cada um dos três tipos de epitélio e independente de sua localização anatômica.

O epitélio ciliado pseudoestratificado, que reveste a maior parte da cavidade nasal e nasofaringe, parte da laringe e toda a traqueia e brônquios é refinadamente sensível à lesão. Quando essas células são irreversivelmente lesadas, por infecção viral, trauma ou inalação de gases tóxicos, as células ciliadas intumescem, tipicamente se desprendem da membrana basal subjacente e rapidamente descamam (Fig. 9-11). Um exsudato discreto e transitório de fluido e proteínas plasmáticas e neutrófilos cobre a úlcera. Na ausência de complicações ou infecções bacterianas

secundárias, um tipo específico de células progenitoras, conhecidas como *células secretoras não ciliadas*, que estão normalmente presentes na mucosa, migram para cobrir a membrana basal desnudada e sofrem mitose, e finalmente diferenciam-se em novas células epiteliais ciliadas (Fig. 9-11). A migração celular, a proliferação e a ligação são reguladas por fatores de crescimento liberados localmente e proteínas da matriz extracelular (ECM), como colágeno, integrinas e fibronectina. A capacidade de reparo do epitélio ciliado é marcadamente efetiva. Por exemplo, a completa restauração epitelial de uma úlcera não complicada da mucosa traqueal pode ser completada em somente 10 dias. Essa sequência de degeneração celular, esfoliação, ulceração, mitose e reparo está tipicamente presente em muitas infecções virais nas quais os vírus replicam no epitélio nasal, traqueal e bronquial, causando ulceração extensa da mucosa. Exemplos de infecções transitórias desse tipo incluem resfriado humano (rinovírus), rinotraqueíte bovina infecciosa (herpesvírus bovino 1), rinotraqueíte felina (herpesvírus felino 1) e traqueobronquite infecciosa canina (adenovírus canino 2 [CAV-2] e parainfluenza canina 2).

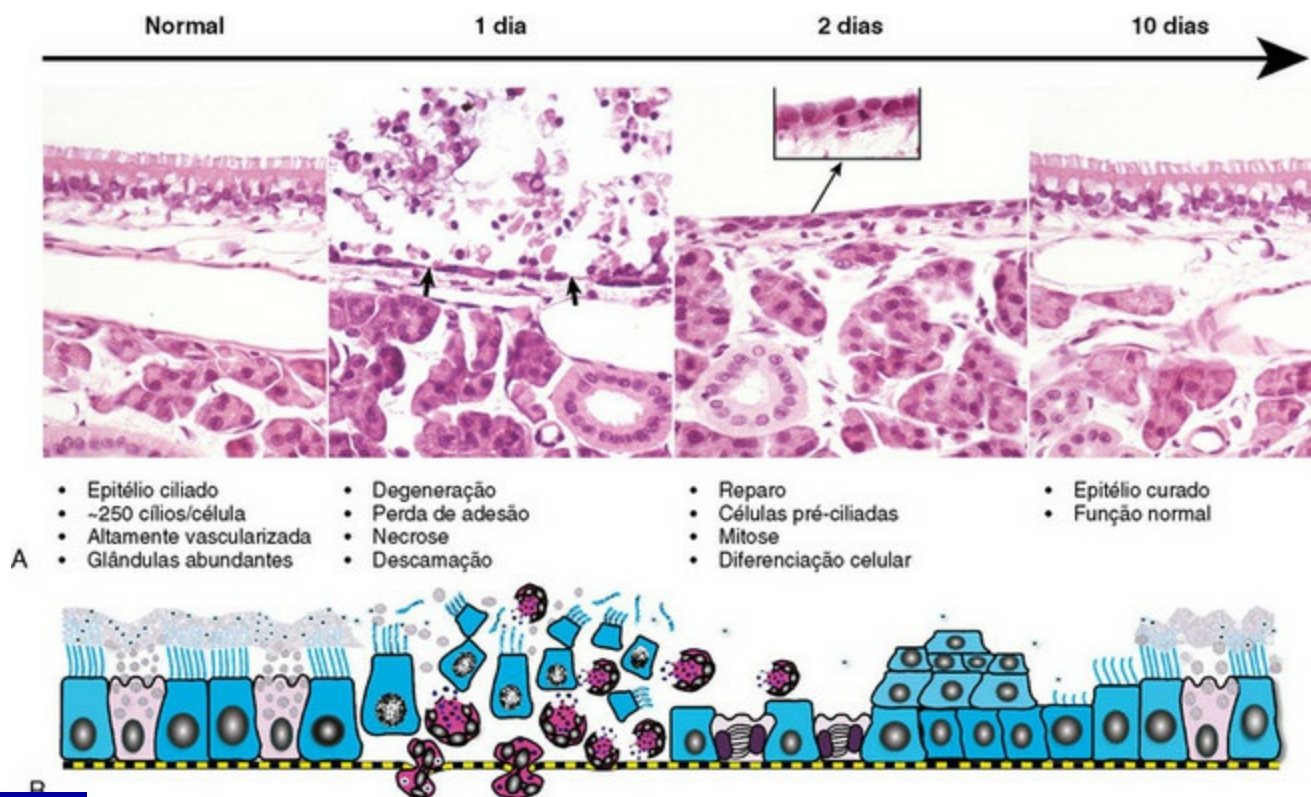



Fig. 9-11 Epitélio nasal normal e lesionado acompanhando exposição ao ar contendo gás irritante (sulfeto de hidrogênio), concha nasal, ratos.

A, Epitélio ciliado normal composto por células colunares altas com cílios numerosos. Dia 1. Note o destacamento e a esfoliação de células ciliadas, deixando membrana basal desnuda (*setas*). Esse mesmo tipo de lesão é observado em lesão viral ou mecânica à mucosa do sistema de condução. Dois dias após a exposição, a membrana basal é coberta por células pré-ciliadas que se dividem rapidamente, algumas das quais exibem atividade mitótica (*detalhe*). Dez dias após a lesão, o epitélio nasal é reparado completamente. Coloração H&E. **B,** Representação esquemática dos eventos de lesão

e reparo na mucosa respiratória do sistema de condução. Célula azul = célula epitelial ciliada da mucosa; célula rosa = célula caliciforme; célula vermelha = neutrófilo.

*(**A,** de López A, Prior M, Yong S et al: Am J Vet Res 49:1107-1111, 1988; **B,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

Se o dano à cobertura mucociliar se tornar crônico, ocorrerá hiperplasia das células caliciformes, resultando em excessiva produção de muco (hipersecreção) e reduzida limpeza mucociliar; quando existe perda de membrana basal, o reparo ocorre por fibrose e tecido de granulação (cicatrização). Nos casos mais graves, a lesão prolongada causa metaplasia escamosa que, junto com a cicatrização, causa obstrução das vias aéreas e impedimento à limpeza mucociliar. Em roedores de laboratório, alterações hiperplásicas e metaplásicas, como as vistas nos pólipos nasais e metaplasia escamosa, são consideradas um prelúdio para a neoplasia.

O segundo tipo de revestimento epitelial do sistema condutor é o epitélio olfatório sensorial, presente em partes da mucosa nasal, notadamente nos cornetos etmoidais. Os padrões de degeneração, esfoliação e inflamação no epitélio olfatório são similares aos do epitélio ciliado, exceto que o epitélio olfatório tem capacidade limitada de regeneração. Quando o epitélio olfatório é irreversivelmente lesado, células olfatórias intumescem, se separam das células de sustentação adjacentes e, finalmente, descamam no interior da cavidade nasal. Uma vez que a membrana basal subjacente do epitélio olfatório é exposta, leucócitos e células endoteliais liberam citosinas, e células inflamatórias ingressam na área afetada. Quando a lesão é extensa, áreas ulceradas da mucosa olfatória são substituídas por células caliciformes e ciliadas ou epitélio escamoso ou por tecido fibroso, todos os quais finalmente causam redução (hiposmia) ou perda da função olfatória (anosmia). O reparo do epitélio olfatório é mais lento e menos eficiente que o reparo do epitélio respiratório. Os neurônios da mucosa olfativa possuem a habilidade única de regeneração, um fato que vem sendo explorado como uma fonte em potencial de novos neurônios no tratamento de lesões da medula espinhal.

O epitélio escamoso, localizado na região vestibular do nariz (junções mucocutâneas), é o terceiro tipo de epitélio presente na cavidade nasal. Comparado com os epitélios ciliado e olfatório, o epitélio escamoso nasal é bastante resistente a todas as formas de lesão.

Anomalias da Cavidade Nasal

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Distúrbios Metabólicos da Cavidade Nasal

Os distúrbios metabólicos que afetam a cavidade nasal e os seios são igualmente raros em animais domésticos. Amiloidose, o depósito da proteína amiloide (fibrilas com a configuração pregueada β) em vários tecidos, tem sido relatada esporadicamente na cavidade nasal de equinos e seres humanos. As lesões microscópicas são similares às vistas em outros órgãos e consistem em depósito de material amiloide hialino na mucosa nasal que é confirmado por coloração histoquímica, como o vermelho-congo. Ao contrário das amiloidoses em outros órgãos de animais domésticos, onde o amiloide é geralmente do tipo reativo (amiloide AA), a amiloidose nasal equina parece ser do tipo imunocítica (amiloide AL). Os equinos afetados com grandes massas de amiloide têm dificuldade de respirar, devido à obstrução nasal, podendo apresentar epistaxe e desempenho atlético reduzido; no exame clínico, grandes nódulos firmes semelhantes a neoplasmas (amiloidoma) podem ser observados nas pregas alares, no septo nasal anterior e no assoalho da cavidade nasal.

Distúrbios Circulatórios da Cavidade Nasal

Congestão e Hiperemia

A mucosa nasal é bem vascularizada e é capaz de variação bastante drástica do fluxo sanguíneo, seja passivamente como resultado da interferência com o retorno venoso (congestão) ou ativamente por vasodilatação (hiperemia). A congestão dos vasos da mucosa é uma lesão inespecífica comumente encontrada na necropsia e associada, presumivelmente, com falha circulatória antemorte (p. ex., insuficiência cardíaca, timpanismo nos ruminantes, nos quais a pressão intra-abdominal aumentada causa aumento da pressão intratorácica, o que impede o retorno venoso da cabeça e do pescoço). A hiperemia da mucosa nasal é vista nas fases iniciais de inflamação, seja causada por irritações (p. ex., amônia, alimentação regurgitada), infecções virais, infecções bacterianas secundárias, alergia ou trauma.

Hemorragia

Epistaxe é o termo clínico utilizado para denotar fluxo sanguíneo do nariz (sangramento nasal), independentemente de o sangue se originar da mucosa nasal ou dos pulmões, como em cavalos com “hemorragia pulmonar induzida por exercícios”. À diferença do sangue no trato digestivo, onde a localização anatômica aproximada do sangramento possa ser estimada pela cor que o sangue transmite ao material fecal, o sangue no trato respiratório sempre se apresenta vermelho. Esse fato é devido ao transporte rápido do sangue fora do trato respiratório pela

cobertura mucociliar e durante a respiração. As hemorragias na cavidade nasal podem ser resultado de traumatismo local, erosões de vasos da submucosa por inflamação (p. ex., micose da bolsa gutural) ou causadas por neoplasmas. Hemoptise se refere à presença de sangue no escarro ou na saliva (tosse ou cuspida de sangue) e é mais comumente resultado de pneumonia, abscessos pulmonares, bronquite ulcerativa, tromboembolismos pulmonares e neoplasia pulmonar.

Os hematomas etmoidais (progressivos) são importantes em equinos mais velhos, sendo caracterizados clinicamente pelo sangramento nasal crônico, progressivo, frequentemente unilateral. Macroscópica ou endoscopicamente, um hematoma etmoidal aparece como massa vermelho-escura única, macia, semelhante a tumor, pedunculada, expansiva, oriunda da mucosa dos cornetos etmoidais (Fig. 9-12). O exame microscópico revela cápsula revestida por epitélio e estroma hemorrágico infiltrado com macrófagos abundantes, alguns deles siderófagos.

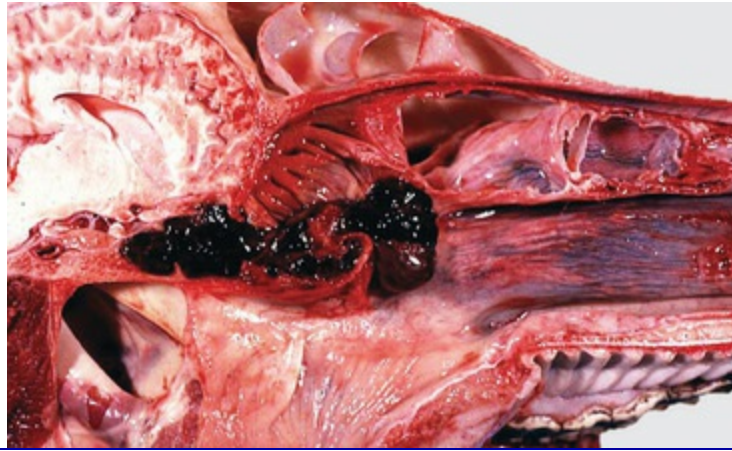



Fig. 9-12 Hematoma etmoidal, secção mediossagital da cabeça, cavalo.
Grande quantidade de hemorragia vermelho-escura nas conchas etmoidais esconde um hematoma subjacente nessas conchas.

(Cortesia de Dr. J.M. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Inflamação da Cavidade Nasal

A inflamação da mucosa nasal é chamada de *rinite*, e a dos seios, *sinusite*. Essas condições geralmente ocorrem juntas, embora a sinusite leve possa não ser detectada. Clinicamente, a rinossinusite é caracterizada pela descarga nasal.

A ocorrência de rinite infecciosa pressupõe desequilíbrio na flora microbiana normal da cavidade nasal. Bactérias não patogênicas presentes no hospedeiro a protegem através de um processo chamado *exclusão competitiva,* pelo qual os patógenos potenciais são mantidos em número inofensivo. A perturbação desse mecanismo protetor pode ser causada por vírus respiratórios, bactérias patogênicas,

fungos, gases irritantes, mudanças ambientais, imunossupressão, traumatismo local, estresse ou terapia antibacteriana prolongada.

Os processos inflamatórios na cavidade nasal não ameaçam a vida e geralmente resolvem completamente. Entretanto, algumas sequelas adversas nos casos de rinite infecciosa incluem a broncoaspiração do exsudato que leva à broncopneumonia. A rinite crônica frequentemente conduz à destruição das conchas nasais (cornetos), ao desvio do septo e, finalmente, à deformação craniofacial. Também a inflamação nasal pode se estender aos seios causando sinusite; aos ossos faciais causando osteomielite; através da placa cribriforme causando meningite; ao longo das tubas eustaquianas causando otite média; e mesmo na orelha interna causando otite interna e síndrome vestibular (anormalidade na inclinação da cabeça e no andar), que em casos graves pode levar à emaciação.

De acordo com a natureza do exsudato, a rinite pode ser classificada como serosa, fibrinosa, catarral, purulenta ou granulomatosa. Esses tipos de reações inflamatórias podem progredir de uma a outra no curso da doença (*i.e.*, de serosa para catarral e purulenta) ou, em alguns casos, os exsudatos podem ser mistos, como os vistos na rinite mucopurulenta, fibrino-hemorrágica ou piogranulomatosa. Exame microscópico de esfregaços ou biópsia nasal e culturas bacterianas ou de fungos são geralmente requeridos para se estabelecer a causa da inflamação. As sequelas comuns da rinite são hemorragia, ulcerações e, em alguns casos, pólipos (hiperplasia) surgindo da mucosa nasal inflamada. A rinite também pode ser classificada de acordo com a idade das lesões em aguda, subaguda ou crônica; com a severidade da lesão como leve, moderada ou acentuada; e com o agente etiológico como viral, alérgica, bacteriana, micótica, parasitária, traumática ou tóxica.

Rinite Serosa

A rinite serosa é a forma mais suave de inflamação e é caracterizada por hiperemia e produção aumentada de um fluido claro produzido localmente pelas glândulas serosas presentes na submucosa nasal. A rinite serosa tem apenas interesse clínico. É causada por irritantes suaves ou pelo ar frio e ocorre durante as fases iniciais de infecções virais, como o resfriado comum em seres humanos e infecções do trato respiratório superior em animais ou em reações alérgicas discretas.

Rinite Catarral

A rinite catarral é um processo ligeiramente mais grave e apresenta, além das secreções serosas, aumento substancial da produção do muco pela atividade aumentada de células caliciformes e glândulas mucosas. O exsudato mucoso é um líquido viscoso espesso, translúcido ou ligeiramente turvo, contendo, às vezes,

algumas células descamadas, leucócitos e restos celulares. Em casos crônicos, a rinite catarral é caracterizada microscopicamente pela hiperplasia marcada de células caliciformes. À medida que a inflamação se torna mais grave, o muco infiltrado com neutrófilos dá ao exsudato um aspecto mucopurulento turvo. Esse exsudato é referido como *mucopurulento*.

Rinite Purulenta (Supurativa)

A rinite purulenta (supurativa) é caracterizada por exsudato neutrofílico que ocorre quando a mucosa nasal sofre uma lesão mais grave geralmente acompanhada de necrose da mucosa e de infecção bacteriana secundária. Citosinas, leucotrienos, ativação do complemento e produtos bacterianos causam exsudação de leucócitos, especialmente neutrófilos, que se misturam com as secreções nasais, incluindo o muco. Macroscopicamente, o exsudato na rinite supurativa é espesso e opaco, mas pode variar de branco a verde e a marrom, dependendo dos tipos de bactérias e dos tipos de leucócitos (neutrófilos ou eosinófilos) presentes no exsudato (Fig. 9-13; consulte também a Figura Web 9-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Em casos graves, as passagens nasais são obstruídas completamente pelo exsudato. Microscopicamente, os neutrófilos podem ser vistos na submucosa e na mucosa, na forma de placas de exsudato sobre a superfície da mucosa. Os neutrófilos são encontrados geralmente marginados nos vasos, na lâmina própria e entre as células epiteliais em sua migração para a superfície da mucosa.

Fig. 9-13 Rinite supurativa, secção mediossagital da cabeça, suíno.

O septo nasal foi removido para expor as conchas nasais. A mucosa nasal está hiperêmica e coberta por exsudado purulento amarelo-branco.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Rinite Fibrinosa

A rinite fibrinosa consiste em uma reação que ocorre quando a lesão nasal causa

aumento acentuado da permeabilidade vascular, resultando na exsudação abundante do fibrinogênio plasmático, que coagula em fibrina. Macroscopicamente, a fibrina aparece como cobertura flexível amarela, castanho-amarelada ou cinzenta sobre a mucosa nasal. A fibrina se acumula na superfície e forma uma distinta película de exsudato, referida, às vezes, como *pseudomembrana* (Fig. 9-14). Se esse exsudato fibrinoso puder ser removido, deixando uma mucosa subjacente intacta, é denominado *rinite cruposa* ou *pseudodiftérica*. Inversamente, se a pseudomembrana é difícil de ser removida e deixa uma mucosa ulcerada, esta é referida como rinite *diftérica* ou *fibrinonecrótica*. O termo *diftérico* derivou da difteria humana, que causa um processo inflamatório grave e destrutivo das mucosas nasal, faríngea, laríngea e das tonsilas. Microscopicamente, as lesões incluem edema perivascular com fibrina, alguns neutrófilos infiltrando a mucosa e placas superficiais de exsudato que consistem em filamentos de fibrina misturados com leucócitos e restos celulares que cobrem o epitélio necrótico e ulcerado. As infecções por fungos, como a aspergilose, podem causar rinite fibrinonecrótica grave.

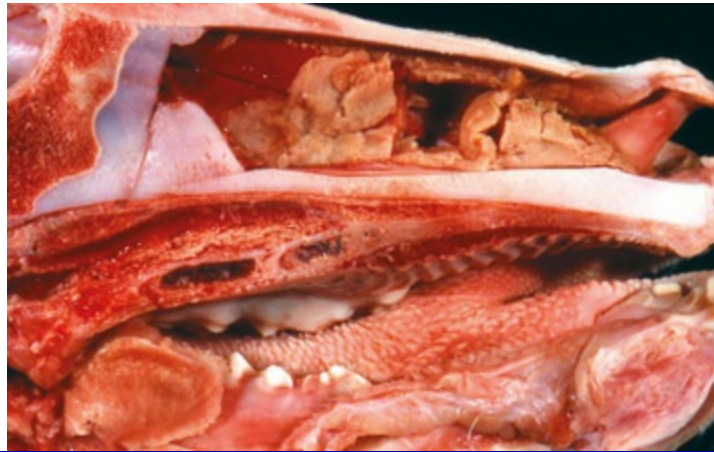



Fig. 9-14 Rinite fibrinosa, secção mediossagital da cabeça, bezerro.

Rinotraqueíte bovina infecciosa (IBR; herpesvírus bovino 1). O septo nasal foi removido para expor as conchas nasais. A mucosa nasal é coberta por membranas amarelas diftéricas que consistem em exsudato fibrinonecrótico. A remoção dessas membranas fibrinosas revela úlceras focais na mucosa subjacente.

(Cortesia de Dr. Scott McBurney, Atlantic Veterinary College.)

Rinite Granulomatosa

A rinite granulomatosa consiste em uma reação na mucosa e na submucosa nasais caracterizada pela infiltração de numerosos macrófagos ativados misturados com poucos linfócitos e plasmócitos. Em alguns casos, a inflamação conduz à formação de nódulos polipoides que, em casos graves, são suficientemente grandes para causar a obstrução da cavidade nasal (Fig. 9-15). A rinite granulomatosa é geralmente

associada com inflamação alérgica crônica ou infecção por organismos específicos, como os das micoses sistêmicas (ver na seção Pulmões), tuberculose, rinosporidiose e com corpos estranhos. Em alguns casos, a causa da rinite granulomatosa não pode ser determinada.

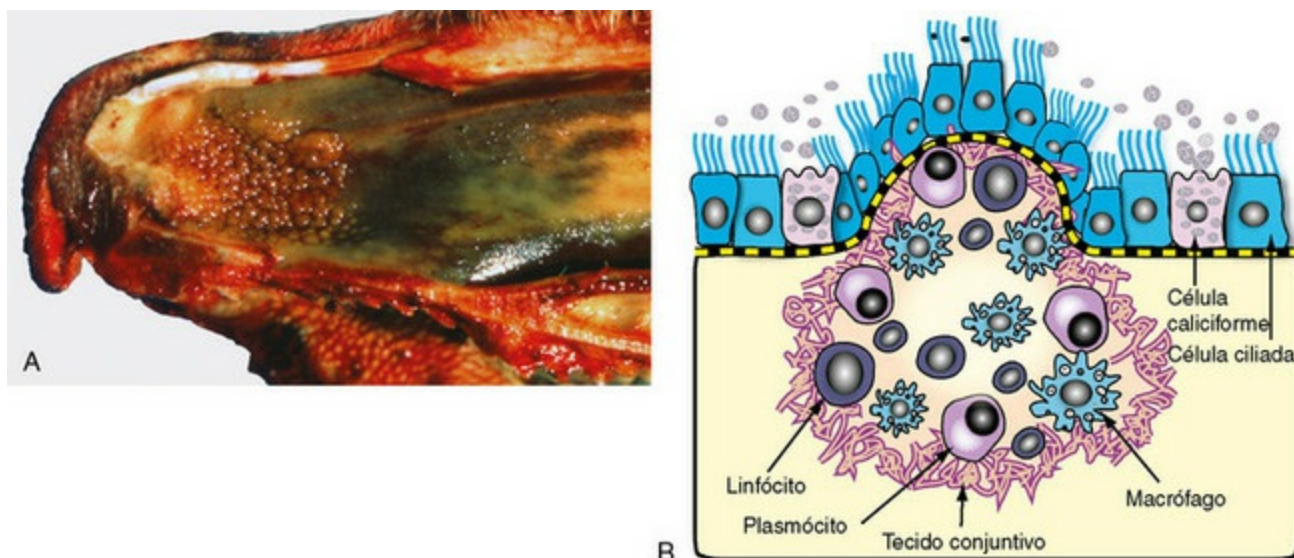



Fig. 9-15 Rinite granulomatosa, secção mediossagital da cabeça, vaca.

A, Observar os granulomas múltiplos e com frequência confluentes saindo da mucosa nasal. **B,** Representação esquemática de um granuloma nasal exibindo a parede externa do granuloma composto de tecido conjuntivo cercando um centro, que sofreu infiltração de linfócitos, plasmócitos e macrófagos.

*(**A,** cortesia de Ontario Veterinary College. **B,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

Sinusite

A sinusite ocorre esporadicamente em animais domésticos e é frequentemente combinada com a rinite (rinossinusite) ou ocorre como sequela de feridas penetrantes ou sépticas dos ossos nasais, frontais, maxilares ou palatinos, descorna imprópria no gado jovem com exposição do seio frontal ou infecção dentária maxilar nos equinos e nos cães (seio maxilar). Quanto ao tipo de exsudato, a sinusite pode ser classificada como serosa, catarral, fibrinosa (rara), purulenta ou granulomatosa. Os seios paranasais têm drenagem pobre; consequentemente, o exsudato tende a acumular, causando mucocele (acumulação de muco) ou empiema (acumulação de pus) (Fig. 9-16). A sinusite crônica pode se estender para o osso adjacente (osteomielite) ou através dos cornetos etmoidais para as meninges e encéfalo (meningite e encefalite).

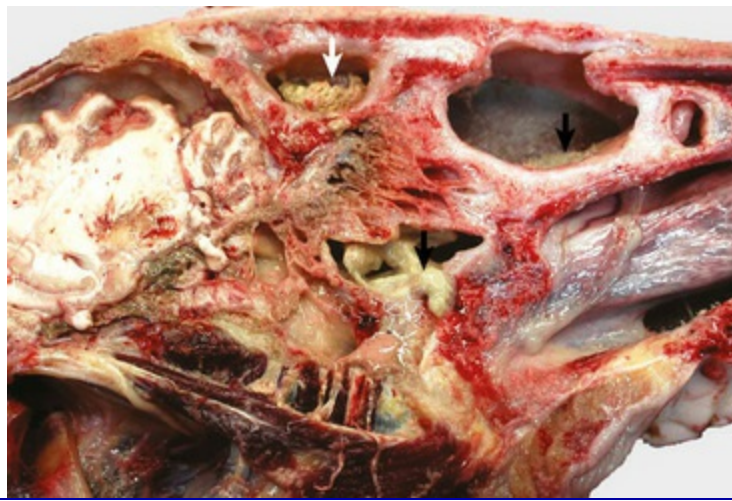



Fig. 9-16 Sinusite fibrinossupurativa, secção mediossagital da cabeça, jumento. Observar que os seios paranasais estão preenchidos com exsudato fibrinopurulento (*seta*).

(Cortesia de Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México.)

Doenças Específicas da Cavidade e Seios Nasais

Doenças Nasais Equinas

Infecções Virais Equinas

Vírus, como o vírus da rinopneumonite viral equina, vírus da influenza, adenovírus e rinovírus causam infecções respiratórias discretas e geralmente transitórias em equinos. A rota de entrada para esses vírus respiratórios é tipicamente aerógena. Todas essas infecções são indistinguíveis clinicamente; os sinais consistem principalmente em mal estar, febre, tosse e corrimento nasal que varia de seroso a purulento. As infecções respiratórias virais são problemas médicos comuns em equinos adultos.

Rinopneumonite viral equina

Essa doença, causada por dois herpesvírus equinos ubíquos (EHV-1 e EHV-4), pode se manifestar como doença respiratória leve em potros recém-desmamados e em cavalos de corrida jovens, como doença neurológica (mieloencefalopatia) ou como aborto nas éguas. A porta de entrada para a forma respiratória é tipicamente aerógena, e a doença é geralmente transitória; portanto, as lesões iniciais induzidas pelo vírus na mucosa nasal e nos pulmões são vistas raramente na necropsia, a menos que complicadas por rinite, faringite ou broncopneumonia bacterianas secundárias. Os estudos com a reação em cadeia de polimerase (PCR) demonstraram que, como outros herpesvírus, o EHV-1 e o EHV-4 persistem latentes nos gânglios trigeminais por longos períodos. A reativação devida ao estresse ou à imunossupressão e a excreção subsequente do vírus são a fonte de infecção típica para animais de fazenda

suscetíveis.

Influenza equina

Essa doença é uma infecção comum, altamente contagiosa e autolimitante do trato respiratório superior dos equinos causada pela exposição aerógena a cepas do vírus influenza tipo A (H7N7 [A/equi-1] e H3N8 [A/equi-2]). A influenza equina tem alta morbidade (surtos), mas baixa mortalidade, e é clinicamente caracterizada por febre, conjuntivite e descarga nasal serosa. Ocorre principalmente em cavalos de 2-3 anos de idade em pista de corrida. Como a influenza humana, a influenza equina é geralmente uma doença leve, mas ocasionalmente pode causar pneumonia broncointersticial grave com edema pulmonar. Em alguns cavalos, os mecanismos de defesa danificados pela infecção viral são complicados por broncopneumonia bacteriana secundária causada por organismos oportunistas (*Streptococcus zooepidemicus*, *Staphylococcus aureus* ou *Bacteroides* spp.) encontrados na flora normal do trato respiratório superior. Os casos não complicados da influenza equina são vistos raramente na sala de necropsia.

Outros vírus respiratórios equinos

Rinovírus, adenovírus e vírus da parainfluenza equinos produzem infecções leves e transitórias do trato respiratório superior (nasofaringe e traqueia) em equinos, a menos que complicadas por patógenos secundários. Além do desempenho atlético reduzido, os equinos infectados podem ter supressão temporária da imunidade celular levando a infecções oportunistas, como a pneumonia por *Pneumocystis carinii*. Infecções adenovirais fatais com pneumonia ou enterite acentuadas ocorrem geralmente em equinos imunocomprometidos, particularmente em potros árabes com imunodeficiência combinada hereditária.

Infecções Bacterianas Equinas: Garrotilho, Mormo e Melioidose

Garrotilho, mormo e melioidose dos equinos são doenças bacterianas sistêmicas que causam rinite purulenta e supuração em vários órgãos. Essas doenças são agrupadas como doenças respiratórias superiores porque a descarga nasal é frequentemente o sinal clínico mais aparente.

Garrotilho

O garrotilho consiste em uma doença infecciosa e altamente contagiosa dos equídeos causada por *Streptococcus equi* ssp. *equi* (*Streptococcus equi*). É caracterizada por rinite e linfadenite (mandibular e retrofaríngea) supurativas com disseminação hematógena ocasional para os órgãos internos. Ao contrário do *Streptococcus equi* ssp.

zooepidemicus (*Streptococcus zooepidemicus*) e *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis* (*Streptococcus equisimilis*), o *Streptococcus equi* não faz parte da flora nasal normal. A infecção ocorre quando equinos suscetíveis entram em contato com alimento, exsudato ou gotículas de ar que contenham a bactéria. Depois de penetrar na mucosa nasofaríngea, o *Streptococcus equi* é drenado aos linfonodos regionais — mandibular e retrofaríngeos — através dos vasos linfáticos. As lesões macroscópicas nos equinos com garrotilho (rinite mucopurulenta) correlacionam-se com as constatações clínicas e consistem em quantidade copiosa de exsudato mucopurulento na cavidade nasal com hiperemia acentuada da mucosa nasal. Os linfonodos afetados estão aumentados e podem conter abscessos preenchidos com exsudato purulento espesso (linfadenite purulenta). A expressão *garrotilho bastardo* é usada nos casos em que a disseminação hematógena do *Streptococcus equi* resulta em abscessos metastáticos em órgãos como pulmões, fígado, baço, rins, encéfalo ou articulações. Essa forma de garrotilho é frequentemente fatal.

Sequelas comuns do garrotilho incluem broncopneumonia causada por aspiração do exsudato nasofaríngeo; hemiplegia laríngea ("ronco"), resultado da compressão dos nervos laríngeos recorrentes por linfonodos retrofaríngeos aumentados; paralisia facial e síndrome de Horner causada pela compressão dos nervos simpáticos dorsais ao linfonodo retrofaríngeo medial; e púrpura hemorrágica como consequência da vasculite causada pela deposição de complexos antígenos de *Streptococcus equi* e anticorpo em arteríolas, vênulas e capilares da pele e membranas mucosas. Em casos graves, a infecção nasal estende- se diretamente aos seios paranasais ou às bolsas guturais através das tubas eustaquianas, causando inflamação e acumulação de pus (empiema da bolsa gutural). A ruptura de abscessos nos linfonodos mandibulares e retrofaríngeos leva à inflamação supurativa do tecido subcutâneo adjacente (celulite) e, em casos severos, o exsudato escapa através de fístulas cutâneas.

O garrotilho pode afetar equinos de todas as idades, mas é mais comumente visto em potros e equinos jovens. Clinicamente é caracterizado por tosse, descarga nasal, conjuntivite e intumescimento doloroso dos linfonodos regionais. Alguns equinos tornam-se portadores e fonte de infecção para outros equinos.

Mormo

O mormo consiste em uma doença infecciosa notíficável ao OIE (Escritório Internacional de Epizootias), que afeta equídeos, causada pela *Burkholderia mallei (Pseudomonas mallei*) e pode ser transmitida aos carnívoros pelo consumo de carne de cavalo contaminada. Os seres humanos são igualmente suscetíveis, e a infecção não tratada é frequentemente fatal. Essa bactéria é catalogada como agente potencial para guerra biológica e bioterrorismo. No passado, a *Burkholderia mallei* era

encontrada no mundo inteiro, mas hoje o mormo foi erradicado da maioria dos países, à exceção de algumas áreas no norte da África, Ásia e Europa Oriental. Igualmente houve alguns surtos esporádicos relatados no Brasil. A patogênese do mormo não é inteiramente compreendida. Resultados de infecções experimentais sugerem que a infecção ocorre através da ingestão de alimentos e água contaminados e, muito raramente, através da inalação de gotículas infecciosas. As portas de entrada são, presumivelmente, a orofaringe ou o intestino, onde as bactérias penetram na mucosa e se disseminam através dos vasos linfáticos aos linfonodos regionais, posteriormente à corrente sanguínea e aos órgãos internos, particularmente os pulmões.

As lesões na cavidade nasal começam como nódulos piogranulomatosos na submucosa; essas lesões subsequentemente ulceram, liberando quantidade copiosa de exsudato contendo *Burkholderia mallei* na cavidade nasal (Fig. 4-24). Finalmente, as lesões ulceradas da mucosa conchal curam e são substituídas por cicatrizes fibrosas tipicamente estreladas (forma de estrela). Em alguns casos, os pulmões também contêm numerosos nódulos miliares (que se assemelham a sementes do painço) pequenos (2-10 mm), cinzentos, firmes distribuídos aleatoriamente em um ou mais lobos pulmonares através da corrente sanguínea. Microscopicamente, esses nódulos são granulomas crônicos típicos compostos por um centro necrótico, com ou sem calcificação, cercado por uma camada de macrófagos fechados por faixa espessa de tecido conjuntivo infiltrada com numerosos macrófagos, algumas células gigantes, linfócitos e plasmócitos. As lesões cutâneas, referidas frequentemente como "farcino equino", são o resultado de linfangite supurativa acentuada caracterizada pelo engrossamento nodular de longos segmentos de vasos linfáticos no tecido subcutâneo das pernas e abdome ventral (Fig. 4-24). Os vasos linfáticos afetados finalmente rompem e liberam grande quantidade de exsudato purulento através de fístulas cutâneas.

Melioidose (pseudomormo)

A melioidose (pseudomormo) é uma importante doença, potencialmente letal para humanos, equinos, bovinos, ovinos, caprinos, suínos, cães, gatos e roedores, causada pela *Burkholderia pseudomallei* (*Pseudomonas pseudomallei*). Essa doença em equinos é clínica e patologicamente semelhante ao mormo, daí o nome *pseudomormo.* Em seres humanos, essa infecção pode causar sepse grave e choque séptico, e também tem sido considerada com potencial para a guerra biológica. A melioidose está atualmente presente no sudeste da Ásia e, em muito menor extensão, no nordeste da Austrália e em alguns países europeus, onde o agente etiológico é encontrado frequentemente nos roedores, nas fezes, no solo e na água. A ingestão de alimentos e água

contaminados parece ser a via principal de infecção; a transmissão direta entre animais infectados e mordidas de insetos tem sido postulada como um mecanismo possível da infecção. Após ter penetrado no animal, a *Burkholderia pseudomallei* dissemina-se pela corrente sanguínea e causa supuração e abscessos na maioria dos órgãos internos, como mucosa nasal, articulações, encéfalo e medula espinhal, pulmões, fígado, rins, baço e linfonodos. O exsudato é cremoso ou caseoso e amarelo a esverdeado. As lesões pulmonares na melioidose são de pneumonia bacteriana embólica com formação de abscessos pulmonares, que podem se tornar confluentes. Pleurite com aderências focais desenvolve-se onde há ruptura de abscessos na pleura, que, posteriormente, cicatrizam.

Outras Causas de Rinite Equina

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 9-4, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Doenças Nasais Bovinas

Rinotraqueíte Bovina Infecciosa

A rinotraqueíte bovina infecciosa (IBR), ou "nariz vermelho", ocorre no mundo todo, sendo uma doença de grande importância na indústria bovina devido ao sinergismo do vírus de IBR com *Mannheimia haemolytica* para produzir pneumonia. O agente etiológico, o herpesvírus bovino 1 (BoHV-1), existe provavelmente como doença venérea no gado na Europa desde, pelo menos, meados do século XIX, mas a forma respiratória não foi relatada até que os sistemas de criação em confinamento foram introduzidos na América do Norte em torno da década de 1950. A enfermidade é manifestada tipicamente como doença transitória, aguda, febril, que somente nos casos mais graves resulta em dispneia inspiratória causada por obstrução das vias aéreas por exsudato. Outros modos da infecção pelo BoHV-1 incluem rumenite ulcerativa, enterite e hepatite multifocal em bezerros neonatos, meningoencefalite não supurativa, infertilidade e, em infecções experimentais, mastite, mamilite e necrose ovariana. À exceção da forma encefalítica, o tipo de doença causado por BoHV-1 depende mais da porta de entrada do que da cepa viral. Como outros herpesvírus, o BoHV-1 também pode permanecer latente nos gânglios nervosos, com recrudescimento após estresse ou imunossupressão. Esse vírus também causa aborto bovino, infecções sistêmicas em bezerros e infecções genitais, como a vulvovaginite pustular infecciosa (IPV) e a balanopostite infecciosa (IBP).

A forma respiratória de IBR é caracterizada por hiperemia acentuada e necrose

focal das mucosas nasal, faríngea, laríngea, traqueal e eventualmente bronquial (Figs. 9-17 e 9-18; consulte também a Figura Web 9-5 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Como em outras infecções respiratórias virais, as lesões de IBR são caracterizadas microscopicamente por necrose e descamação das células ciliadas seguidas do reparo. As infecções bacterianas secundárias dessas áreas de necrose resultam na formação de uma camada espessa de material fibrinonecrótico (diftérico) na mucosa nasal, traqueal e bronquial (Figs. 9-17 e 9-18). Corpúsculos de inclusão intranucleares, comumente vistos em infecções por herpesvírus, são vistos raramente em casos em campo, uma vez que somente ocorrem durante os estágios iniciais da doença.

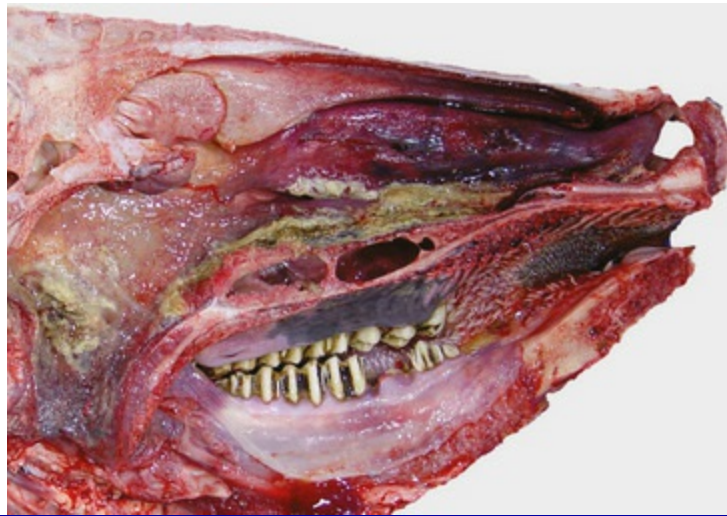



Fig. 9-17 Rinite e faringite fibrinosas, secção mediossagital da cabeça, novilho.

As mucosas nasal e da faringe estão cobertas por membranas amarelas diftéricas que consistem em exsudato fibrinonecrótico. A concha dorsal está notadamente hiperêmica.

(Cortesia de Dr. A. López Atlantic Veterinary College.)

A

B

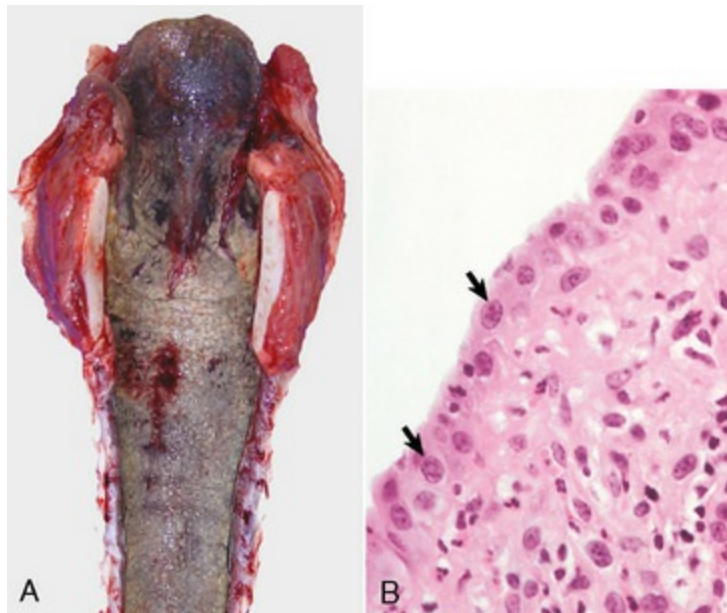



Fig. 9-18 Laringite e traqueíte fibrinonecróticas subagudas, rinotraqueíte bovina infecciosa (IBR: herpesvírus bovino 1), secção longitudinal (dorsal) da laringe e traqueia, bezerro.

A, Placas espessas de exsudato fibrinonecrótico cobrem as mucosas laríngea e traqueal. **B,** Observar as inclusões intranucleares (*setas*), características da infecção do herpesvírus em célula epitelial da mucosa traqueal. A inflamação crônica está igualmente presente no tecido conjuntivo subjacente. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College. **B,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

A sequela mais importante da IBR é a pneumonia, que é causada pela aspiração direta do exsudato das vias aéreas ou em consequência da redução dos mecanismos de defesa pulmonares, predispondo o animal a infecção bacteriana secundária, mais frequentemente por *Mannheimia haemolytica* (ver a discussão sobre mannheimiose pneumônica). O diagnóstico pós-morte de IBR é confirmado pelo isolamento do vírus ou por sua identificação através de imuno-histoquímica ou PCR em tecidos afetados.

Outras Rinites Bovinas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Doenças Nasais de Ovinos e Caprinos

Oestrus ovis (Diptera: Oestridae; berne nasal) é uma mosca acastanhada com o tamanho de uma abelha, que deposita suas larvas de primeiro estágio nas narinas dos ovinos na maior parte do mundo. As larvas microscópicas amadurecem em grandes bernes (vermes), que passam a maior parte de seus estágios larvais na cavidade e seios nasais, causando irritação, inflamação e obstrução das vias aéreas. As larvas maduras caem no solo e pupam transformando-se em moscas. Esse tipo de parasitismo em que os tecidos vivos são invadidos por larvas de moscas é conhecido como *miíase* (Fig. 9-19). Embora o *Oestrus ovis* seja uma miíase nasal primariamente dos ovinos, esporadicamente afeta caprinos, cães e, às vezes, humanos (pastores). A presença das larvas na cavidade nasal e seios causa irritação crônica, rinite e sinusite mucopurulentas erosivas; larvas de *Oestrus ovis* podem ser encontradas facilmente se a cabeça é cortada para expor a passagem nasal e os seios paranasais. Raramente as larvas de *Oestrus ovis* penetram a caixa craniana através da placa etmoidal, causando meningite bacteriana direta ou secundária.

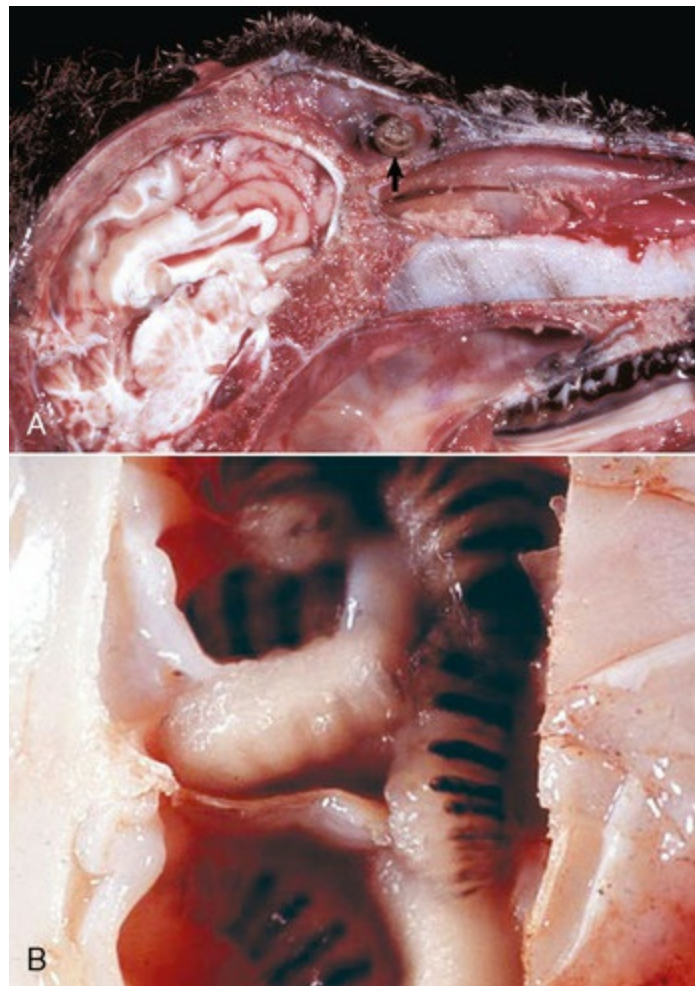



Fig. 9-19 Oestrus ovis, ovino.

A, Seio frontal. Note as larvas parasitárias (de mosca) no seio frontal (*seta*). **B,** Cavidade nasal. Vista em ampliação maior das larvas de *Oestrus ovis* na cavidade nasal.

*(**A,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B,** cortesia de Dr. M. Sierra e do Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)*

A rinite infecciosa é relatada somente esporadicamente em caprinos, e a maioria dos casos é causada por *Pasteurella multocida* ou *Mannheimia haemolytica.* As lesões variam de inflamação serosa discreta a catarral ou mucopurulenta.

Doenças Nasais Suínas

Rinite com Corpúsculo de Inclusão

A rinite com corpúsculo de inclusão consiste em uma doença de suínos jovens, com morbidade elevada e baixa mortalidade, causada por um citomegalovírus suíno (herpesvírus) e caracterizada por rinite suave. O vírus infecta comumente o epitélio nasal de leitões com menos de cinco semanas, causando viremia passageira. Como essa doença é raramente fatal, as lesões são vistas somente de forma incidental ou em animais que sofreram eutanásia. Em casos não complicados, a lesão macroscópica é a hiperemia da mucosa nasal, mas, com infecções bacterianas secundárias, pode

ocorrer exsudato mucopurulento abundante. As lesões microscópicas são típicas e consistem em rinite não supurativa, necrosante, com corpúsculos de inclusão gigantes, basofílicos, intranucleares no epitélio nasal e glandular (Fig. 9-20). Leitões imunossuprimidos podem desenvolver infecção sistêmica por citomegalovírus, caracterizada por necrose do fígado, pulmões, adrenais e encéfalo, com corpúsculos de inclusão intralesionais. A rinite com corpúsculo de inclusão é caracterizada clinicamente por rinite suave e transitória, que causa espirro, descarga nasal e lacrimejamento excessivo.

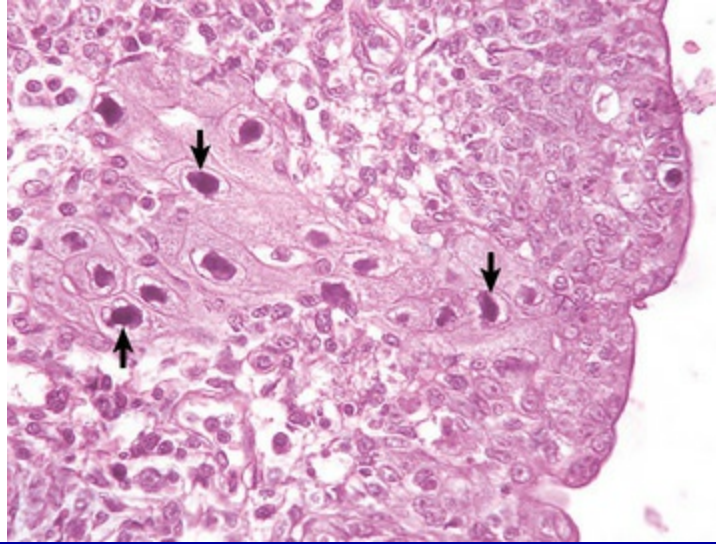



Fig. 9-20 Rinite com corpúsculos de inclusão causada pela infecção por *Cytomegalovirus*, conchas nasais, porco, três semanas de idade.

As células epiteliais das glândulas mucosas contêm grandes corpúsculos de inclusão intranucleares basofílicos (*setas*). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Rinite Atrófica

Uma doença de distribuição mundial comum de suínos, a rinite atrófica (rinite atrófica progressiva) é caracterizada pela inflamação e atrofia das conchas nasais (cornetos). Em casos graves, a atrofia dos cornetos pode causar deformidade facial impressionante em suínos em crescimento devido ao desvio do septo e dos ossos nasais. A etiopatogênese da rinite atrófica é complexa e tem sido matéria de controvérsia por muitos anos. Patógenos historicamente associados com a rinite atrófica incluem *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus parasuis* e infecções virais como o citomegalovírus suíno (rinite com corpúsculo de inclusão). Além disso, fatores predisponentes incluem conformação genética, ambiente e deficiências nutricionais. Atualmente acredita-se que a causa da rinite atrófica seja uma infecção combinada por cepas específicas de *Bordetella bronchiseptica* e cepas

toxigênicas de *Pasteurella multocida* (tipos D e A). A única lesão associada com a infecção apenas por *Bordetella bronchiseptica* é uma atrofia suave a moderada dos cornetos (rinite atrófica não progressiva), mas essa bactéria promove ativamente a colonização da cavidade nasal por *Pasteurella multocida.* As cepas toxigênicas de *Pasteurella multocida* produzem citotoxinas potentes que inibem a atividade osteoblástica e promovem a reabsorção osteoclástica nos ossos nasais, particularmente nos cornetos ventrais, onde a remodelação anormal do osso resulta em atrofia progressiva dos cornetos.

O grau de atrofia dos cornetos nos suínos com rinite atrófica varia consideravelmente e, na maioria dos suínos, a severidade das lesões não corresponde à severidade dos sinais clínicos. O melhor método diagnóstico para avaliação dessa doença na necropsia é fazer uma secção transversal do focinho entre o primeiro e o segundo dente pré-molares. Em suínos normais, os cornetos são simétricos e preenchem quase toda a cavidade, deixando somente espaços estreitos (meatos) para a passagem do ar entre os cornetos espiralados. O septo nasal normal é reto e divide a cavidade em duas cavidades simétricas como imagens num espelho. Ao contrário, o septo nos suínos com rinite atrófica está geralmente desviado, e os cornetos aparecem menores e assimétricos (Fig. 9-21). A atrofia dos cornetos faz os meatos dorsais e ventrais parecerem um tanto aumentados e, nos casos mais avançados, todos os cornetos desaparecem, deixando um grande espaço vazio.

Fig. 9-21 Rinite atrófica, secções transversais de passagens nasais e seios, superfícies caudais, nível do primeiro ou segundo dente pré-molar, suínos.

Superior esquerda, Cavidade nasal normal que mostra as conchas completas (cornetos) que preenchem a maior parte da cavidade nasal e formam estreitas passagens de ar (meatos). *Superior direita,* Leve atrofia simétrica das conchas nasais. *Inferior esquerda,* Severa atrofia unilateral da concha nasal ventral direita (*asterisco*) com desvio do septo nasal à esquerda e alargamento do meato ventral. *Inferior direita,* Severa atrofia bilateral com perda completa das conchas nasais e alargamento extensivo dos meatos (*asteriscos*).

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

É lógico assumir que, após a perda dos cornetos em um animal que obrigatoriamente respira pelo nariz, como o suíno, o mecanismo de defesa de filtração da cavidade nasal seja prejudicado, assim aumentado as possibilidades de infecções aerógenas do pulmão. Entretanto, a relação entre a rinite atrófica, a pneumonia e as taxas de crescimento em suínos é ainda controversa.

A hiperplasia osteoclástica e a osteopenia dos cornetos são as lesões microscópicas-chave na rinite atrófica. Dependendo do estágio da doença, exsudato mucopurulento pode ser encontrado na superfície dos cornetos. Alterações hiperplásicas ou metaplásicas podem ocorrer no epitélio e nas glândulas nasais, e infiltrados linfoplasmocíticos podem estar presentes na lâmina própria. Em resumo, a rinite atrófica é uma doença importante em suínos no mundo inteiro; o diagnóstico morfológico é simples, mas a compreensão adicional da patogênese será necessária antes que medidas preventivas eficazes possam ser estabelecidas.

A rinite atrófica é caracterizada clinicamente por espirro, tosse e descarga nasal em consequência da inflamação e da atrofia das conchas nasais (cornetos). A obstrução do ducto nasolacrimal é comum e resulta na acumulação de poeira e secreções lacrimais ressequidas na pele abaixo do canto medial do olho.

Doenças Nasais Caninas

Os cães não têm infecções virais específicas que afetem exclusivamente a cavidade ou os seios nasais. Rinite aguda ocorre como parte de doença respiratória geral causada por vários vírus diferentes, como o vírus da cinomose, o adenovírus canino 1 e 2 (CAV-1 e 2), o vírus da parainfluenza canina, o reovírus e o herpesvírus canino. As lesões virais no trato respiratório são geralmente transitórias, mas o efeito do vírus em outros tecidos e células pode ser fatal, como na encefalite da cinomose. Como em outras espécies, a rinite, a sinusite e a pneumonia bacterianas secundárias são sequelas possíveis de infecções respiratórias virais; *Bordetella bronchiseptica, Escherichia coli* e *Pasteurella multocida* são os isolados mais comuns em cães com rinite bacteriana. Uma rinite linfoplasmática crônica não específica (idiopática) é ocasionalmente observada em cães. A síndrome dos cílios imóveis (discinesia ciliar), uma doença congênita que reduz a limpeza mucociliar, é um fator importante na rinossinusite, na bronquite, na bronquiectasia e na pneumonia canina recorrentes.

Outras Causas de Rinite Canina

Informações sobre este tópico, incluindo as Figuras Web 9-6 e 9-7, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Doenças Nasais Felinas

Rinotraqueíte Viral Felina

A rinotraqueíte viral felina (RVF), uma doença respiratória comum de distribuição mundial dos gatos, é causada por um herpesvírus felino (FHV-1). A doença causa prejuízo aos mecanismos de defesa pulmonares, predispondo os gatos à pneumonia bacteriana secundária ou à coinfecção com o calicivírus felino. O vírus também pode permanecer latente nos gânglios nervosos. A grande maioria dos gatos que se recuperam de RVF transforma-se em portador e libera FHV-1 espontaneamente ou após estresse. Animais suscetíveis, particularmente filhotes de gatos com baixa imunidade maternal, se tornam infectados após a exposição a um gato doente ou portador. A replicação do FHV-1 no epitélio nasal, conjuntivo, faríngeo e, em menor extensão, no epitélio traqueal causa degeneração e exfoliação de células.

As lesões causadas pelo FHV-1 são inteiramente reversíveis, mas as infecções secundárias por bactérias como *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus* spp. *e Mycoplasma felis* podem causar rinite e conjuntivite supurativas crônicas graves. Os corpúsculos de inclusão intranucleares são raramente vistos nos gatos com RVF porque as inclusões estão somente presentes durante as fases iniciais da infecção e já desapareceram quando o gato é trazido para exames diagnósticos.

As sequelas respiratórias da RVF podem incluir rinite e sinusite bacterianas crônicas com corrimento purulento persistente, lise dos ossos nasais, que pode levar à atrofia dos cornetos, dano permanente ao epitélio olfatório e pneumonia bacteriana secundária. Além de rinite e pneumonia intersticial, a RVF também causa ceratite ulcerativa, necrose hepática, emaciação, aborto e natimortos. Os sinais clínicos da infecção na RVF são caracterizados por letargia, corrimentos oculonasais, rinite e conjuntivite graves.

Calicivírus Felino

A rinite por calcivírus felino (RCF) é causada por diferentes cepas do calicivírus felino (FCV). É uma infecção importante do trato respiratório dos gatos e, dependendo da virulência da cepa, as lesões variam de corrimento oculonasal discreto a rinite severa, conjuntivite mucopurulenta e gengivite e estomatite ulcerativas. As lesões, além de rinite e conjuntivite, incluem pneumonia intersticial aguda difusa com bronquiolite necrosante (ver a seção Pneumonia em Gatos) e úlceras proeminentes da língua e do palato duro. As lesões virais primárias são geralmente transitórias, mas infecções bacterianas secundárias (*Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* ou *Escherichia coli*) são uma complicação comum.

Alguns filhotes desenvolvem claudicação após a infecção ou a vacinação com calicivírus devido a uma artrite aguda e autolimitante (“síndrome do gatinho manco”). O estado de portador e a eliminação do vírus nas secreções oronasais e nas fezes são sequelas naturais após a recuperação da fase aguda da doença. Aspectos clínicos e patológicos da doença por FCV são marcadamente semelhantes, mas não idênticas àquelas de RVF; essas duas infecções virais respondem por 80% de todas as doenças respiratórias felinas. Síndrome hemorrágica febril sistêmica com alta mortalidade (até 50%) tem sido relatada recentemente em gatos infectados com cepas virulentas de FCV.

Clamidiose Felina

A clamidiose felina é uma infecção respiratória persistente de gatos causada por *Chlamydophila felis*. A infecção resulta em conjuntivite (similar à conjuntivite observada no tracoma humano causado por *Chlamydia trachomatis*) e rinite serosa ou mucopurulenta. No passado, a *Chlamydophila felis* foi incriminada como o agente responsável pela “pneumonia felina”, mas seu papel na causa da pneumonia broncointersticial em gatos foi seriamente contestado recentemente (ver a seção Pneumonias em Gatos).

Outras Causas de Rinite e Sinusite Felinas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Neoplasia da Cavidade Nasal e dos Seios Paranasais

Os neoplasmas da cavidade nasal e dos seios paranasais podem se originar de qualquer um dos tecidos que formam essas estruturas, incluindo os ossos (osteoma ou osteossarcoma), cartilagens (condroma ou condrossarcoma), tecido conjuntivo (fibroma ou fibrossarcoma, mixoma ou mixossarcoma), vasos sanguíneos (hemangioma ou hemangiossarcoma) e de todos os tipos diferentes de células glandulares e do epitélio de revestimento (adenoma, carcinoma ou adenocarcinoma). Os tumores nasais que se originam dos tecidos do estroma, como ossos, cartilagens e tecido conjuntivo, são morfologicamente indistinguíveis dos vistos em outros locais. Geralmente, os neoplasmas nasais são raros em animais domésticos, à exceção dos neoplasmas etmoidais endêmicos (retrovirais) em ovinos e bovinos, que podem ocorrer em vários animais de um rebanho (ver a próxima seção).

Em animais de estimação, os neoplasmas nasais são mais comuns em cães, particularmente em raças como collie, terrier do Airedale, bassê e pastor alemão.

Gatos e equinos são menos frequentemente afetados. Os principais locais em ordem de frequência são cavidade nasal e seios em cães, ponta do nariz e passagens nasais em gatos, e seios maxilares e cavidade nasal em equinos.

A maioria dos neoplasmas da cavidade nasal é maligna. Os neoplasmas nasais benignos (papiloma e adenoma) são raros e geralmente consistem em nódulos solitários ou múltiplos, bem delimitados. Ao contrário, os carcinomas e os sarcomas nasais são geralmente maiores, mas variam em tamanho e são frequentemente massas pálidas e multilobuladas compostas de tecido carnoso a friável (Fig. 9-22). Os neoplasmas malignos são localmente invasivos e tendem a infiltrar seios, meninges, encéfalo frontal, nervos olfatórios e os vasos, resultando em epistaxe. Os carcinomas variam de anaplásicos (pobremente diferenciados) a bem diferenciados, nos quais a morfologia da célula e do tecido retém alguns padrões glandulares (adenocarcinoma) ou de epitélio escamoso. Devido aos tumores nasais em cães e gatos serem geralmente grandes e invasivos na época do diagnóstico, o prognóstico é geralmente desfavorável, e os tempos de sobrevida, curtos. Os sarcomas oriundos da cavidade nasal e dos seios paranasais são menos comuns do que os carcinomas. Tumores mesenquimais podem originar-se do osso (osteoma ou osteossarcoma), da cartilagem (condroma ou condrossarcoma), dos vasos sanguíneos (hemangioma ou hemangiossarcoma) e do tecido conjuntivo (fibroma ou fibrossarcoma). Em geral, os tumores epiteliais e mesenquimais benignos são menos comuns do que seus correspondentes malignos. Os tumores secundários na cavidade nasal são raros, com o linfoma sendo o tumor metastático mais comum na cavidade nasal de animais domésticos.

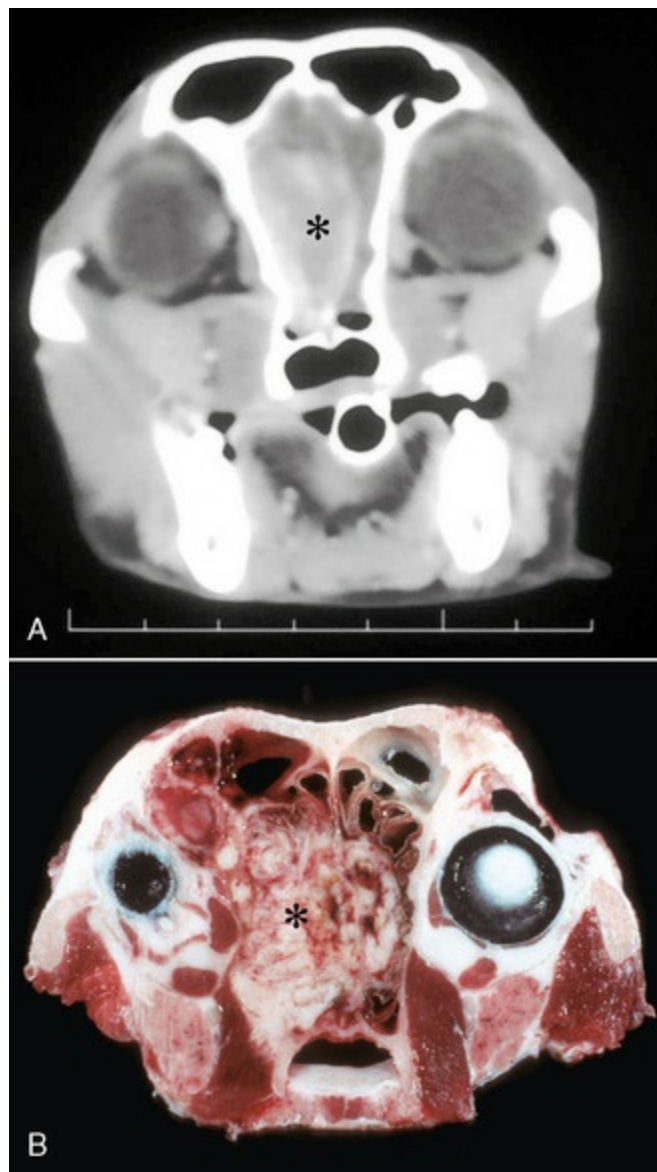



Fig. 9-22 Carcinoma nasal, secção transversal das passagens e seios nasais, cão com 10 anos de idade.

A, Tomografia computadorizada mostrando grande massa neoplásica (*asterisco*) que infiltra a cavidade nasal e desloca o septo nasal lateralmente. As unidades da barra de escala estão em centímetros. **B,** Secção transversal da cabeça mostrando tumor infiltrando difusamente as conchas nasais e obliterando os meatos (*asterisco*).

(Cortesia de Atlantic Veterinary College.)

Os neoplasmas nasais tornam-se secundariamente infectados por bactérias, e os sinais clínicos frequentemente se sobrepõem aos da rinite infecciosa e incluem descarga nasal catarral ou mucopurulenta, hemorragia periódica, lacrimejamento aumentado, em consequência da obstrução de ductos nasolacrimais, e espirros. Em alguns casos, não é possível diferenciar, clínica ou macroscopicamente, neoplasmas de nódulos hiperplásicos ou da rinite granulomatosa. Alguns neoplasmas podem infiltrar estruturas ósseas adjacentes e produzir deformidades faciais notáveis, perda de dentes, exoftalmia e sinais nervosos. Neoplasmas grandes projetam-se nos meatos,

estreitam o lúmen e interferem com o fluxo de ar, causando respiração estertorosa (Fig. 9-23). Biópsias, bem como a citologia de escova e de impressão, têm provado eficiência no diagnóstico antemorte de neoplasmas nasais, particularmente nos de linhagem epitelial.

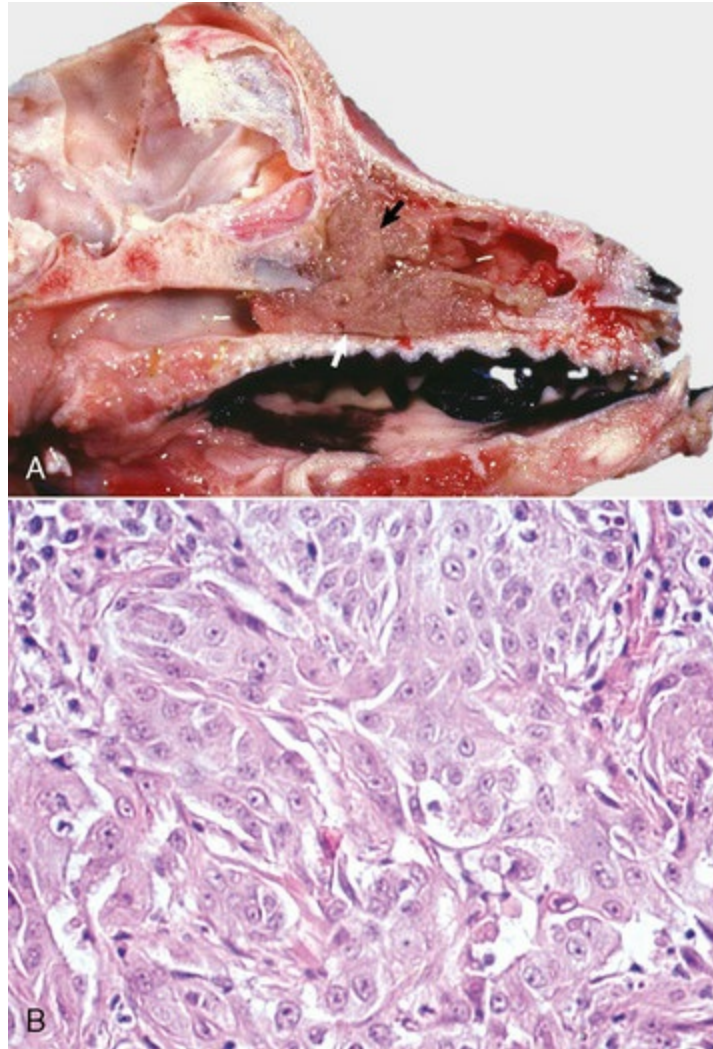



Fig. 9-23 Adenocarcinoma nasal, secção mediossagital, cabeça, cão adulto.

A, Uma grande massa neoplásica (*setas*) surgiu da concha etmoidal e se infiltrou ao longo das passagens nasais. **B,** Agregados múltiplos de células epiteliais neoplásicas com citoplasma eosinofílico abundante e nucléolos proeminentes. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. J. M. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

Tumores Etmoidais Endêmicos

Um grupo singular de carcinomas nasais (tumores nasais enzoóticos, tumores intranasais enzoóticos e carcinoma nasal enzoótico) de ovinos, caprinos e bovinos origina-se do epitélio de revestimento e das glândulas dos cornetos etmoidais. Esses tipos de carcinomas são causados por um retrovírus oncogênico, e o neoplasma é transmitido com sucesso a animais suscetíveis pela inoculação do vírus ou de tecidos

infectados. Os tumores etmoidais endêmicos são tipicamente invasivos mas não metastatizam (Fig. 9-24). Em algumas regiões do mundo, tumores etmoidais foram relatados em equinos e suínos, particularmente nas fazendas onde ocorrem tumores nasais endêmicos de ruminantes.

Fig. 9-24 Adenocarcinoma nasal (*setas*), secção mediossagital da cabeça, ovino.
O tumor fechou a passagem nasal direita e as coanas. A localização (cornetos etmoidais) e o tipo de tumor (carcinoma) são típicos do "carcinoma enzoótico nasal" induzido por retrovírus.

(Cortesia de Dr. L.E. Craig, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Pólipos Nasais e Cistos Nasais Semelhantes a Neoplasmas

Massas exofíticas não neoplásicas que lembram neoplasmas são comumente encontradas em equinos e gatos, e em menor grau, em outras espécies. Em equinos, os pólipos tendem a se formar na região etmoidal, enquanto nos gatos os pólipos são encontrados mais frequentemente na nasofaringe e nas tubas eustaquianas. A patogênese desses crescimentos benignos é incerta, embora muitos casos ocorram após rinite ou sinusite crônicas. Macroscopicamente, os pólipos aparecem como nódulos pedunculados firmes de vários tamanhos que se projetam da mucosa nasal para o interior da cavidade nasal; a superfície pode ser lisa, ulcerada, secundariamente infectada e hemorrágica. Os pólipos são caracterizados microscopicamente por um núcleo de estroma bem vascularizado que contém células inflamatórias, e são recobertos por epitélio pseudoestratificado ou escamoso.

Cistos dos seios nasais e paranasais são comuns em equinos e de grande importância médica porque clinicamente imitam neoplasmas ou infecções. Embora não sejam considerados um crescimento neoplásico, os cistos são expansivos e causam deformação ou destruição do osso circundante. Esses cistos são tipicamente compostos por cápsula epitelial preenchida com um líquido amarelo ou hemorrágico, e não recidivam após remoção cirúrgica. Os hematomas etmoidais também lembram tumores nasais em equinos.

Faringe, bolsas guturais, laringe e traqueia

Padrões de Lesão e Resposta do Hospedeiro

A mucosa laríngea é formada por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado com células caliciformes (cobertura mucociliar) e por epitélio escamoso, enquanto a traqueia é revestida exclusivamente por epitélio colunar ciliado. O padrão de lesão e a resposta do hospedeiro na laringe e na traqueia são semelhantes aos da mucosa nasal (ver a seção Mecanismos de Defesa do Sistema Condutor). A mucosa faríngea, composta por epitélio escamoso, apresenta padrões de necrose e inflamação semelhantes aos da mucosa oral (Cap. 7).

Anomalias

Anomalias congênitas dessa região são raras em todas as espécies. Dependendo de sua localização e severidade, podem ser incompatíveis com a vida pós-natal, causar pouco ou nenhum problema, interferir com a qualidade de vida ou manifestar-se mais tardiamente na vida do animal. Quando ocorrem sinais clínicos de distúrbio respiratório, como estridor, tosse, dispneia ou engasgo, eles são geralmente agravados por excitação, calor, estresse ou exercício.

Síndrome das Vias Aéreas dos Braquicéfalos

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Epiglote Hipoplásica, Aprisionamento da Epiglote e Deslocamento Dorsal do Palato Mole

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Cistos Subepiglóticos e Faringianos

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Agenesia e Hipoplasia da Traqueia

A hipoplasia traqueal ocorre mais frequentemente no buldogue inglês e terrier de Boston; o lúmen traqueal está diminuído em diâmetro por toda a extensão do órgão.

Colapso e Estenose da Traqueia

O colapso traqueal com redução da patência traqueal ocorre em raças toy, miniatura e braquicefálicas de cães, nas quais a condição é também chamada de *colapso traqueobrônquico* ou *colapso da via aérea central.* O defeito também ocorre em equinos, bovinos e caprinos. Ao exame macroscópico, endoscópico ou radiográfico, observa-se o achatamento dorsoventral da traqueia com dilatação concomitante da membrana traqueal dorsal, que pode depois prolapsar ventralmente para o lúmen (Fig. 9-25). Mais comumente, o defeito se estende por todo o comprimento da traqueia e raramente afeta apenas a porção cervical. Os segmentos afetados com luz reduzida contêm espuma e são recobertos por membrana diftérica. Em equinos, a chamada traqueia em bainha é caracterizada por achatamento lateral, de modo que o lúmen traqueal é reduzido a uma fenda vertical estreita.

Fig. 9-25 Colapso traqueal, traqueia, pônei.

Amostra esquerda, A superfície dorsal da traqueia está achatada dorsoventralmente, as extremidades dorsais dos anéis traqueais em forma de C estão amplamente separadas e o ligamento dorsal entre as duas extremidades é alongado e adelgaçado. *Amostra direita* (secção transversal). As extremidades dos anéis traqueais estão separadas extensamente e a parede dorsal da traqueia é formada pelo ligamento dorsal alongado e adelgaçado.

(Cortesia de Dr. C.S. Patton, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

O colapso traqueal segmentar causando estenose tem sido associado com anormalidades congênitas e adquiridas. Em casos graves, glicoproteínas cartilaginosas anormais e perda de elasticidade dos anéis traqueais causam o colapso da traqueia. Em alguns outros casos, existe lesão traqueal adquirida após trauma, compressão causada por massas extraluminais, inflamação peritraqueal e

traqueotomia malsucedida ou técnicas imperfeitas de aspiração transtraqueais.

Outras anomalias traqueais incluem fístula traqueoesofágica, que é mais comumente encontrada em humanos, e esporadicamente em cães e bovinos. As fístulas congênitas podem ocorrer em qualquer lugar dos segmentos cervicais ou torácicos da traqueia. A fístula traqueoesofágica adquirida pode ser uma complicação de intubação inadequada, traqueotomia ou corpo estranho no esôfago.

Distúrbios Degenerativos

Hemiplegia da Laringe

A hemiplegia da laringe (paralisia), eventualmente denominada *ronqueira* nos cavalos, consiste em uma doença comum mas obscura caracterizada pela atrofia dos músculos cricoaritenoideos dorsal e lateral (abdutor e adutor da cartilagem aritenoide), particularmente do lado esquerdo. A atrofia muscular é mais comumente causada por desnervação primária (neuropatia recorrente da laringe) de causa desconhecida (axonopatia idiopática) e, em uma extensão menor, dano nervoso secundário (ver seção Atrofia por Desnervação nos Caps. 14 e 15). A hemiplegia idiopática da laringe consiste em uma doença axonal incurável (axonopatia) do nervo laríngeo cranial que afeta principalmente cavalos grandes. A hemiplegia secundária da laringe é rara, ocorrendo após o nervo sofrer dano causado por outros processos patológicos, tais como compressão ou inflamação do nervo recorrente esquerdo da laringe. Os linfonodos retrofaríngeos médios estão localizados imediatamente ventrais à base das bolsas guturais. Como resultado desse relacionamento anatômico próximo, intumescimento ou inflamação das bolsas guturais e dos linfonodos retrofaríngeos com frequência resulta em dano secundário ao nervo laríngeo. As causas comuns do dano secundário ao nervo (degeneração walleriana) incluem micose da bolsa gutural, abscessos retrofaríngeos, inflamação devida à injeção iatrogênica nos nervos, lesão no pescoço e neoplasmas metastáticos envolvendo linfonodos retrofaríngeos (p. ex., linfossarcoma).

Macroscopicamente, o músculo laríngeo afetado em cavalo com hemiplegia da laringe apresenta-se mais pálido e menor que o normal (atrofia muscular) (Fig. 9-26). Microscopicamente, as fibras musculares possuem lesões de atrofia por desnervação (Caps. 14 e 15). A atrofia dos músculos laríngeos também ocorre em cães como condição hereditária (husky siberiano e bouvier des Flandres), como neuropatia degenerativa em cães idosos, secundária ao trauma laríngeo em todas as espécies (p. ex., dano do enforcador) ou encefalopatia hepática em cavalos.

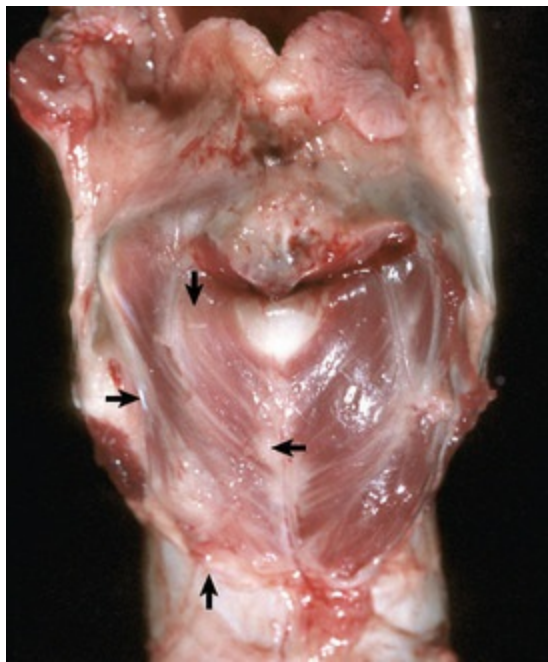



Fig. 9-26 Hemiplegia laríngea, laringe, superfície dorsal, cavalo com dois anos de idade. O músculo cricoaritenóideo dorsal esquerdo está pálido e atrófico (*setas*), enquanto o músculo cricoaritenóideo dorsal direito está normal.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Os sons inspiratórios anormais (ronqueira) durante exercícios em cavalos com hemiplegia da laringe são causados por paralisia dos músculos cricoaritenóideos dorsal e lateral esquerdos, causando dilatação incompleta da laringe, obstrução do fluxo de ar e vibração das cordas vocais.

Distúrbios Circulatórios

Hemorragias Laríngeas e Traqueais

Hemorragias nesses locais ocorrem como petéquias na mucosa e são mais comumente vistas em coagulopatias; inflamação; septicemia e sepse, particularmente em suínos com peste suína clássica (cólera suína); febre suína africana ou salmonelose; e cavalos com anemia infecciosa equina. Dispneia e asfixia acentuadas antes da morte podem causar congestão, equimoses e petéquias na mucosa laríngea e traqueal; essa lesão deve ser diferenciada da embebição hemoglobínica pós-morte em carcaças autolisadas (Cap. 1).

Edema da Laringe

O edema da laringe é uma característica comum da inflamação aguda, mas é de particular importância devido ao seu potencial de obstruir o orifício laríngeo por intumescimento da epiglote e cordas vocais, resultando em asfixia. O edema de laringe ocorre em suínos com doença do edema, em equinos com púrpura

hemorrágica, em bovinos com pneumonia intersticial aguda, em gatos com anafilaxia sistêmica e em todas as espécies como resultado de trauma, intubação endotraqueal imprópria, inalação de gases irritantes (p. ex., fumaça), inflamação local e reações alérgicas. Macroscopicamente, a mucosa da epiglote e das cordas vocais está espessada e tumefeita, frequentemente fazendo protrusão dorsalmente no orifício da epiglote e com aparência gelatinosa (Fig. 9-27).

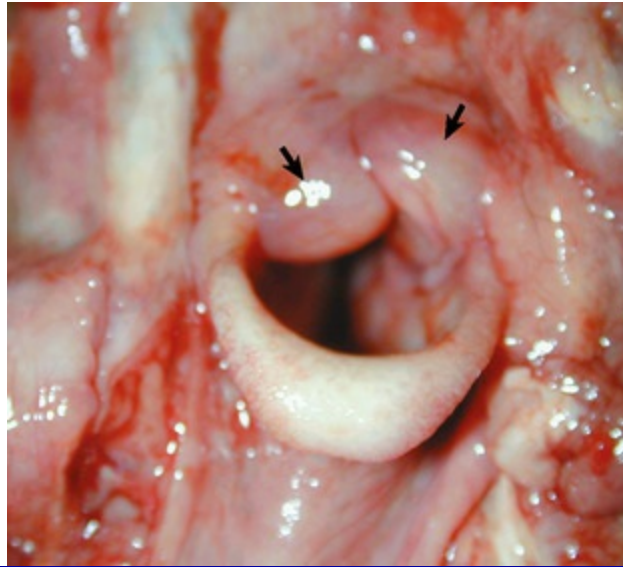



Fig. 9-27 Edema laríngeo, laringe, vaca adulta.

Note o espessamento edematoso da mucosa laríngea das cordas vocais (*setas*), que pode causar sofrimento respiratório devido à redução da luz laríngea (rima [fenda] glótica).

(Cortesia de Dr. J. Andrews, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Edema da Traqueia e Hemorragia

A síndrome do edema da traqueia e hemorragia em gado de corte, também conhecida como *síndrome do grasnido* ou *síndrome do edema traqueal do gado confinado*, é uma doença aguda pobremente documentada, de causa desconhecida, mais frequentemente vista durante os meses de verão. Edema grave e umas poucas hemorragias estão presentes na mucosa e submucosa da superfície dorsal da traqueia, se estendendo caudalmente da metade da área cervical até a sua bifurcação. Em uma secção de corte, a mucosa da traqueia está difusamente espessada e gelatinosa. Sinais clínicos incluem dispneia inspiratória, que pode progredir para respiração oral, decúbito e morte por asfixia em menos de 24 horas.

Inflamação

Faringite, Laringite e Traqueíte

Inflamações de faringe, laringe e traqueia são importantes devido ao seu potencial

para obstruir o fluxo de ar e levar à pneumonia por aspiração. A faringe é comumente afetada por doenças infecciosas dos tratos respiratório e gastrointestinal superiores, e a traqueia pode estar envolvida por extensão a partir dos pulmões e da laringe.

Corpos estranhos intraluminais na faringe, como bolos de medicamentos, maçãs ou batatas, podem se deslocar e obstruir a laringe e a traqueia. Também a obstrução faríngea pode ser causada por massas nos tecidos circundantes, como neoplasmas da glândula tireoide, timo e glândulas paratireoides.

Perfuração da Faringe

Várias agressões não específicas podem causar lesões e sinais clínicos. O trauma pode ter a forma de feridas de penetração em qualquer espécie: perfuração da parede posterodorsal da faringe pelo uso impróprio de pistolas de dosificação em bovinos, suínos e ovinos; lesões de sufocação produzidas por coleiras em cães e gatos; e feridas dilacerantes por mordidas. Os resultados do trauma podem ser mínimos (edema local e inflamação) ou tão sérios como a obstrução luminal completa pelo exsudato. Corpos estranhos podem estar presos em qualquer lugar na região faríngea; a localização e o tamanho determinam a ocorrência de disfagia, regurgitação, dispneia ou asfixia. Os suínos têm estrutura singular, conhecida como *divertículo faríngeo* (4 cm de comprimento em suínos adultos), que está localizada na parede faríngea anterior e dorsal à entrada esofágica. É importante porque as praganas da cevada podem se alojar no divertículo, causando tumefação inflamatória que afeta a deglutição. A parede diverticular pode ser perfurada por espículas vegetais ou seringas dosificadoras, resultando em exsudato que pode se estender pelos planos teciduais entre os músculos do pescoço e mesmo no mediastino. A faringe do cão pode igualmente ser danificada pelo traumatismo produzido por ossos de galinha, palitos e agulhas, tendo como resultado a formação de abscesso faríngeo.

Hiperplasia Linfoide Equina da Faringe

A hiperplasia linfoide equina da faringe, ou faringite com hiperplasia folicular linfoide, é uma causa comum da obstrução parcial das vias aéreas superiores em cavalos, particularmente em cavalos de corrida de 2-3 anos. A hiperplasia linfoide também é vista em equinos saudáveis como parte da resposta à faringite crônica suave, que, em muitos casos, tende a regredir com a idade em animais mais velhos. A causa é indeterminada, mas infecção bacteriana crônica combinada com fatores ambientais pode causar estimulação antigênica excessiva e hiperplasia linfoide. As lesões macroscópicas visíveis através de endoscopia ou na necropsia consistem em focos brancos de tamanhos variados (1-5 mm), situados nas paredes dorsolaterais da

faringe e se estendem até as aberturas das bolsas guturais e o palato mole. Em casos graves, as lesões podem ocorrer como pólipos faríngeos. Microscopicamente, as lesões consistem em grandes agregados de linfócitos e plasmócitos na mucosa da faringe. Os sinais clínicos consistem em inspiração e/ou expiração estertorosa.

Inflamação das Bolsas Guturais

As bolsas guturais dos cavalos são grandes divertículos (300-500 mL) da porção ventral das tubas eustaquianas auditivas. Esses divertículos são, portanto, expostos aos mesmos patógenos que a faringe e têm problemas de drenagem semelhantes aos dos seios. Embora seja provável que vários patógenos, incluindo vírus, possam infectá-las, os patógenos mais comuns são os fungos, que causam a micose e o empiema da bolsa gutural em cavalos. Devido à proximidade anatômica estreita entre as bolsas guturais e as artérias carótidas internas, nervos cranianos (VII, IX, X, XI e XII) e articulação atlantoccipital, a doença desses divertículos pode envolver essas estruturas e causar uma variedade de sinais clínicos em equinos.

A micose da bolsa gutural ocorre primariamente em cavalos estabulados, sendo causada por *Aspergillus fumigatus* e outras espécies de *Aspergillus*. A infecção é geralmente unilateral e presumivelmente começa com a inalação de esporos de feno mofado. Macroscopicamente, as superfícies da mucosa das paredes dorsal e lateral da bolsa gutural são primeiramente revestidas por placas focais, arredondadas e ressaltadas de exsudato diftérico (fibrinonecrótico), que, com o tempo, se tornam confluentes, desenvolvendo uma grande massa fibrinonecrótica (Fig. 9-28). Microscopicamente, as lesões consistem em inflamação necrótica grave da mucosa e submucosa com vasculite disseminada e hifas fúngicas intralesionais. A necrose da parede das bolsas guturais pode se espalhar na parede da artéria carótida interna adjacente, causando hemorragia no lúmen da bolsa gutural e epistaxe recorrente. A invasão da artéria carótida interna causa arterite, que pode igualmente conduzir à formação de aneurisma e sangramento fatal nas bolsas guturais. Em outros casos, os fungos podem ser angioinvasivos, levando à liberação de êmbolos micóticos na artéria carótida interna, geralmente resultando em infartos cerebrais múltiplos. A disfagia, outro sinal clínico observado na micose da bolsa gutural, está associada com danos aos ramos faríngeos dos nervos vago e glossofaríngeo, que se encontram no aspecto ventral das bolsas. A síndrome de Horner resulta de danos ao gânglio cervical cranial e às fibras simpáticas situadas no aspecto posterodorsal das bolsas. Finalmente, a paralisia laríngea equina (hemiplegia) pode resultar de danos aos nervos laríngeos como descritos previamente na seção Hemiplegia Laríngea (Paralisia).

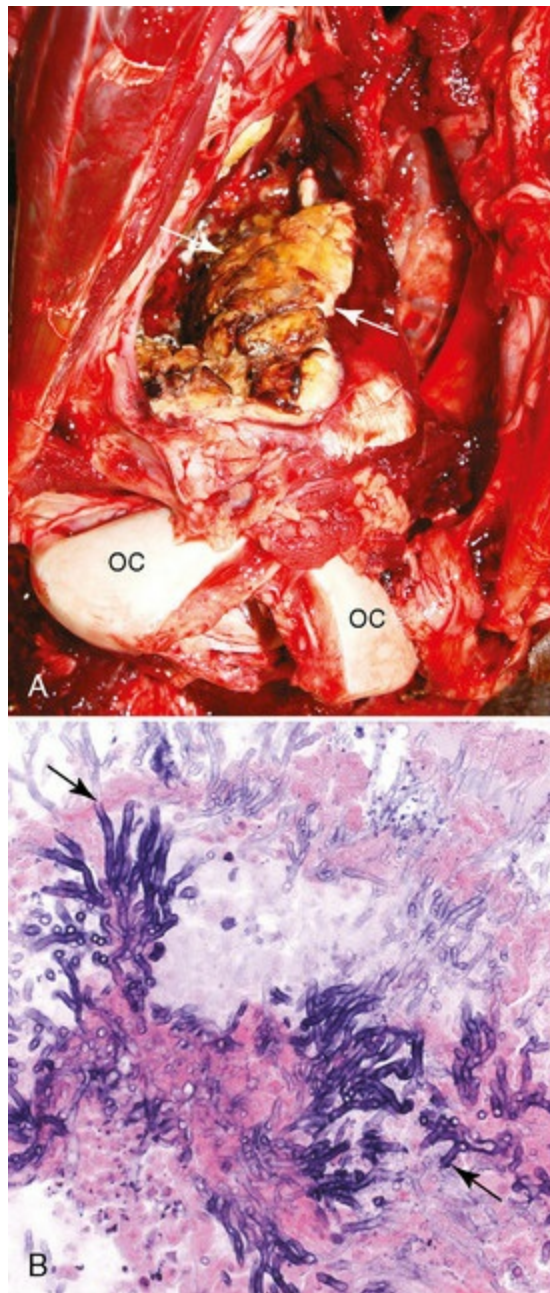



Fig. 9-28 Micose da bolsa gutural, visão ventral da cabeça, cavalo.

A, Observar a grande massa preenchendo a bolsa gutural direita (*setas*). Ela está firmemente aderida à parede, sendo composta de exsudato fibrinonecrótico e rodeada de sangue coagulado. *OC*, côndilos occipitais. **B,** Hifas fúngicas (*setas*) estão misturadas ao exsudato necrótico. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

O empiema das bolsas guturais é uma sequela da inflamação supurativa das cavidades nasais, mais comumente após infecção por *Streptococcus equi* (garrotilho). Em casos graves, a bolsa gutural inteira pode ser preenchida com exsudato purulento (Fig. 9-29). As sequelas são similares às da micose da bolsa gutural, exceto que não há erosão da artéria carótida interna. É caracterizada clinicamente por corrimento nasal, linfonodos retrofaríngeos aumentados, tumefação dolorosa da região da parótida, disfagia e distúrbios respiratórios.

Fig. 9-29 Empiema da bolsa gutural, bolsa gutural, cavalo.

A, Observar a porção direita do pescoço inchada (*circundada em amarelo*) nesse cavalo com empiema da bolsa gutural. **B,** A bolsa gutural está preenchida com massas de exsudato purulento dessecado (*seta*).

*(**A,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

O timpanismo da bolsa gutural se desenvolve esporadicamente em cavalos jovens, quando ocorre acúmulo excessivo de ar na bolsa oriundo do efeito de válvula de via única causado por inflamação ou má formação da trompa eustaquiana. Geralmente é unilateral, caracterizado por intumescimento não doloroso da região da parótida.

Laringite Necrótica

A laringite necrótica (difteria de bezerros, necrobacilose da laringe) é uma doença comum do gado confinado e do gado afetado por outras doenças, com deficiências nutricionais ou mantidos em condições sanitárias impróprias. Também ocorre esporadicamente em ovinos e suínos. A laringite necrótica, causada pelo *Fusobacterium necrophorum*, é parte da síndrome denominada *necrobacilose laríngea,* que pode incluir lesões na língua, bochechas, palato e faringe. O *Fusobacterium*

necrophorum é um patógeno oportunista que produz diversas exotoxinas e endotoxinas após ter acesso através de lesões virais, como IBR e estomatite vesicular em bovinos ou após lesão traumática produzida por alimento ou pelo uso descuidado de espéculos ou pistolas dosificadoras.

As lesões macroscópicas, independentemente de estarem localizadas na boca ou na laringe (mais comumente na mucosa que recobre as cartilagens laríngeas), consistem em exsudato fibrinonecrótico bem demarcado, seco, amarelo-cinzento, crostoso espesso (Fig. 9-30), que, nas fases iniciais, é rodeado por uma zona de hiperemia ativa. Ocorre ulceração profunda e, se a lesão não for fatal, haverá cura por tecido de granulação. Microscopicamente, os focos necróticos são cercados inicialmente por bordas hiperêmicas, seguidas por uma faixa de leucócitos e, finalmente, as úlceras saram por tecido de granulação e colágeno (fibrose). As lesões podem se estender profundamente no tecido submucoso. Numerosas bactérias estão evidentes na borda de avanço.

Fig. 9-30 Laringite necrótica, difteria dos bezerros (*Fusobacterium necrophorum*), laringe, bezerro. Placas de exsudato fibrinopurulento estão presentes na mucosa das cartilagens aritenoides (*setas*). Partes do exsudato podem ser aspiradas aos pulmões, causando broncopneumonia.

(Cortesia de Ontario Veterinary College.)

Existem sequelas numerosas e importantes da difteria em bezerros; a mais séria é a morte causada por toxemia severa ou por fusobacteriemia fulminante. Às vezes, o exsudato pode ser suficientemente abundante para causar asfixia por obstrução da laringe ou ser aspirado e causar broncopneumonia. Os sinais clínicos da laringite necrótica são febre, anorexia, depressão, halitose, tosse úmida e dolorosa, disfagia, dispneia inspiratória e falha ventilatória devida à fadiga dos músculos respiratórios (diafragma e intercostais).

Úlceras Laríngeas de Contato

Lesões ulceradas na laringe são encontradas geralmente em gado confinado. Macroscopicamente, a mucosa laríngea revela úlceras circulares (até 1 cm de diâmetro), que podem ser unilaterais ou bilaterais e, às vezes, suficientemente profundas para expor as cartilagens aritenoides subjacentes. A causa não foi estabelecida, mas agentes etiológicos como vírus, bactérias e traumas têm sido sugeridos junto com um aumento na frequência e velocidade de fechamento da laringe (deglutição e vocalização excessivas) quando o gado está exposto ao estresse de feiras e confinamento, como poeira, patógenos e interrupção da alimentação. As úlceras de contato predispõem o bezerro à difteria (*Fusobacterium necrophorum*) e aos papilomas laríngeos. A ulceração da mucosa e a necrose das cartilagens laríngeas têm sido também descritas em bezerros, ovinos e equinos sob a denominação de *condrite da laringe*. Os abscessos laríngeos que envolvem a mucosa e a cartilagem subjacente ocorrem como um problema de rebanho em bezerros e ovinos, causado presumivelmente por infecção secundária por *Arcanobacterium pyogenes* (*Actinomyces pyogenes*; *Corynebacterium pyogenes*).

Traqueíte

Os tipos de lesão e as respostas inflamatórias do hospedeiro na traqueia são essencialmente os mesmos descritos para a mucosa nasal. Embora a mucosa traqueal seja propensa a lesões aerógenas e necrose, ela tem notável capacidade para o reparo. As causas mais comuns de traqueíte são as infecções virais, como a que causa a IBR (Fig. 9-18), rinopneumonite viral equina (RVE), cinomose e rinotraqueíte felina. As lesões virais são geralmente suaves e transitórias, mas tornam-se frequentemente complicadas com infecções bacterianas secundárias. Nos estágios iniciais, a mucosa apresenta-se consideravelmente hiperêmica e pode exibir focos de necrose. Em casos mais severos, a mucosa afetada se destaca da membrana basal subjacente causando ulceração traqueal extensa.

A traqueíte química é comumente vista após aspiração (Fig. 9-31). Também a inalação de emanações durante incêndios em celeiros pode causar lesão extensa e necrose da mucosa traqueal. Em casos forenses, a presença de pigmento de carbono na superfície mucosa da traqueia, dos brônquios e dos bronquíolos indica que o animal queimado estava vivo durante o incêndio.

Fig. 9-31 Traqueíte fibrinopurulenta, gato.

Observar a placa uniforme de exsudato fibrinopurulento cobrindo a mucosa traqueal inteira. Esse gato também apresentou broncopneumonia supurativa, e *Pasteurella multocida* foi isolada da traqueia e pulmão.

(Cortesia de Dr. L. Miller e do Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

De acordo com o exsudato, a traqueíte em todas as espécies animais é classificada como catarral, purulenta, fibrinosa ou granulomatosa. Traqueíte polipoide crônica ocorre em cães e gatos, provavelmente secundária a infecção crônica.

Traqueobronquite Infecciosa Canina

A traqueobronquite infecciosa canina (tosse dos canis) consiste em uma infecção altamente contagiosa, caracterizada clinicamente por aparecimento agudo de tosse marcadamente agravada pelo exercício. Essa expressão é não específica, como o "resfriado" em humanos ou doença respiratória bovina (BRD) no gado. A infecção ocorre geralmente em consequência da mistura de cães de diferentes origens, como ocorre em canis comerciais, em abrigos para animais e em clínicas veterinárias. Entre ataques de tosse, a maioria dos animais parece normal, embora alguns tenham rinite, faringite, tonsilite ou conjuntivite; alguns com pneumonia secundária tornam-se bastante doentes.

A causa da traqueobronquite infecciosa canina é complexa, e muitos patógenos e fatores ambientais foram incriminados. *Bordetella bronchiseptica,* o adenovírus canino 2 (CAV-2) e o vírus da parainfluenza canina 2 (CPIV-2) são os mais comumente implicados. A severidade da doença está aumentada quando há mais de um agente

envolvido ou condições ambientais extremas (p. ex., ventilação inadequada). Por exemplo, cães assintomáticos infectados com *Bordetella bronchiseptica* são afetados mais gravemente pela superinfecção com CAV-2 do que os cães que não são portadores da bactéria. Outros agentes ocasionalmente isolados mas com menos significado incluem CAV-1 (vírus da hepatite infecciosa canina), reovírus tipo l, herpesvírus canino, coronavírus respiratório canino (CRoV) e espécies de *Mycoplasma*.

Dependendo dos agentes envolvidos, lesões macro e microscópicas estão completamente ausentes ou variam de traqueobronquite catarral a mucopurulenta, com aumento das tonsilas e dos linfonodos retrofaríngeos e traqueobrônquicos. Em cães com infecção por *Bordetella bronchiseptica*, as lesões são rinite e traqueobronquite supurativa ou mucopurulenta e bronquiolite supurativa. Em contraste, quando as lesões são puramente virais, as alterações microscópicas são a necrose focal do epitélio traqueobrônquico. As sequelas podem incluir disseminação proximal ou distal no trato respiratório, esta última indutora, às vezes, de bronquite crônica e broncopneumonia.

Doenças Parasitárias da Laringee da Traqueia

Infecções parasitárias da laringe e da traqueia podem ter consequências obstrutivas drásticas, mas cargas parasitárias suficientemente grandes para causar tais efeitos não são comumente vistas na prática veterinária.

Besnoitiose (Besnoitia Bennetti; Besnoitia Besnoiti)

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Mammomonogamus (Syngamus) Laryngeus

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Oslerus (Filaroides) Osleri

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Neoplasmas de Bolsas Guturais, Laringe e Traqueia

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em

www.elsevier.com.br/vetconsult.

Pulmões

Diferenças entre as Espécies

Cada pulmão é subdividido em número variável de lobos pulmonares. No passado, eles foram definidos por fissuras anatômicas. Entretanto, na anatomia atual, os lobos são definidos pela ramificação da árvore bronquial. Seguindo esse critério, o pulmão esquerdo de todas as espécies domésticas é composto por lobos cranial e caudal, enquanto o pulmão direito, dependendo da espécie, é composto por lobos cranial, intermediário (ausente no equino), caudal e acessório. Cada lobo pulmonar é subdividido por tecido conjuntivo em lóbulos pulmonares, que em algumas espécies (bovinos e suínos) são bastante proeminentes e em outras são muito menos conspícuos. Do ponto de vista prático, a identificação dos pulmões entre as diferentes espécies poderia ser conseguida observando cuidadosamente o grau de lobação (fissuras externas) e o grau de lobulação (tecido conjuntivo entre os lóbulos). Bovinos e suínos têm os pulmões com lobos e lóbulos bem definidos; os ovinos e caprinos têm os pulmões bem lobados mas pobremente lobulados; os equinos têm os pulmões com lobos e lóbulos mal definidos, lembrando os pulmões humanos; finalmente, cães e gatos têm os pulmões bem lobados, mas não bem lobulados. O grau de lobulação determina o grau de movimento de ar entre os lóbulos. Em suínos e bovinos, o movimento de ar entre os lóbulos é praticamente ausente devido à espessa parede de tecido conjuntivo do septo interlobular que separa os lóbulos individuais. Esse movimento de ar entre os lóbulos e entre os alvéolos adjacentes (poros de Kohn) constitui a chamada ventilação colateral. Essa ventilação colateral é pobre em bovinos e suínos, e boa em cães. As implicações funcionais da ventilação colateral são discutidas na seção Enfisema Pulmonar.

Os pulmões possuem uma rede interconectada de estroma que sustenta os vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, bronquíolos e alvéolos. Por propósito de simplicidade, o interstício pulmonar pode ser dividido anatomicamente em três compartimentos contíguos: (1) interstício broncovascular, onde estão situados os brônquios principais e os vasos pulmonares; (2) interstício interlobular, que separa os lóbulos pulmonares e sustenta vasos sanguíneos pequenos e vasos linfáticos; e (3) o interstício alveolar, que sustenta as paredes alveolares que contêm capilares pulmonares e células epiteliais alveolares (sem vasos linfáticos) (ver a discussão da barreira hematoaérea na seção Alvéolos). As alterações pulmonares, como o edema e o enfisema, podem afetar um ou mais desses compartimentos intersticiais.

Anomalias Congênitas

As anomalias congênitas dos pulmões são raras em todas as espécies, mas são mais comumente relatadas em bovinos e ovinos. Compatibilidade com a vida depende, grandemente, do tipo de estruturas envolvidas e da proporção de tecido funcional presente no nascimento. Pulmões acessórios são uma das anomalias mais comuns e consistem em massas lobuladas distintas de tecido pulmonar incompletamente diferenciado, presentes no tórax, cavidade abdominal ou tecido subcutâneo de qualquer lugar do tronco. Grandes pulmões acessórios podem causar distocia. A discinesia ciliar (síndrome dos cílios imóveis; síndrome de Kartagener) é caracterizada pelo movimento ciliar defeituoso, que resulta em limpeza mucociliar reduzida devido a um defeito nos microtúbulos de todas as células ciliadas e, mais importante ainda, no epitélio respiratório ciliado e nos espermatozoides. A discinesia ciliar primária, frequentemente associada com o *situs inversus*, foi relatada em cães, que, como resultado, usualmente apresentam rinossinusite recorrente crônica, pneumonia e infertilidade. A agenesia pulmonar, a hipoplasia pulmonar, a lobulação anormal, o enfisema congênito, o hamartoma pulmonar e a bronquiectasia congênita são ocasionalmente vistos em animais domésticos. A melanose congênita é um achado incidental comum em suínos e ruminantes, e usualmente vista no abate (Fig. 9-32). É caracterizada por manchas negras, frequentemente de poucos centímetros de diâmetro, em vários órgãos, principalmente nos pulmões, meninges, íntima da aorta e carúnculas do útero. A melanose não tem nenhum significado clínico, e a textura dos pulmões pigmentados permanece inalterada.

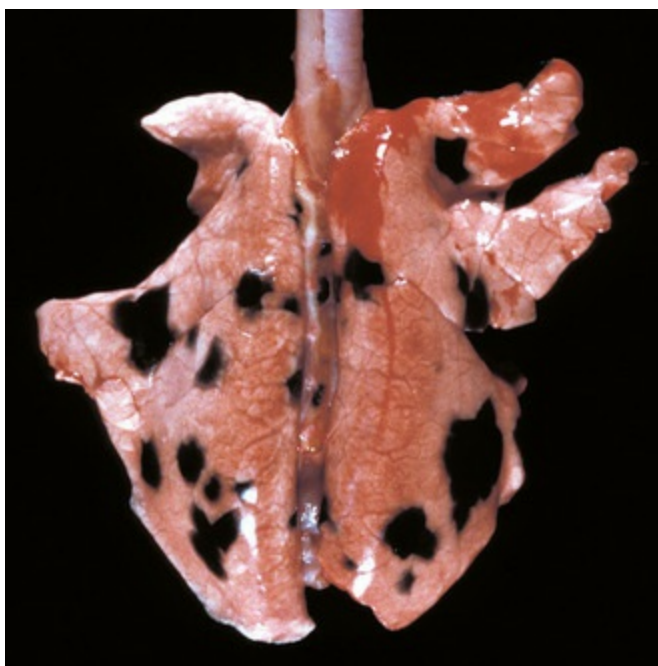



Fig. 9-32 Melanose pulmonar, pulmões, porco.

Note as áreas pretas (pigmento melanina) da superfície pleural. Essa pigmentação se estende pelos

pulmões e é uma constatação acidental que não tem nenhuma significância clínica ou patológica. É mais comum em raças *black-face* (cara preta) de animais, especialmente ovelhas.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Distúrbios Metabólicos

Calcificação Pulmonar ("Calcinose")

A calcificação pulmonar ocorre em alguns estados hipercalcêmicos, geralmente secundários à hipervitaminose D ou ingestão de plantas tóxicas (hipercalcêmicas), tais como o *Solanum malacoxylon* (doença depauperante de Manchester), que contêm análogos da vitamina D. É também sequela comum da uremia e hiperadrenocorticismo em cães e necrose pulmonar (calcificação distrófica) na maioria das espécies. Os pulmões calcificados podem não colapsar quando a cavidade torácica for aberta e têm textura "arenosa" característica (Fig. 9-33). Microscopicamente, as lesões variam da calcificação das membranas basais alveolares (Fig. 9-33) à ossificação heterotópica dos pulmões. Na maioria dos casos, a calcificação pulmonar em si apresenta pouco significado clínico, embora sua causa (p. ex., uremia ou intoxicação por vitamina D) possa ser muito importante.

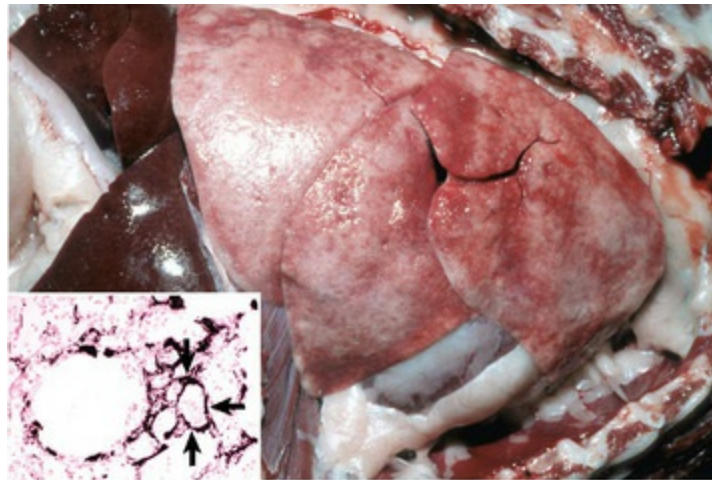



Fig. 9-33 Pneumopatia urêmica da insuficiência renal crônica, pulmão, cão com quatro anos de idade.

Os pulmões não colapsaram quando o tórax foi aberto devido à mineralização extensa das paredes alveolares. *Detalhe,* Calcificação de septos alveolares. Observar os depósitos lineares de mineral nos septos alveolares (*setas*). Coloração de von Kossa com contracoloração vermelho rápido nuclear.

(Figura e detalhe, cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Anormalidades da Inflação Pulmonar

Para que ocorra a troca gasosa, deve estar presente um equilíbrio entre o quociente de volume de ar e sangue capilar (quociente ventilação/perfusão), e o ar e o sangue

capilar devem estar em estreito contato através da parede alveolar. Um desajuste da ventilação-perfusão ocorre se o tecido pulmonar estiver colapsado (atelectasia) ou superinflado (hiperinflação e enfisema).

Atelectasia (Congênita e Adquirida)

O termo *atelectasia* significa distensão incompleta dos alvéolos e é usado para descrever os pulmões que não expandiram com o ar no momento do nascimento (atelectasia congênita) ou dos pulmões que colapsaram após a inflação ter ocorrido (atelectasia adquirida ou colapso alveolar) (Figs. 9-34 e 9-35).

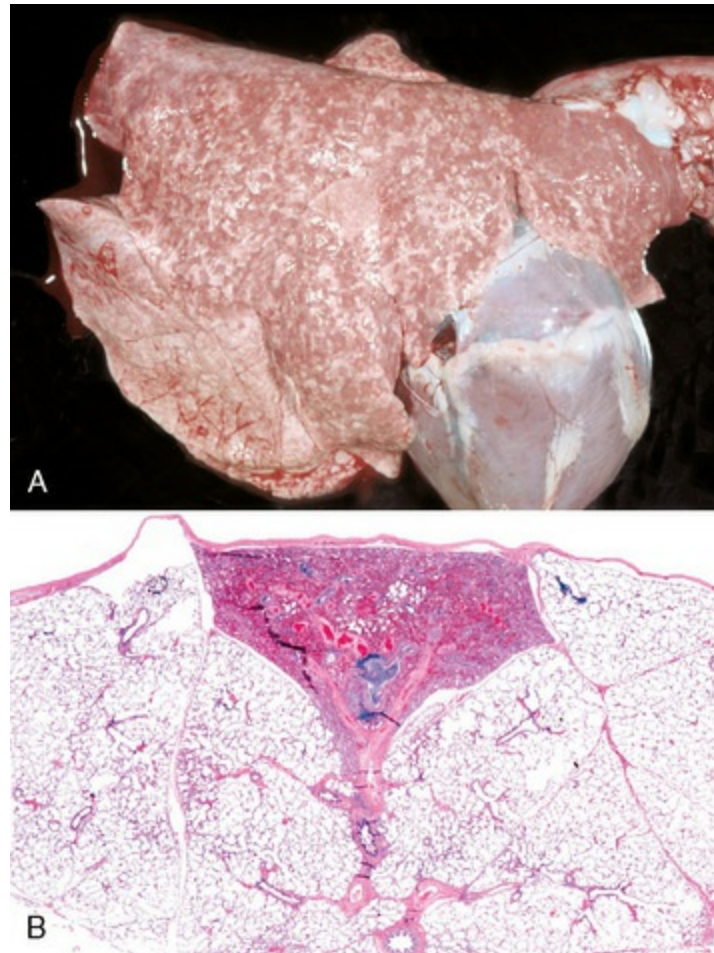



Fig. 9-34 Atelectasia pulmonar.

A, Atelectasia neonatal multifocal, pulmão, bezerro com um dia de vida. Note o padrão mosaico proeminente dos lóbulos normalmente inflados (*claro*) e atelectásicos, não inflados (*escuro*). A atelectasia neonatal é causada pela aspiração de líquido amniótico, mecônio e células epiteliais escamosas, causando obstrução dos pequenos brônquios e bronquíolos no momento do nascimento. Todos os lobos pulmonares estão envolvidos. Embora a atelectasia lobular focal seja geralmente vista nos neonatos, essa lesão sugere que o feto estava acidótico e aspirou líquido amniótico. **B,** Atelectasia de lóbulo pulmonar superficial em uma vaca. Observar a ausência de ar nos alvéolos desse lóbulo, que resultou em colapso, dessa forma causando a coloração bege-escura exibida em **A.** Coloração H&E.

*(**A,** de López A, Bildfell R: Vet Pathol 29:104-111, 1992. **B,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

A B C

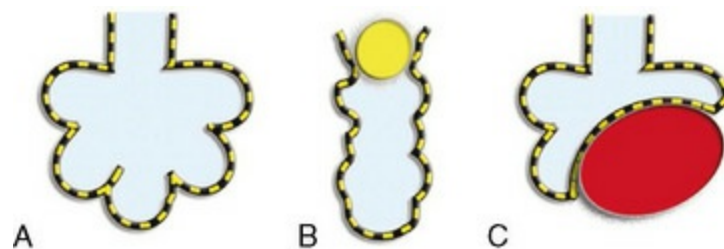



Fig. 9-35 Representação esquemática dos tipos de atelectasia.

A, Distensão alveolar normal. **B,** Atelectasia obstrutiva; obstrução das vias aéreas (isto é, exsudato ou parasita) afetando o fluxo de ar e causando o colapso alveolar. **C,** Atelectasia compressiva; massa (isto é, abscesso ou tumor) comprimindo o parênquima pulmonar e causando o colapso alveolar.

(Redesenhada de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Durante a vida fetal, os pulmões não estão inteiramente distendidos, não contêm ar e estão parcialmente preenchidos com um líquido produzido localmente, conhecido como líquido do pulmão fetal. Não é surpreendente que os pulmões de fetos abortados e natimortos afundem quando colocados em água, enquanto os dos animais que respiraram flutuam. No momento do nascimento, o líquido do pulmão fetal é rapidamente reabsorvido e substituído pelo ar inspirado, resultando na distensão normal dos alvéolos. A atelectasia congênita ocorre nos neonatos que não inflaram seus pulmões após as primeiras inspirações de ar; ela é causada pela obstrução das vias aéreas, frequentemente em consequência da aspiração de líquido amniótico e mecônio (descritos na seção Síndrome de Aspiração de Mecônio) (Fig. 9-34). A atelectasia congênita também se desenvolve quando os alvéolos não podem permanecer distendidos depois da aeração inicial devido à alteração na qualidade e na quantidade de surfactante pulmonar produzido por pneumócitos tipo II e células de Clara. Esse tipo de atelectasia congênita é chamado, na neonatologia humana, de "síndrome da angústia respiratória infantil" ou "doença da membrana hialina" (IRDS) por causa das características clínicas e microscópicas da doença. Ocorre geralmente nos bebês prematuros ou nascidos de mãe diabética ou alcoólatra e é vista ocasionalmente nos animais, particularmente em potros e leitões. As dramáticas tentativas de potros e leitões afetados de respirar originaram o nome "latidores"; os potros sobreviventes podem ter danos encefálicos por hipóxia cerebral (Cap. 14) e são chamados de "errantes" devido a seu comportamento desorientado e perda do sentido normal de medo.

A atelectasia adquirida é muito mais comum e ocorre sob duas formas principais: compressiva e obstrutiva (Fig. 9-35). A atelectasia compressiva possui duas causas principais: massas que ocupam espaço na cavidade pleural, como abscessos e tumores, ou de pressões transferidas, como as causadas por timpanismo, hidrotórax, hemotórax, quilotórax e empiema (Fig. 9-36). Outra forma de atelectasia compressiva ocorre quando a pressão negativa da cavidade torácica é perdida devido a

pneumotórax. Essa forma geralmente ocorre como atelectasia maciça e é, portanto, chamada de colapso pulmonar.

Fig. 9-36 Atelectasia compressiva e hidrotórax, pulmões, cão.
O pulmão com atelectasia aparece como tecidos pulmonares deprimidos escuros (*setas*). Observar também grande volume de transudato na cavidade pleural ventral (*).

(Cortesia de Atlantic Veterinary College.)

A atelectasia obstrutiva (absorção) ocorre quando há uma redução no diâmetro das vias aéreas causada por edema e inflamação da mucosa ou quando o lúmen da via aérea está obstruído por tampões de muco, exsudato, material estranho aspirado ou vermes pulmonares (Fig. 9-35). Quando a obstrução é completa, o ar preso no pulmão é posteriormente reabsorvido. Ao contrário do tipo compressivo, a atelectasia obstrutiva tem frequentemente um padrão lobular em consequência do bloqueio da via aérea que supre esse lóbulo. Essa aparência lobular da atelectasia é mais comum nas espécies com ventilação colateral pobre, como bovinos e ovinos. A extensão e a localização da atelectasia obstrutiva dependem principalmente do tamanho da via aérea afetada (grande *versus* pequeno) e do grau de obstrução (parcial *versus* completo).

A atelectasia também ocorre quando grandes animais são mantidos deitados por períodos prolongados, como durante a anestesia (atelectasia hipostática). Os fatores que contribuem para a atelectasia hipostática são a combinação de desequilíbrio do sangue-ar, respiração superficial, obstrução das vias aéreas por muco e fluidos que não foram drenados dos bronquíolos e alvéolos, e da produção local inadequada de surfactante. A atelectasia pode ainda ser uma sequela da paralisia dos músculos respiratórios e do uso prolongado da ventilação mecânica ou anestesia geral durante cuidados intensivos.

Em geral, os pulmões atelectásicos estão deprimidos abaixo da superfície dos pulmões normalmente inflados. A cor é geralmente azul-escura e a textura é flácida ou firme; são firmes se há edema ou outros processos concomitantes, como pode ocorrer no “choque” pulmonar (ou SARA) (ver seção Edema Pulmonar). A distribuição e a extensão variam com o processo, sendo desigual (multifocal) na atelectasia congênita, lobular no tipo obstrutivo e de vários graus entre esses dois no tipo compressivo. Microscopicamente, os alvéolos estão colapsados ou semelhantes a fendas, e as paredes alveolares aparecem paralelas e aproximadas, dando proeminência ao tecido intersticial, mesmo sem inflamação superimposta.

Enfisema Pulmonar

O enfisema pulmonar, frequentemente referido simplesmente como *enfisema,* é uma doença primária extremamente importante em seres humanos, enquanto nos animais é sempre uma condição secundária resultante de uma variedade de lesões pulmonares. Na medicina humana, o enfisema é definido estritamente como aumento anormal permanente dos espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, acompanhado de destruição das paredes alveolares (enfisema alveolar). Essa definição separa o enfisema da simples distensão ou hiperinflação dos espaços aéreos, em que não há nenhuma destruição de paredes alveolares e pode ocorrer congenitamente (síndrome de Down) ou ser adquirido com a idade (envelhecimento do pulmão, às vezes chamado “enfisema senil”). A patogênese do enfisema em seres humanos é ainda controversa, mas o pensamento atual sugere de forma avassaladora que a destruição das paredes alveolares seja resultado de um desequilíbrio entre as proteases liberadas por fagócitos e as antiproteases produzidas no pulmão como um mecanismo de defesa (teoria da protease-antiprotease). O processo destrutivo é marcadamente acelerado por alguns fatores, como a fumaça de cigarro, a poluição ou defeitos na síntese das antiproteases em seres humanos, o que aumenta o recrutamento de macrófagos e leucócitos nos pulmões. Essa teoria originou-se quando se observou que os seres humanos com deficiência homozigótica de α_1-antitripsina eram notavelmente suscetíveis ao enfisema e que as proteases (elastase) inoculadas intratraquealmente nos pulmões de animais de laboratório produziam lesões similares às encontradas na doença. Mais de 90% dos problemas estão relacionados ao fumo de cigarro, e a obstrução de vias aéreas não é mais considerada como protagonista na patogênese do enfisema em seres humanos.

O enfisema primário não ocorre nos animais e, assim, nenhuma doença animal deve ser chamada simplesmente de enfisema. Nos animais, essa lesão é sempre secundária à obstrução da saída de ar ou significa agonia no abate. O enfisema pulmonar secundário ocorre frequentemente nos animais com broncopneumonia, nos

quais o exsudato que obstrui os brônquios e os bronquíolos causa um desequilíbrio no fluxo de ar onde o volume de entrada do ar excede o volume que sai do pulmão. Esse desequilíbrio no fluxo de ar é frequentemente promovido pelo chamado efeito valvular de sentido único causado pelo exsudato, que torna possível a entrada do ar no pulmão durante a inspiração mas previne o movimento do ar para fora do pulmão durante a expiração.

Dependendo da localização no pulmão, o enfisema pode ser classificado como alveolar ou intersticial. O enfisema alveolar caracterizado por distensão e ruptura das paredes alveolares, com formação de bolhas de ar de tamanhos variáveis no parênquima pulmonar, ocorre em todas as espécies. O enfisema intersticial ocorre principalmente em bovinos, presumivelmente devido aos amplos septos interlobulares e à falta de ventilação colateral nessa espécie, que não permite a movimentação livre do ar para os lóbulos pulmonares adjacentes. Em consequência, o ar acumulado penetra nas paredes alveolares e bronquiolares, e força sua entrada no tecido conjuntivo interlobular, causando marcada distensão dos septos interlobulares. Suspeita-se, também, que os movimentos respiratórios forçados predispõem ao enfisema intersticial quando o ar sob alta pressão invade o tecido conjuntivo frouxo dos septos interlobulares (Fig. 9-37). Às vezes, as bolhas de ar no enfisema alveolar ou intersticial tornam-se confluentes, formando grandes cavidades de ar (muitos centímetros de diâmetro); as bolhas de ar são denominadas *bolhas*; a lesão é então denominada *enfisema bolhoso*. Essa lesão não é um tipo específico de enfisema e não indica um processo patológico diferente, mas um acúmulo de ar um pouco maior em um foco. Nos casos mais graves, o ar move-se dos septos interlobulares para o tecido conjuntivo que envolve os brônquios e vasos principais (feixes broncovasculares), e a partir daí vaza para o mediastino, causando inicialmente o pneumomediastino, e, finalmente, sai através da entrada torácica para o tecido subcutâneo cervical e torácico, causando o enfisema subcutâneo.

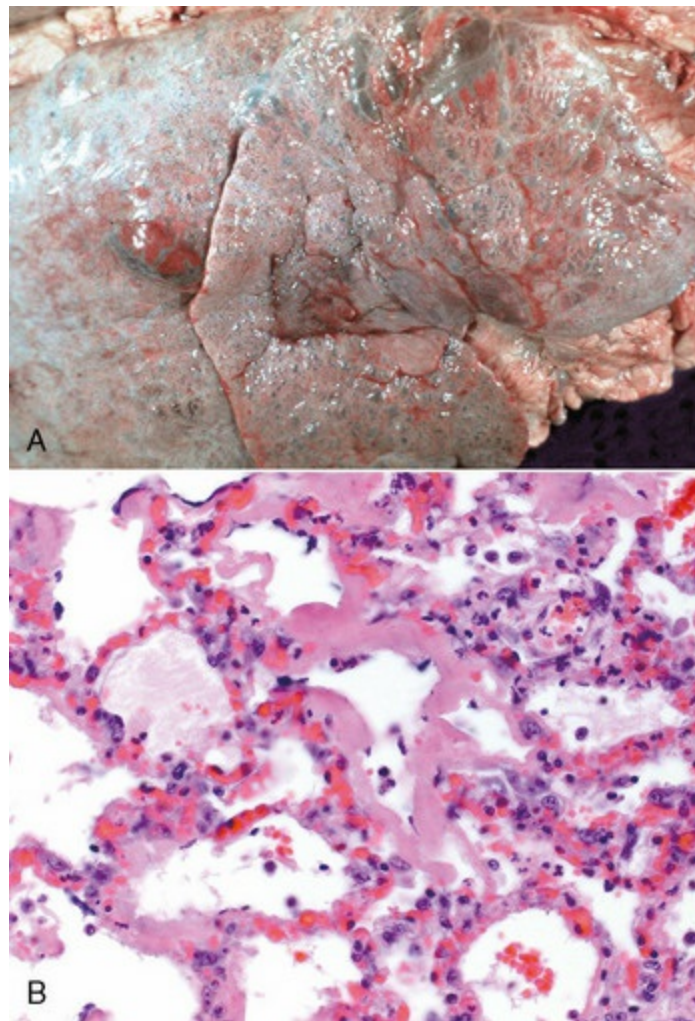



Fig. 9-37 Edema e enfisema pulmonar bovino (febre da rebrota), pulmão, vaca.

A, Enfisema, edema e pneumonia intersticial que envolve todos os lobos pulmonares. Note os tamanhos variáveis das bolhas de ar nos septos interlobulares e no parênquima pulmonar. A textura desses pulmões seria notavelmente crepitante como resultado da acumulação de ar no parênquima pulmonar. **B,** Observar as espessas membranas hialinas eosinofílicas que cobrem os alvéolos. Os alvéolos são dilatados e igualmente contêm algum líquido de edema, macrófagos pulmonares ocasionais e células alveolares necrosadas. Coloração H&E,

*(**A,** cortesia de Western College of Veterinary Medicine. **B,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

Deve ser notado que o enfisema alveolar discreto ou até moderado é difícil de julgar na necropsia e pela microscopia de luz, a menos que técnicas especiais sejam usadas para prevenir o colapso do pulmão quando o tórax for aberto. Essas técnicas incluem o tamponamento da traqueia ou a perfusão intratraqueal do fixador (formalina tamponada neutra 10%) antes que o tórax seja aberto para prevenir o colapso dos pulmões. Doenças importantes que causam enfisema pulmonar secundário nos animais incluem obstrução de vias aéreas pequenas (como a DPOC — doença pulmonar obstrutiva crônica) nos equinos, edema e enfisema pulmonar (febre da rebrota) em bovinos (Fig. 9-37) e exsudatos na broncopneumonia.

Distúrbios Circulatórios dos Pulmões

Os pulmões são órgãos extremamente bem vascularizados com circulação dupla fornecida por artérias pulmonares e brônquicas. Os distúrbios na circulação pulmonar têm um efeito notável na troca gasosa, que pode resultar em hipoxemia e acidose potencialmente letais. Além disso, os distúrbios circulatórios pulmonares podem ter impacto em outros órgãos, como coração e fígado. Por exemplo, distúrbios da circulação sanguínea pulmonar por causa de doença pulmonar crônica resultam em *cor pulmonale*, que é causado pela hipertensão pulmonar persistente seguida por dilatação cardíaca, insuficiência cardíaca direita, congestão passiva crônica do fígado (fígado de noz-moscada) e edema generalizado (anasarca).

Hiperemia e Congestão

Hiperemia é um processo ativo que faz parte da inflamação aguda, enquanto a congestão é um processo passivo resultante do decréscimo da drenagem do sangue venoso, como ocorre na insuficiência cardíaca congestiva (Fig. 9-38). Nos estágios agudos iniciais da pneumonia, os pulmões aparecem notavelmente vermelhos e, microscopicamente, os vasos sanguíneos e os capilares, ingurgitados com sangue da hiperemia. A congestão pulmonar é mais frequentemente causada por insuficiência cardíaca, que resulta na estagnação do sangue nos vasos pulmonares, com consequente edema e saída de eritrócitos para os espaços alveolares. Como qualquer outra partícula estranha, os eritrócitos nos espaços alveolares são rapidamente fagocitados (eritrofagocitose) por macrófagos alveolares pulmonares. Quando o extravasamento dos eritrócitos é acentuado, grande número de macrófagos com citoplasma marrom pode se acumular nos espaços broncoalveolares. O citoplasma marrom é o resultado da acumulação de quantidade considerável de hemossiderina; esses macrófagos preenchidos com pigmento de ferro (siderófagos) são referidos geralmente como *células da falha cardíaca* (Fig. 9-39). Os pulmões dos animais com insuficiência cardíaca crônica têm geralmente aparência vermelha desigual, com focos de cor marrom devidos ao acúmulo de hemossiderina. Em casos graves e persistentes de insuficiência cardíaca, os pulmões não colapsam devido ao edema e fibrose pulmonar. A congestão pulmonar terminal (aguda) é vista, frequentemente, em animais que sofreram eutanásia com barbitúricos e não deve ser confundida com lesão anterior à morte.

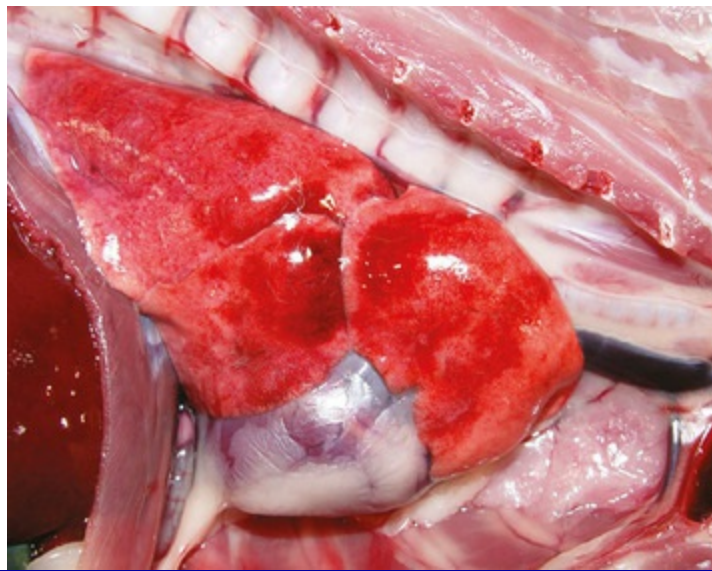



Fig. 9-38 Congestão pulmonar aguda, pulmões, cão.

O parênquima pulmonar é vermelho devido à congestão da vasculatura pulmonar e dos capilares alveolares.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

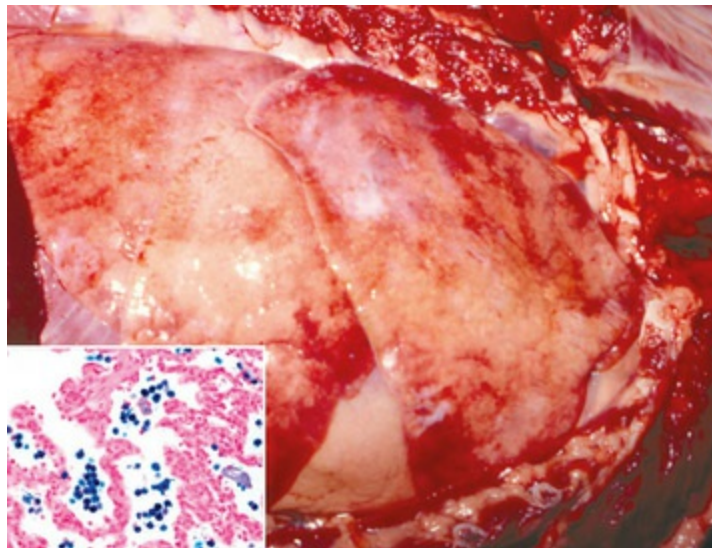



Fig. 9-39 Congestão e edema pulmonar crônicos devidos à insuficiência cardíaca crônica (cardiomiopatia dilatada), pulmões, cão com cinco anos de idade.

Os pulmões não colabaram (fibrose) e tinham aparência malhada e acastanhada (hemossiderose). *Detalhe,* Vista microscópica dos alvéolos. Grande número de macrófagos que contêm hemossiderina (células da insuficiência cardíaca) está presente nos alvéolos. Durante a insuficiência cardíaca, os glóbulos vermelhos ganham acesso aos alvéolos, onde são fagocitados rapidamente por macrófagos pulmonares e o ferro da molécula da hemoglobina é convertido em hemossiderina. A hemossiderina faz uma reação positiva com o ferro com a reação do azul da Prússia. Reação do azul da Prússia (ferro) com contracolaração nuclear com vermelho rápido.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

A congestão hipostática é outra forma de congestão pulmonar que resulta dos efeitos da gravidade e de circulação deficiente em tecido altamente vascularizado,

como o pulmão. Esse tipo de congestão gravitacional é caracterizado pelo acúmulo de sangue no lado mais baixo do pulmão nos animais em decúbito lateral, particularmente em equinos e bovinos. As porções afetadas do pulmão aparecem vermelho-escuras e podem ter textura mais firme. Nos animais e particularmente nos seres humanos prostrados por longos períodos de tempo, a congestão hipostática pode ser seguida por edema hipostático e por pneumonia hipostática, já que o edema interfere localmente com os mecanismos de defesa antibacterianos.

Hemorragia Pulmonar

Hemorragias pulmonares podem ocorrer em consequência de trauma, coagulopatias, tromboembolismo pulmonar devido à trombose da jugular ou de abscessos hepáticos que erodiram a parede, romperam para dentro da veia cava (bovinos), coagulação intravascular disseminada (CID), vasculite ou sepse. Uma constatação macroscópica, com frequência confundida com hemorragia pulmonar intravital, é resultado do corte simultâneo da traqueia e artérias carótidas durante o abate. O sangue é aspirado na traqueia transeccionada e nos pulmões, formando então um padrão aleatório de focos irregulares dispersos (1-10 mm) em um ou mais lobos. Esses focos vermelhos são facilmente visíveis tanto na superfície da pleura como nas superfícies de corte do pulmão e sangue livre é visível nos lumens de brônquios e bronquíolos.

A ruptura de um vaso pulmonar principal com resultante hemorragia maciça ocorre ocasionalmente em bovinos quando um abscesso pulmonar em desenvolvimento invade e rompe a parede de uma artéria ou de uma veia pulmonar principal (Fig. 9-40). Na maioria dos casos, os animais morrem rápido, frequentemente com hemoptise espetacular, e no exame pós-morte os brônquios se encontram preenchidos com sangue (Fig. 9-40).

A

B

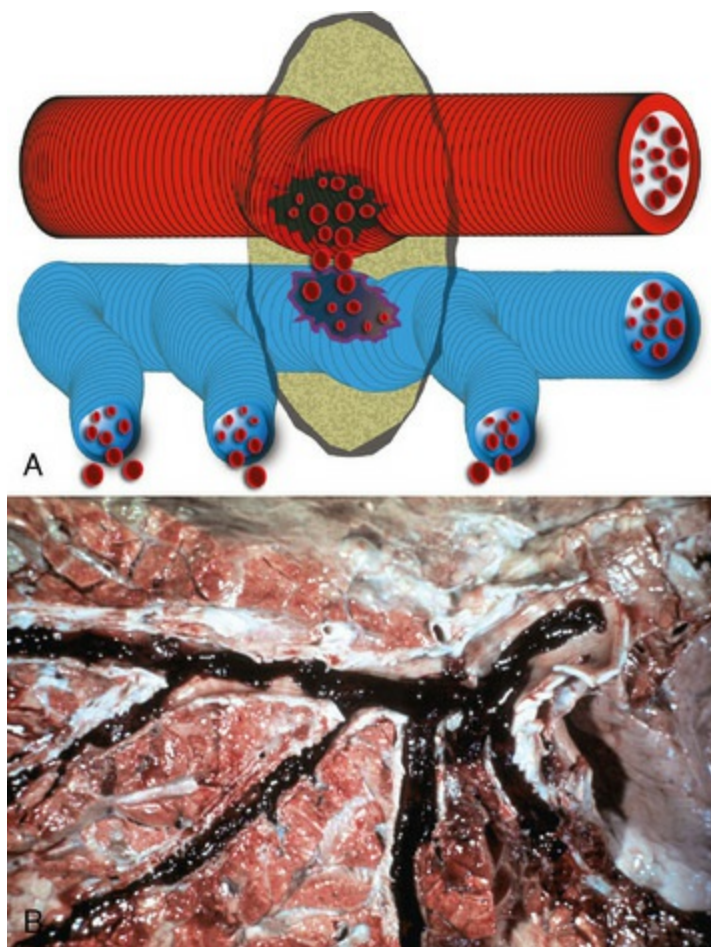



Fig. 9-40 Hemorragia pulmonar fatal.

A, Diagrama esquemático de um abscesso (*verde*) erosivo na parede da artéria pulmonar principal (*vermelho*), causando sangramento nas vias aéreas (*azul*). **B,** Superfície de corte do pulmão, vaca. Os brônquios principais e a traqueia são preenchidos com o sangue coagulado. Essa vaca morreu inesperadamente, com agonia respiratória severa e sangue vindo do nariz e da boca. Um grande abscesso no pulmão havia corroído a parede de um vaso pulmonar principal.

*(**A,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College. **B,** cortesia de Dr. R. Curtis, Atlantic Veterinary College.)*

Hemorragia pulmonar induzida por exercício (HPIE) é uma forma específica de hemorragia pulmonar em cavalos de corrida após exercício e é caracterizada clinicamente por epistaxe. Uma vez que somente uma porcentagem pequena dos cavalos com evidências broncoscópicas de hemorragia tem epistaxe clínica, é provável que HPIE não seja detectada em muitos casos. A patogênese é ainda controversa, mas a literatura atual sugere paralisia laríngea, bronquiolite, pressões vasculares e alveolares pulmonares extremamente altas durante o exercício, hipóxia alveolar e lesão pulmonar preexistente como causas possíveis. HPIE é raramente fatal; lesões pós-morte nos pulmões dos cavalos afetados com muitos episódios de hemorragia são caracterizados por grandes áreas de cor marrom-escura, principalmente nos lobos pulmonares caudais. Microscopicamente, as lesões são hemorragias alveolares, abundantes macrófagos alveolares contendo hemossiderina (siderófagos) e fibrose intersticial discreta das paredes dos alvéolos.

Edema Pulmonar

Nos pulmões normais, o líquido do espaço vascular passa, lenta mas continuamente, para o tecido intersticial, onde é rapidamente drenado pelos vasos linfáticos pulmonares e pleurais. Investigações recentes demonstraram que a limpeza do fluido alveolar através do epitélio alveolar é, também, um mecanismo importante de remoção de fluidos pulmonares. O edema desenvolve-se quando a taxa de transudação de fluido dos vasos pulmonares para o interstício ou alvéolos excede a da remoção linfática e alveolar (Fig. 9-41). O edema pulmonar pode ser fisiologicamente classificado nos tipos cardiogênico (hidrostático; hemodinâmico) e não cardiogênico (de permeabilidade).

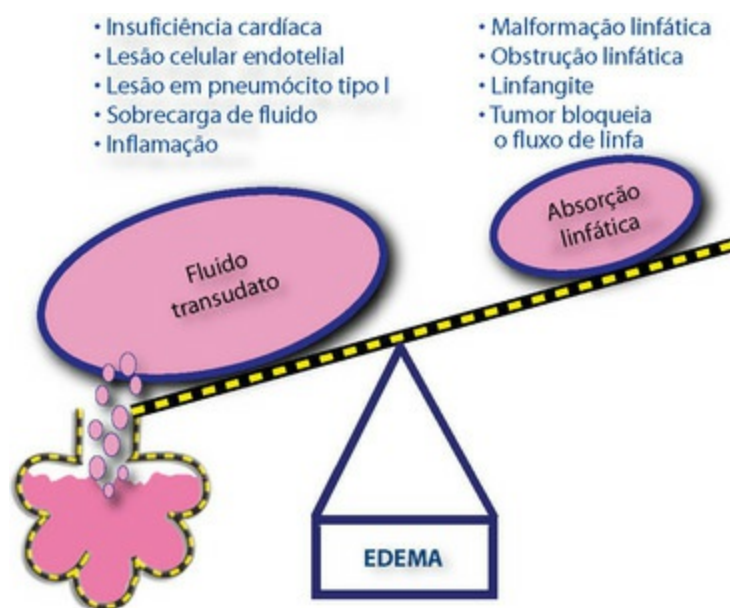



Fig. 9-41 Representação esquemática da patogênese do edema pulmonar.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

O edema pulmonar hidrostático (cardiogênico) ocorre quando há uma taxa elevada de transudação de fluido devida a aumento da pressão hidrostática no compartimento vascular ou diminuição da pressão osmótica do sangue. Uma vez que a drenagem linfática tenha sido sobrepujada, o líquido acumula-se nos espaços perivasculares, causando distensão dos feixes broncovasculares e do interstício alveolar, e finalmente escapa para os espaços alveolares. As causas do edema pulmonar hemodinâmico incluem insuficiência cardíaca congestiva (pressão hidrostática aumentada), sobrecarga fluida iatrogênica, distúrbios como hipoalbuminemia, nos quais há diminuição da pressão osmótica do sangue, como vista em algumas doenças hepáticas, síndrome nefrótica e enteropatia com perda de proteína. O edema pulmonar hemodinâmico também ocorre quando há redução da drenagem linfática, geralmente secundária à invasão neoplásica de vasos linfáticos.

O edema de permeabilidade (inflamatório) ocorre quando há uma abertura excessiva das junções endoteliais ou danos às células que constituem a barreira hematoaérea (células endoteliais ou pneumócitos tipo I). Esse tipo de edema é parte integral precoce da resposta inflamatória, primeiramente devido ao efeito de mediadores inflamatórios, como leucotrienos, fator de ativação plaquetária (PAF), citosinas e aminas vasoativas liberadas por neutrófilos, macrófagos, mastócitos, linfócitos e células endoteliais e pneumócitos tipo II. Esses mediadores inflamatórios aumentam a permeabilidade da barreira hematoaérea. Em outros casos, o edema de permeabilidade resulta de dano direto ao endotélio ou pneumócitos tipo I, permitindo que os líquidos do plasma se movam livremente do espaço vascular para o lúmen alveolar (Fig. 9-42). Uma vez que os pneumócitos tipo I são altamente vulneráveis a alguns vírus pneumotrópicos (influenza, BRSV), a substâncias tóxicas (dióxido de nitrogênio [NO_2], dióxido de enxofre [SO_2], sulfeto de hidrogênio [H_2S], 3-metilindol) e particularmente aos radicais livres, não é surpreendente que a permeabilidade do edema alveolar usualmente acompanhe muitas doenças pulmonares tóxicas ou virais. O edema de permeabilidade também ocorre quando as células endoteliais no pulmão são lesadas por toxinas bacterianas, sepse, SARA,CID, choque anafilático, alergia ao leite, intoxicação por paraquat e reações adversas a drogas.

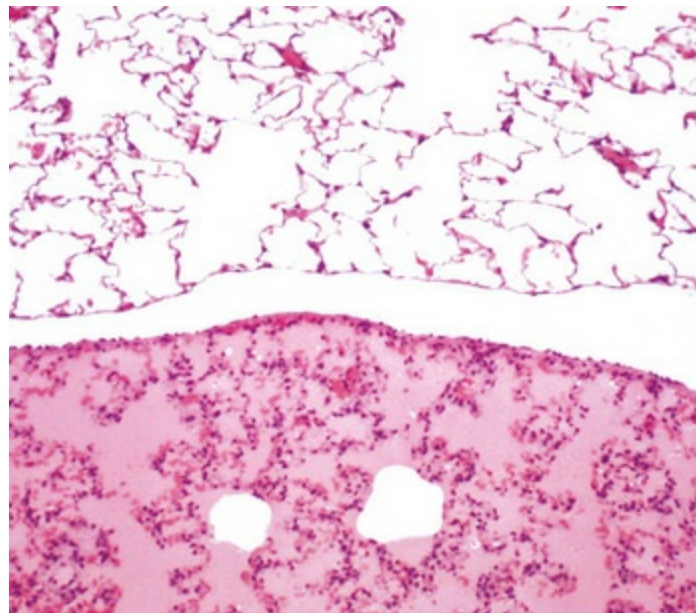



Fig. 9-42 Edema pulmonar, pulmão, rato.

Pulmão normal com alvéolos preenchidos com ar (*superior*) e pulmão com edema pulmonar severo caracterizado pela transudação de líquido rico em proteína (profundamente eosinofílico) que enche os alvéolos e congestiona os septos alveolares (*inferior*). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

A concentração de proteína no líquido do edema é maior no edema de permeabilidade (exsudato) do que no edema hemodinâmico (transudato); essa diferença tem sido usada clinicamente na medicina humana para diferenciar entre os dois tipos de edema pulmonar. Microscopicamente, o líquido do edema tende a corar-se mais intensamente eosinofílico nos pulmões com inflamação ou dano à barreira hematoaérea, devido à concentração mais elevada de proteína do que ao líquido do edema hidrostático da insuficiência cardíaca.

Macroscopicamente, os pulmões edematosos, independentemente da causa, são úmidos e pesados, a cor varia dependendo do grau de congestão ou de hemorragia e pode haver líquido na cavidade pleural. Se o edema é acentuado, os brônquios e a traqueia contêm quantidade considerável de líquido espumoso, resultante da mistura do líquido do edema com o ar (Fig. 9-43). Nas superfícies de corte, o parênquima pulmonar exsuda líquido como uma esponja molhada. Nos bovinos e suínos, que possuem lóbulos nítidos, o padrão lobular torna-se bastante acentuado devido às distensões edematosas dos vasos linfáticos dos septos interlobulares e do septo interlobular edematoso em si (Fig. 9-44). O edema pulmonar acentuado pode ser impossível de diferenciar da pneumonia superaguda; esse fato não é surpreendente porque o edema pulmonar ocorre nas fases iniciais da inflamação. A observação cuidadosa dos pulmões no momento danecropsia é crítica porque o diagnóstico do edema pulmonar não pode ser confirmado microscopicamente com segurança. Isso é devido, em parte, à perda de líquido do edema dos pulmões durante a fixação com formalina tamponada neutra 10% e, em parte, ao fato de que o próprio fluido cora muito mal ou não cora com eosina devido ao seu baixo índice de proteína (edema hemodinâmico). O edema rico em proteína (de permeabilidade) é mais fácil de visualizar microscopicamente porque é profundamente eosinofílico nas secções coradas com HE (Fig. 9-42), particularmente se é usado um fixador como a solução de Zenker, que precipita proteína.

Fig. 9-43 Edema pulmonar, pulmões e traqueia, ovelha.

Observe grande quantidade de fluido espumoso na traqueia e pulmões não colapsados com aparência úmida.

(Cortesia de Dr. C. Legge e do Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

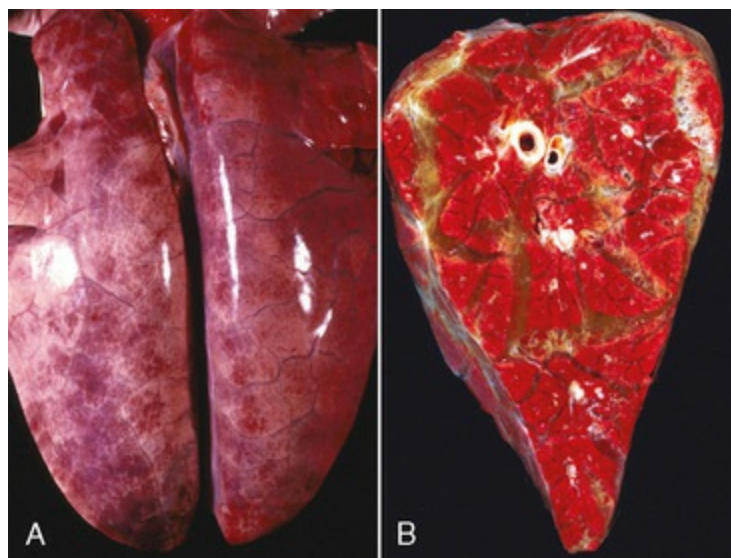



Fig. 9-44 Edema pulmonar, pulmões, porco.

A, Os pulmões são dilatados pelo líquido do edema, o que resulta em bordas arredondadas e distensão edematosa dos septos interlobulares. **B,** A superfície de corte está úmida e os septos interlobulares estão marcadamente dilatados com líquido do edema. Os lóbulos pulmonares também estão congestionados.

*(**A** e **B**, cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto

A síndrome da angústia respiratória aguda adulta (SARA; pulmão de choque) é uma

condição importante nos seres humanos e nos animais caracterizada por hipertensão pulmonar, agregação intravascular de neutrófilos nos pulmões e dano alveolar difuso, edema de permeabilidade e formação de membranas hialinas, que são uma mistura de proteínas plasmáticas, fibrina, surfactante e restos celulares de pneumócitos necróticos. A patogênese é complexa e multifatorial, mas, em geral, pode ser definida como dano alveolar difuso que resulta de lesões em órgãos distantes, doenças sistêmicas generalizadas ou lesão direta ao pulmão. Sepse, trauma extenso, aspiração de conteúdo gástrico, queimaduras extensas e pancreatite são algumas das doenças conhecidas por provocar SARA. Todas essas condições provocam a “hiper-reatividade dos macrófagos” para, direta ou indiretamente, gerar quantidade excessiva de citosinas (principalmente TNF-α, interleucinas [IL]-1, IL-6 e IL-8). Algumas dessas citosinas ativam os neutrófilos previamente recrutados, localizados nos capilares e alvéolos pulmonares para liberarem enzimas e radicais livres, causando dano endotelial e alveolar difuso que culmina em edema pulmonar fulminante (Fig. 9-45). Uma síndrome análoga à SARA ocorre em animais domésticos e explica por que o edema pulmonar é uma das lesões mais comuns encontradas em muitos animais que morrem por sepse, toxemia, aspiração de conteúdo gástrico e pancreatite, por exemplo. Foi relatada um tipo hereditário de SARA em dálmatas. As lesões pulmonares dessa síndrome serão posteriormente discutidas nas seções Pneumonia Intersticial e Pneumonia por Aspiração em Cães.

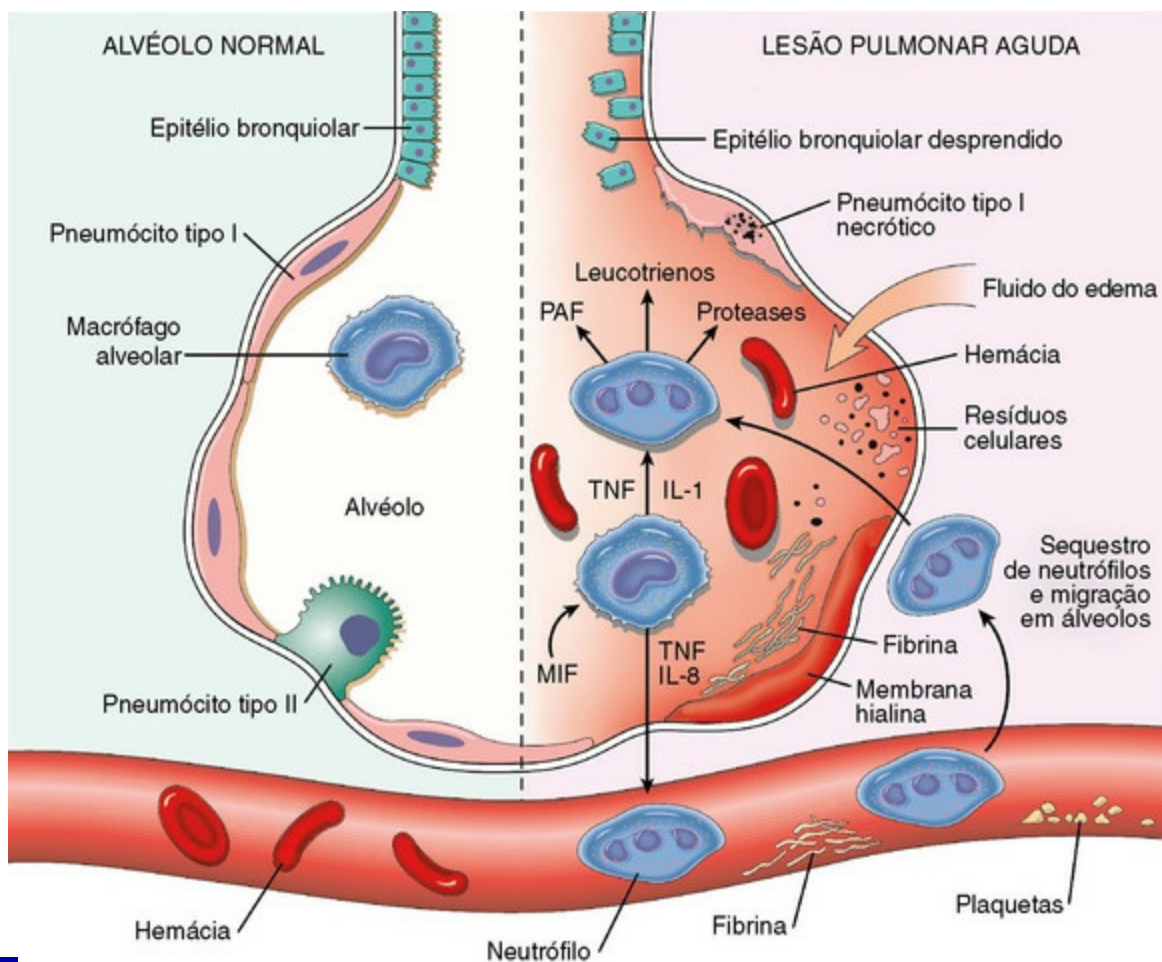



Fig. 9-45 Representação esquemática de eventos celulares levando à síndrome do desconforto respiratório agudo.

Alvéolo normal (*lado esquerdo*) comparado com alvéolo lesionado na fase inicial da lesão pulmonar aguda e síndrome de desconforto pulmonar agudo. As citosinas proinflamatórias, tais como a interleucina-8 (IL-8) e a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF) (liberados pelos macrófagos), fazem os neutrófilos aderirem aos capilares pulmonares, extravasando no espaço alveolar, onde são ativados. Os neutrófilos ativados liberam ampla variedade de fatores, tais como leucotrienos, oxidantes, proteases e fator de ativação plaquetária (PAF), que contribuem para o dano tecidual local, acumulação de fluido do edema nos espaços aéreos, ativação do surfactante e formação da membrana hialina. O fator de inibição da migração de macrófagos (MIF) liberado no local sustenta a resposta proinflamatória progressiva. Subsequentemente, a liberação de citosinas fibrogênicas derivadas de macrófagos, tais como o fator de crescimento transformador β (TGF-β) e o fator de crescimento derivado da plaqueta (PDGF) estimulam o crescimento fibroblástico e a deposição de colágeno associados com a fase de cura da lesão.

(De Kumar V, Abbas A, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

O edema pulmonar neurogênico é outra forma distinta e mal compreendida de edema pulmonar com risco à vida em seres humanos, que acompanha a pressão intracraniana aumentada (*i.e.*, lesão na cabeça, edema encefálico, tumores encefálicos ou hemorragia cerebral). Esse tipo de edema pulmonar pode ser reproduzido experimentalmente em animais de laboratório injetando fibrina no

quarto ventrículo. Envolve as vias hemodinâmica e de permeabilidade, presumivelmente pela estimulação simpática maciça e liberação sobrepujante de catecolaminas. O edema pulmonar neurogênico tem sido relatado esporadicamente em animais com lesões encefálicas ou após convulsões graves ou acompanhando estresse e excitação acentuados.

Embolia Pulmonar

Com seu leito capilar vasto e posição na circulação, os pulmões atuam como uma rede de segurança para aprisionar êmbolos antes que alcancem o encéfalo e outros tecidos. Entretanto, esse posicionamento frequentemente age em seu próprio detrimento. Os êmbolos pulmonares mais comuns em animais domésticos são os tromboembólicos, êmbolos sépticos (bacterianos), êmbolos gordurosos e êmbolos de células tumorais.

O tromboembolismo pulmonar se origina geralmente de um trombo presente em qualquer outro local na circulação venosa (Fig. 9-46). Os fragmentos liberados inevitavelmente alcançam os pulmões e tornam-se presos à vasculatura pulmonar (Fig. 9-47). Tromboêmbolos pequenos estéreis são geralmente de pouco significado clínico ou patológico porque podem ser rapidamente degradados e eliminados pelo sistema fibrinolítico. Parasitas como *Dirofilaria immitis* e *Angiostrongylus vasorum*; endocrinopatias, como o hiperadrenocorticismo e o hipotireoidismo; glomerulopatias e estados de hipercoagulabilidade podem ser responsáveis por trombose arterial pulmonar e tromboembolismo pulmonar em cães. Fragmentos livres de trombo da veia jugular, femoral ou uterina podem causar tromboembolismo pulmonar. O tromboembolismo pulmonar ocorre em cavalos pesados após anestesia prolongada (trombose venosa profunda), em bovinos em decúbito (“síndrome da vaca deitada”) ou em qualquer animal que passe por cateterização intravenosa de longo prazo na qual o trombo se forma no cateter e então se rompe (Fig. 9-47).

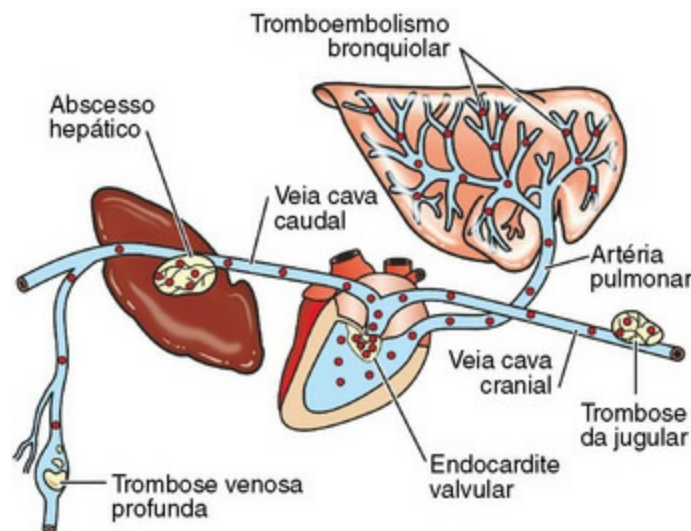



Fig. 9-46 Fontes de êmbolos pulmonares.

Diagrama esquemático de êmbolos pulmonares (*pontos vermelhos*) oriundos de: (1) ruptura de um abscesso hepático na veia cava caudal; (2) endocardite valvular vegetante (valva tricúspide); (3) trombose da jugular; e (4) trombose venosa profunda. Os infartos pulmonares são raros e frequentemente de pouca significância clínica devido à circulação arterial dupla do pulmão i.e, artérias pulmonares e brônquicas).

(Redesenhada com a permissão de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

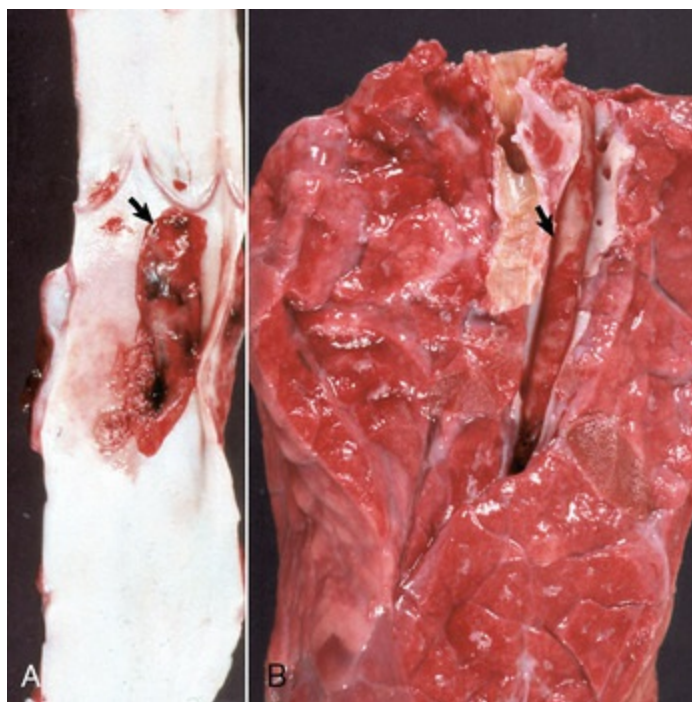



Fig. 9-47 Tromboflebite da jugular e tromboembolismo pulmonar, veia jugular e superfície de corte do pulmão, vaca.

A, A veia jugular tem um grande trombo (*seta*) unido à parede no local de cateterização prolongada. **B,** A artéria pulmonar contém um grande trombo (*seta*), presumivelmente um tromboêmbolo que se rompeu do trombo jugular mural. Note que o tromboêmbolo pulmonar não está unido à parede da artéria pulmonar.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Êmbolos sépticos são pedaços de trombos contaminados com bactérias ou fungos, oriundos de trombos murais ou valvulares contaminados no coração e nos vasos, que se tornam finalmente aprisionados na circulação pulmonar. Esses êmbolos se originam mais comumente de endocardite bacteriana (lado direito) e de tromboflebite da jugular em todas as espécies, abscessos hepáticos que romperam e descarregaram seu conteúdo na veia cava caudal em bovinos e artrite séptica, e onfalite em animais de fazenda (Figs. 9-46 e 9-47). Quando presentes em grande número, os êmbolos sépticos podem causar morte repentina devido ao edema pulmonar maciço; os sobreviventes geralmente desenvolvem arterite e trombose pulmonar e pneumonia embólica (supurativa), que pode resultar em abscessos

pulmonares.

Os êmbolos gordurosos podem se formar após fraturas de ossos ou intervenções cirúrgicas nos ossos. Eles não são problemas tão significativos em animais domésticos como em seres humanos. Os êmbolos encefálicos (*i.e.*, pedaços de tecido encefálico) na vasculatura pulmonar relatados em casos de ferimento grave na cabeça de humanos têm sido recentemente reconhecidos no pulmão bovino como resultado do atordoamento pneumático no abate (pistola de dardo). Embora, obviamente, não tão importantes como uma lesão pulmonar antemorte, os êmbolos encefálicos são intrigantes como risco potencial para a saúde pública no controle da encefalopatia espongiforme bovina (BSE). Êmbolos hepáticos formados por partes circulantes de fígado fragmentado, ocasionalmente, tornam-se aprisionados na vasculatura pulmonar após trauma abdominal grave e ruptura hepática. Êmbolos tumorais (p. ex., de osteossarcoma e hemangiossarcoma em cães e carcinoma uterino em bovinos) podem ser numerosos e notáveis, e a causa de morte na neoplasia maligna. Em estudos experimentais, as citosinas liberadas durante a inflamação pulmonar são quimiotáticas para células tumorais e promovem metástases pulmonares.

Infartos Pulmonares

Devido ao suprimento arterial duplo do pulmão, o infarto pulmonar é raro e geralmente assintomático. Entretanto, infartos pulmonares podem ser rapidamente causados quando trombose e embolismo pulmonares se sobrepõem a uma circulação pulmonar já comprometida, como ocorre na insuficiência cardíaca congestiva. Também ocorrem em cães com torção de um lobo do pulmão (Fig. 9-48). Os aspectos macroscópicos dos infartos variam consideravelmente, dependendo do estágio, e podem ser vermelhos a negros, intumescidos, firmes e em forma de cone ou cunha, particularmente nas margens do pulmão. No estágio agudo inicial, as lesões microscópicas são acentuadamente hemorrágicas, seguidas por necrose. Em 1-2 dias, uma margem de células inflamatórias se desenvolve e, alguns dias mais tarde, grande número de siderófagos está presente no pulmão necrótico. Se estéreis, os infartos pulmonares curam por cicatrizes fibrosas; se sépticos, pode se formar um abscesso delimitado por cápsula fibrosa espessa.

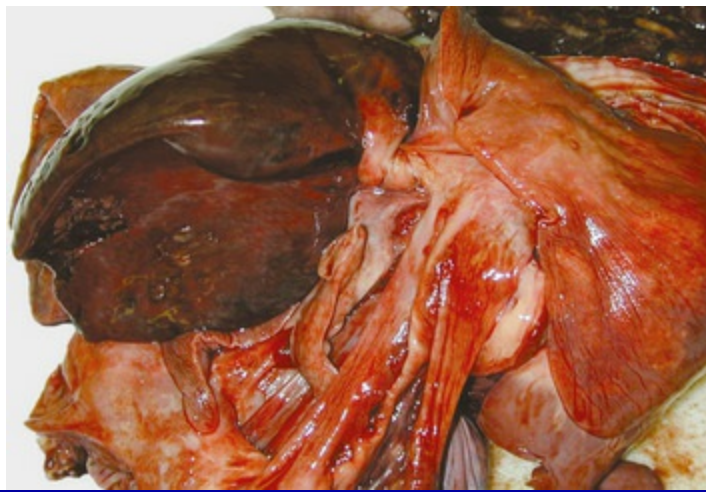



Fig. 9-48 Torção lobar, lobo intermédio, pulmão, cão.

O lobo intermédio direito do pulmão está marcadamente congestionado e hemorrágico a partir da torção completa. Embora o lobo intermédio direito seja afetado mais frequentemente, outros lobos podem igualmente girar e sofrer a torção.

(Cortesia de Dr. R. Fredrickson, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Padrões de Lesão e Resposta do Hospedeiro nos Pulmões

Brônquios

Os padrões de necrose, inflamação e reparo nos brônquios intrapulmonares são semelhantes aos descritos previamente para o epitélio nasal e traqueal. Brevemente, a lesão ao epitélio brônquico ciliado pode resultar em degeneração, destacamento e esfoliação de células necrosadas. Sob circunstâncias normais, a esfoliação celular é seguida prontamente por inflamação, mitose, proliferação celular, diferenciação celular e finalmente pelo reparo (Fig. 9-49). Dependendo do tipo de exsudato, a bronquite pode ser fibrinosa, catarral, purulenta, fibrinonecrótica (diftérica) e, às vezes, granulomatosa. Quando a lesão epitelial se torna crônica, a produção de muco é aumentada pela hiperplasia das células caliciformes (inflamação catarral crônica). Essa forma de bronquite crônica é bem ilustrada nos fumantes habituais que precisam expectorar continuamente secreções excessivas de muco (escarro). Infelizmente, em alguns casos, o muco excessivo não pode ser eficazmente removido das vias aéreas, o que leva à bronquite obstrutiva crônica e enfisema (Fig. 9-49). A irritação brônquica crônica também pode causar metaplasia escamosa, na qual o epitélio ciliado altamente funcional, mas vulnerável, é substituído por epitélio escamoso mais resistente embora não funcional. A metaplasia escamosa tem um efeito desastroso na limpeza pulmonar porque causa perda estrutural e avaria funcional em partes do elevador mucociliar. A hiperplasia das glândulas dos brônquios ocorre com frequência em bronquites crônicas, que se traduzem em aumento do índice de Reid (razão entre as glândulas dos brônquios e as paredes dos brônquios). Esse índice é menor que 40%

em pulmões humanos saudáveis e nos pulmões da maioria das espécies de animais domésticos, exceto gatos, que possuem um índice maior que 40%. A expressão *remodelação das vias aéreas* abrange todas as alterações estruturais que acompanham a bronquite crônica, tais como hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, glândulas da submucosa e células caliciformes, fibrose e vascularidade bronquial aumentada.

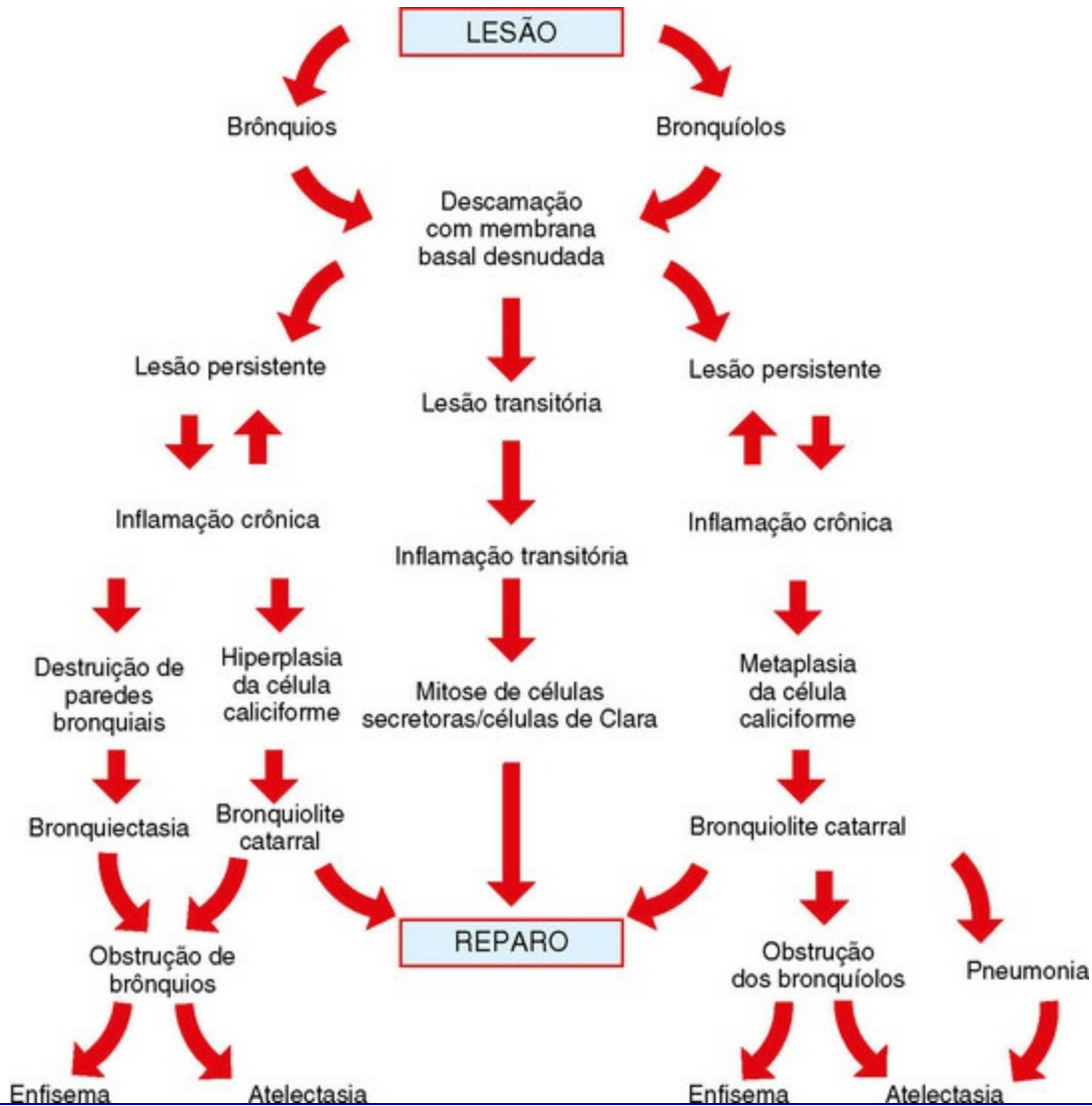



Fig. 9-49 Diagrama esquemático dos padrões da resposta do hospedeiro e possíveis sequelas para lesões brônquicas e bronquiolares.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

A bronquiectasia é uma das sequelas mais devastadoras da remodelação crônica dos brônquios. Consiste em dilatação patológica e permanente de um brônquio com ruptura parcial das paredes brônquicas como resultado da obstrução ou inflamação crônica. A destruição das paredes ocorre, em parte, quando enzimas proteolíticas e radicais de oxigênio liberados por fagócitos durante a inflamação crônica degradam e enfraquecem o músculo liso e a cartilagem que ajuda a manter o diâmetro brônquico normal (Fig. 9-50). A bronquiectasia pode ser sacular quando a destruição afeta

somente uma pequena porção localizada da parede brônquica ou cilíndrica, quando envolve a destruição de amplo segmento de um brônquio. Macroscopicamente, a bronquiectasia manifesta-se por nodulações proeminentes nos pulmões (bocelados ou com eminências arredondadas) que resultam da distensão dos brônquios com exsudato e deriva na atelectasia obstrutiva simultânea do parênquima circundante (Fig. 9-51). As superfícies de corte dos brônquios dilatados são preenchidas com exsudato purulento; por esse motivo, a bronquiectasia é frequentemente confundida com abscessos pulmonares. A inspeção cuidadosa usualmente exige o exame microscópico, que confirmará que o exsudato está contido e rodeado por restos de uma parede brônquica revestida por epitélio escamoso e não por uma membrana piogênica (tecido conjuntivo), como é no caso de um abscesso pulmonar. A metaplasia escamosa interfere com a função normal do elevador mucociliar.

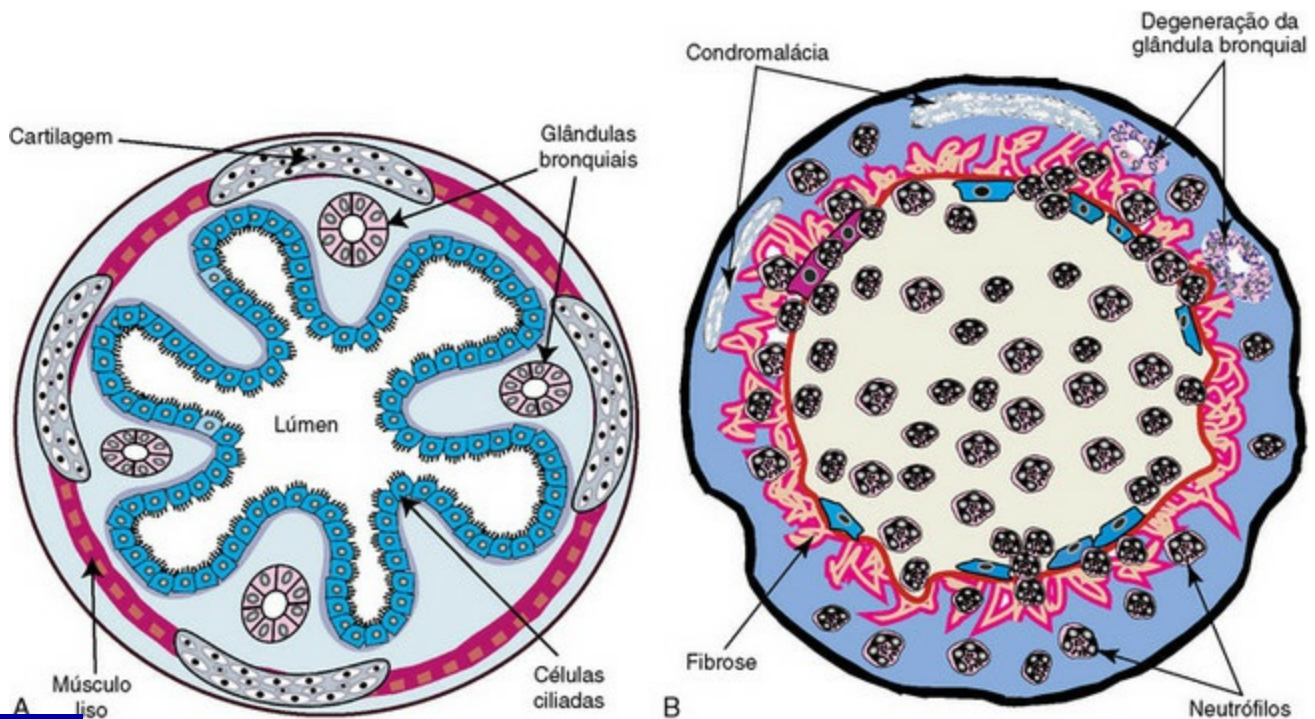



Fig. 9-50 Representação esquemática da bronquiectasia.

A, Brônquio normal mostrando mucosa, submucosa, glândulas bronquiais e cartilagem. **B,** Bronquiectasia. O brônquio afetado está dilatado, perdeu suas projeções normais da mucosa no lúmen. Observar inflamação, perda da mucosa, destruição da parede bronquial e fibrose com atrofia da cartilagem e glândulas bronquiais.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

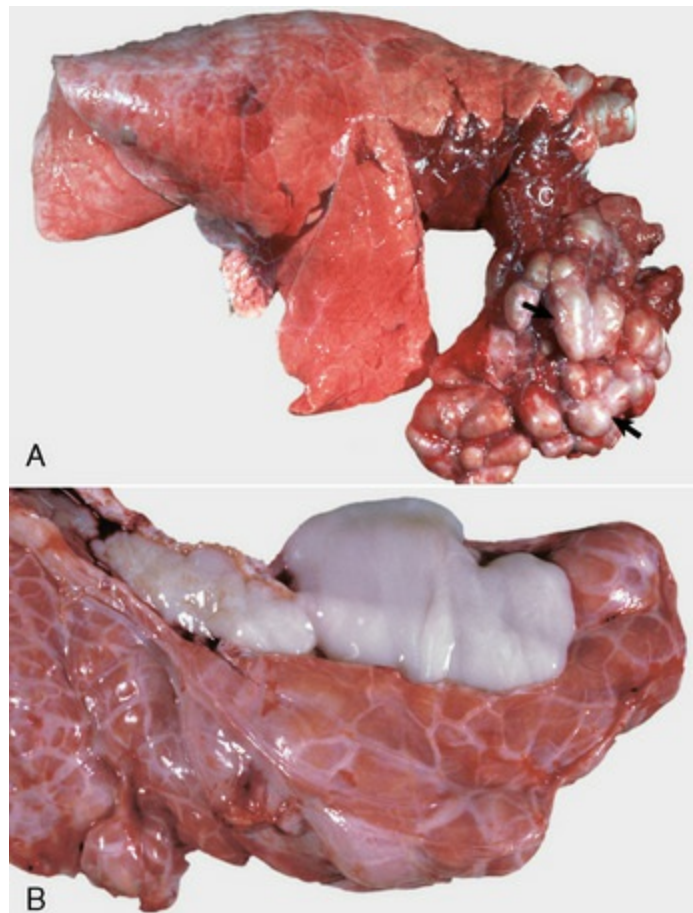



Fig. 9-51 Bronquiectasia severa com broncopneumonia crônica, pulmão direito, bezerro.

A, Note os brônquios que abastecem a parte ventral do lóbulo cranial do pulmão distendidos (protuberância) segmentarmente (*setas*) à parte ventral do lobo cranial do pulmão. Os lumens dos brônquios afetados são preenchidos com exsudato purulento. O parênquima pulmonar circunvizinho suprido por esses brônquios é atelectásico (*C*). Os brônquios com bronquiectasia assemelham-se a abscessos pulmonares, mas, ao contrário dos abscessos, que contêm exsudato piogênico, o "exsudato" na bronquiectasia é composto pelos restos da parede brônquica misturados com muco. **B,** Esses brônquios dilatados são preenchidos com exsudato purulento.

*(**A,** Cortesia de Ontario Veterinary College. **B,** Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Bronquíolos

O revestimento epitelial da região bronquiolar (zona de transição) é marcadamente suscetível a lesões, particularmente as causadas por alguns vírus respiratórios (PI-3, adenovírus, BRSV e cinomose), por gases oxidantes (NO_2, SO_2 ou ozônio [O_3]) e substâncias tóxicas (3-metilindol, paraquat). A explicação precisa de por que o epitélio bronquiolar é tão propenso a lesão ainda não está clara mas, presumivelmente, deve-se em parte (1) à sua vulnerabilidade elevada aos oxidantes e radicais livres; (2) à presença de células de Clara ricas em oxidases de função mista, que geram metabólitos tóxicos localmente; e (3) à tendência de macrófagos alveolares pulmonares e leucócitos se acumularem nessa região dos pulmões.

Dependendo dos tipos de lesão e de resposta inflamatória, a bronquiolite é classificada como necrosante, supurativa, catarral (metaplasia mucosa) ou granulomatosa.

Reparo em Lesão Bronquiolar Aguda e Branda

Uma vez que a lesão às células se torna irreversível, as células bronquiolares ciliadas degeneram e esfoliam para o lúmen bronquiolar, deixando uma membrana basal desnuda. O reparo na região bronquiolar é semelhante, mas menos eficaz que o das mucosas traqueal ou nasal. Sob circunstâncias normais, as células fagocíticas recrutadas removem o exsudato e restos celulares do lúmen dos bronquíolos afetados, preparando a membrana basal para o repovoamento com células novas indiferenciadas que se originam da rápida divisão de células de Clara. Após vários dias, essas células proliferantes diferenciam-se inteiramente em células bronquiolares ciliadas normais (Fig. 9-49).

Reparo em Lesão Bronquiolar Aguda e Severa

Nas lesões graves, tais como nas causadas na pneumonia por aspiração, o exsudato não pode ser removido da membrana basal dos bronquíolos. O exsudato torna-se infiltrado por fibroblastos, que formam pequenas massas de tecido fibrovascular e se tornam pólipos microscópicos bem organizados dentro do lúmen bronquiolar. Mais tarde, sua superfície externa torna-se coberta por células ciliadas. Essa lesão é chamada de *bronquiolite obliterante*, e os pólipos podem se tornar grandes de modo a produzir prejuízo no fluxo de ar (Fig. 9-52).

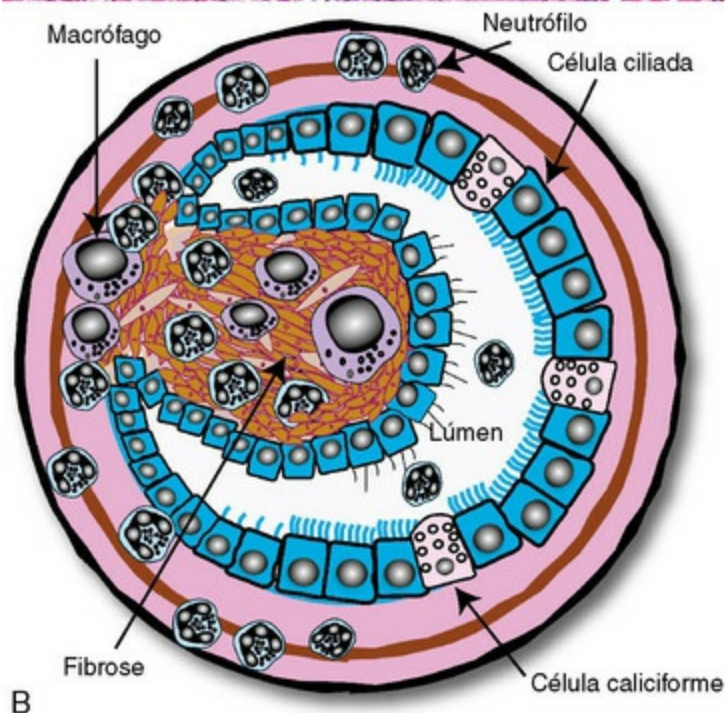
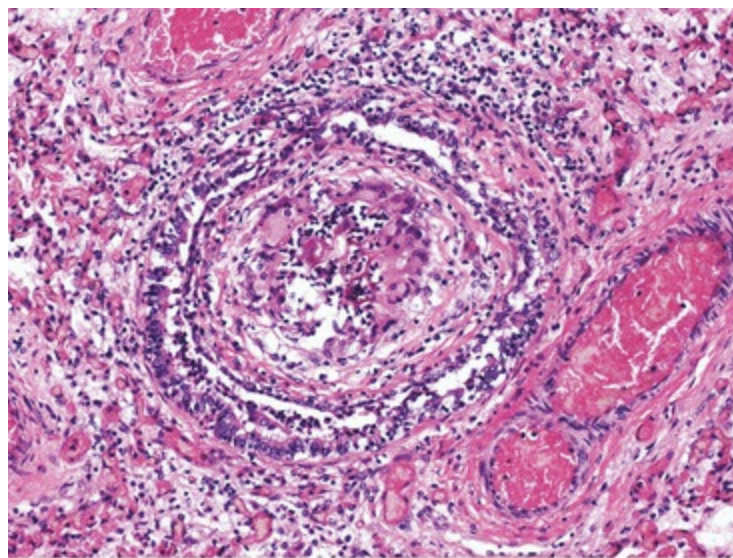



Fig. 9-52 Bronquiolite obliterante.

A, Inflamação crônica na parede bronquiolar resultando na formação de uma massa nodular de tecido de granulação firmemente aderido à parede da via aérea, se projetando no lúmen bronquiolar. Coloração H&E. **B,** Diagrama ilustrando o exsudato organizado formado pelo tecido conjuntivo, macrófagos, linfócitos e neutrófilos, que é aderido à parede bronquiolar e coberto por células ciliadas respiratórias.

*(**A,** Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College e do Dr. Dominique Fournier, Ministère de l'Agriculture, des Pêcheries et de l'Alimentation, Quebec. **B,** Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

Reparo na Lesão Bronquiolar Crônica

Em lesões bronquiolares discretas mas persistentes, as células caliciformes normalmente ausentes nos bronquíolos proliferam a partir de células basais, resultando em metaplasia de células caliciformes e causando alteração profunda nas propriedades físico-químicas das secreções bronquiolares (Fig. 9-53). O fluido

bronquiolar normalmente seroso liberado por células de Clara torna-se um material denso quando o muco produzido pelas células caliciformes é adicionado. Em consequência da viscoelasticidade aumentada do muco, as secreções bronquiolares não podem ser removidas eficazmente pela ação ciliar, com tamponamento e obstrução das vias aéreas distais. Nessas condições, agrupadas frequentemente como doença pulmonar obstrutiva crônica, a tosse é fundamental para limpar o muco dos bronquíolos obstruídos. Enfisema pulmonar e atelectasia são sequelas adicionais à metaplasia bronquiolar e à hipersecreção mucosa que obstruem parcial ou totalmente o lúmen desses bronquíolos. Essas duas anormalidades inflamatórias estão caracteristicamente presentes na DPOC, denominada “doença asmática de cavalo” em equinos. A proliferação peribronquiolar de linfócitos (hiperplasia do BALT) é também uma lesão microscópica comum vista na bronquiolite crônica.

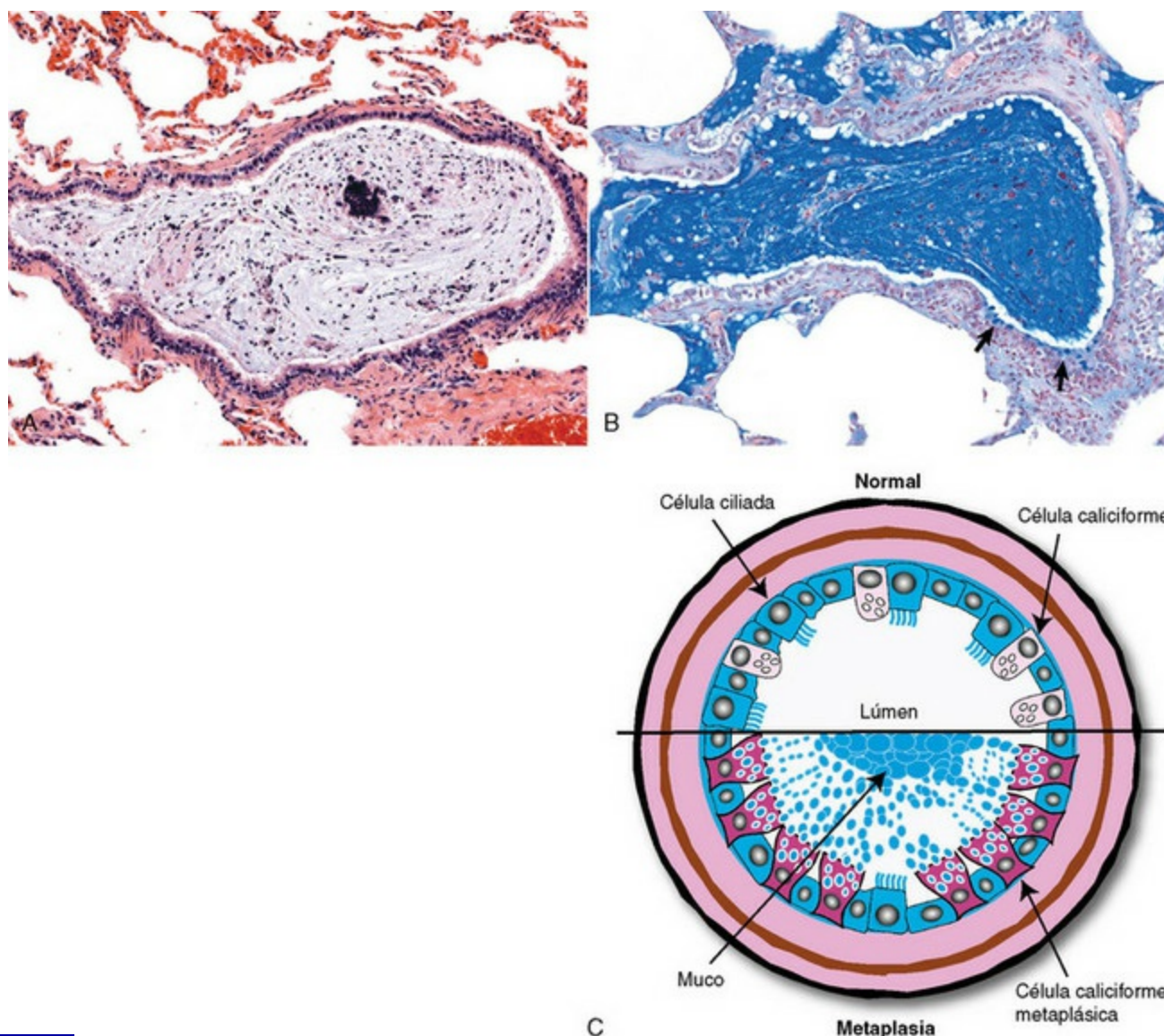



Fig. 9-53 Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), obstrução recorrente de via aérea (RAO), bronquíolo, pulmão, cavalo.

A, Esse cavalo de 15 anos de idade possui histórico de dispneia recorrente e progressiva que não

responde ao tratamento. Observar como o bronquíolo está obstruído com muco misturado com resíduos celulares e uns poucos neutrófilos. Coloração H&E. **B,** O bronquíolo está preenchido com muco e diversas células caliciformes (*setas*) estão presentes na mucosa. Os bronquíolos saudáveis não têm células caliciformes ou muco. Azul alciano. **C,** Diagrama esquemático de um bronquíolo normal (metade superior do diagrama) (as setas mostram células caliciformes normais) e metaplasia das células caliciformes (metade inferior do diagrama (células vermelhas = células caliciformes metaplásicas) na doença pulmonar obstrutiva crônica. Observe como o muco obstruiu o bronquíolo.

*(**A** e **B,** Cortesia de Dr. A. López e do Dr. C. Legge, Atlantic Veterinary College; **C,** Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

Obstrução Recorrente das Vias Aéreas em Cavalos

A obstrução recorrente das vias aéreas (RAO) dos equinos, tal como a DPOC dos equinos, asma, obstrução recorrente das vias aéreas, complexo bronquiolite-enfisema crônico, doença crônica das vias aéreas menores, enfisema alveolar e "vento quebrado", é uma síndrome clínica semelhante à asma, de cavalos e pôneis, caracterizada pela angústia respiratória recorrente, tosse crônica, desempenho atlético pobre, neutrofilia das vias aéreas, broncoconstrição e hipersecreção de muco e obstrução das vias aéreas. A patogênese é ainda obscura, mas predisposição genética, resposta imune por linfócitos T_H2 (alérgica) e sensibilidade excepcional das vias aéreas aos alérgenos ambientais (doença hiper-reativa das vias aéreas) foram postuladas como os mecanismos subjacentes básicos. O que torna as vias aéreas menores hiper-reativas aos alérgenos é ainda controverso. Estudos epidemiológicos e experimentais sugerem que poderia ser o resultado de danos bronquiolares prévios causados por infecções virais, ingestão de pneumotóxicos (3-metilindol) ou exposição prolongada a poeira orgânica, endotoxinas e alérgenos ambientais (mofos). Mais recentemente, tem sido postulado que a inalação persistente de partículas de poeira, antigênicas ou não, regula positivamente a produção de citosinas (TNF-α, IL-8, proteína monocina-induzível [MIP-2]), neuropeptídeos (neurocinina A [NKA], neurocinina B [NKB] e substância P), atraindo neutrófilos para a região bronquíolo-alveolar e promovendo lesões bronquiolares induzidas por leucócitos. A doença pulmonar obstrutiva associada com pasto de verão (SPAOPD) consiste em uma doença sazonal das vias aéreas relatada também em cavalos com constatações clínicas e patológicas similares. Mais recentemente, a expressão *doença inflamatória das vias aéreas* foi introduzida na medicina equina para descrever a síndrome similar à RAO em cavalos jovens de 2-4 anos de idade.

Os pulmões dos cavalos com asma são macroscopicamente normais, à exceção dos casos extremos nos quais o enfisema alveolar pode estar presente. Microscopicamente, as lesões incluem metaplasia das células caliciformes nos

bronquíolos; obstrução dos bronquíolos com muco misturado com alguns eosinófilos (Fig. 9-53); infiltração peribronquiolar com linfócitos, plasmócitos e número variável de eosinófilos; hipertrofia do músculo liso nos brônquios e nos bronquíolos. Em casos graves, a acumulação de muco resulta na obstrução completa de bronquíolos e alvéolos, e consequente enfisema alveolar caracterizado pela distensão "alveolar" a partir da destruição das paredes alveolares.

Vias Aéreas Hiper-responsivas

"Vias aéreas hiper-responsivas" ou doença hiper-responsiva das vias aéreas é outra sequela da lesão bronquiolar. Ocorre em seres humanos e em animais (experimentalmente) após infecção viral transitória e frequentemente inócua do trato respiratório inferior ou da exposição a determinados alérgenos. Trabalhos experimentais têm mostrado que a hiper-reatividade das vias aéreas na bronquiolite pós-viral está associada com a expressão aumentada de receptores do tipo Toll (TLRs) e suscetibilidade incomum a endotoxinas inaladas. Os animais hiper-responsivos tipicamente têm número aumentado de mastócitos, eosinófilos e linfócitos T na mucosa das vias aéreas. Clinicamente, a hiper-responsividade das vias aéreas é caracterizada por broncoconstrição exagerada após exposição a estímulos leves, como o ar frio, ou após os animais serem expostos a aerossóis de histamina ou metacolina.

Síndrome da Asma Felina

A asma felina, também conhecida como *bronquite alérgica felina*, é uma síndrome clínica em gatos de qualquer idade caracterizada por episódios recorrentes de broncoconstrição, tosse ou dispneia. A patogênese não é bem compreendida, mas presume-se que seja oriunda, como a asma humana, de hipersensibilidade tipo 1 (reação IgE- mastócitos) a alérgenos inalados. Poeira, fumo de cigarro, materiais vegetais e domésticos, e proteínas de parasitas têm sido incriminados como possíveis alérgenos. Essa doença alérgica autolimitante responde bem à terapia esteroide; portanto, ela é raramente implicada como causa primária de morte, exceto quando a supressão dos mecanismos de defesa resulta em pneumonia bacteriana secundária. Biópsias brônquicas de gatos afetados nas fases iniciais revelam inflamação leve a moderada caracterizada por edema de mucosa e infiltração de leucócitos, particularmente eosinófilos. Número aumentado de leucócitos eosinófilos circulantes (eosinofilia sanguínea) está presente em alguns mas não em todos os gatos com asma felina. Nos casos mais avançados, a broncoconstrição crônica e a produção excessiva de muco podem resultar em hiperplasia do músculo liso, obstrução dos brônquios e bronquíolos, e infiltração da mucosa das vias aéreas por eosinófilos. Uma síndrome conhecida como *asma canina* tem sido relatada em cães, mas não está bem

caracterizada como a felina.

Alvéolos

Devido à sua estrutura extremamente delicada, os alvéolos são totalmente vulneráveis a lesões, uma vez que os mecanismos de defesa locais estejam assoberbados. A parede alveolar consiste em uma membrana fina formada por um centro de interstício que sustenta uma rede extensa de capilares alveolares. Fibroblastos (células do septo), miofibroblastos, colágeno, fibras elásticas e alguns macrófagos intersticiais e mastócitos constituem o interstício alveolar. A parede do capilar alveolar que encontra o ar é consideravelmente fina e possui três camadas compostas de endotélio vascular, lâmina basal (interstício alveolar) e epitélio alveolar. Essas três camadas dos capilares alveolares constituem o que é referido habitualmente como *barreira hematoaérea* (Fig. 9-7). A face epitelial do alvéolo é em primeiro lugar revestida por pneumócitos tipo I bastante finos, arranjados como uma membrana contínua muito delicada que se estende ao longo da superfície alveolar (Fig. 9-7). Os pneumóticos tipo I são particularmente suscetíveis a agentes nocivos que alcançam a região alveolar pelas vias aerógena ou hematógena. Lesões aos pneumócitos tipo I causam rapidamente tumefação e vacuolização dessas células. Quando o dano celular se torna irreversível, células tipo I se desprendem, induzindo desnudação da membrana basal, aumento da permeabilidade alveolar e edema alveolar. O reparo alveolar é possível contanto que a membrana basal permaneça intacta e as lesões não sejam complicadas por lesões ou infecções adicionais. No prazo de três dias, os pneumócitos cuboides tipo II (granulares), que são células precursoras e mais resistentes a lesões, sofrem mitose e proveem grande conjunto de células indiferenciadas novas (Fig. 9-54). Essas células novas repavimentam a membrana basal alveolar desnudada e diferenciam-se finalmente em pneumócitos tipo I. Quando a lesão alveolar é difusa, a proliferação de pneumócitos tipo II torna-se tão espetacular que a aparência microscópica do alvéolo se assemelha à de uma glândula ou de um pulmão fetal; a lesão tem sido denominada *epitelização* ou *fetalização*. Embora seja parte do reparo alveolar normal, a hiperplasia de pneumócitos tipo II pode interferir na troca gasosa e causar hipoxemia. Em casos não complicados, os pneumócitos tipo II finalmente se diferenciam em pneumócitos tipo I, completando o último estágio do reparo alveolar. Em algumas formas de lesão pulmonar intersticial crônica, a superfície da membrana basal alveolar pode se tornar preenchida com células bronquiolares em migração, um processo conhecido como *bronquiolização alveolar* ou *lambertose*. Em casos graves, a lambertose, uma alteração metaplásica, pode ser confundida microscopicamente com adenomas alveolares.

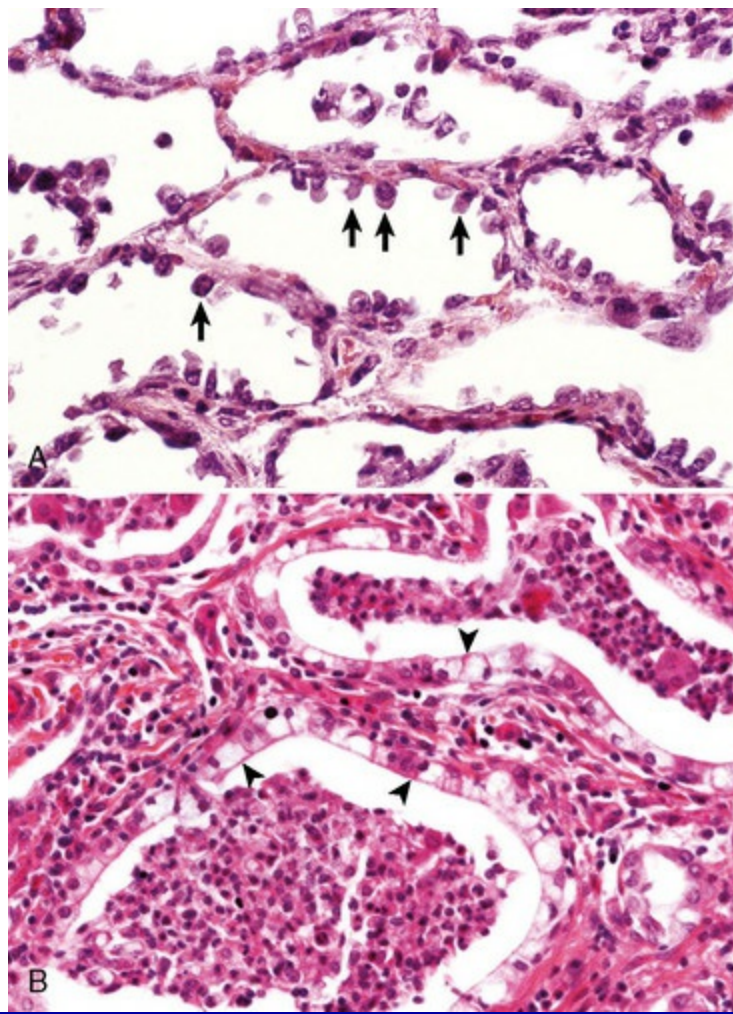



Fig. 9-54 Hiperplasia de pneumócitos tipo II.

A, Lesão alveolar aguda, aspiração de petróleo cru, vaca. Observar a proliferação de células epiteliais cuboides (pneumócitos tipo II) (*setas*) junto à superfície luminal da parede alveolar. Durante o reparo alveolar, os pneumócitos tipo II são as células precusoras para os pneumócitos tipo I necrosados e perdidos. **B,** Lesão alveolar crônica, pneumonia intersticial, cavalo. Observar a membrana alveolar inteira revestida com pneumócitos cuboides tipo II (*pontas de seta*). O interstício alveolar é expandido com células inflamatórias e os lumens alveolares contêm resíduos celulares misturados com leucócitos. Coloração H&E.

*(**A,** Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College. **B,** Cortesia de Dr. G. Hines, Provincial Veterinary Laboratory, New Brunswick e de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

Pneumócitos tipo I são um dos três componentes estruturais da barreira hematoaérea, de modo que, quando essas células epiteliais são danificadas, existe aumento da permeabilidade capilar alveolar e do vazamento transitório de líquido, proteínas e fibrina do plasma para o lúmen alveolar. Sob circunstâncias normais, esses líquidos são removidos rapidamente do alvéolo pela absorção alveolar e linfática, e pneumócitos necróticos (tipo I) e os filamentos de fibrina são fagocitados e removidos por macrófagos alveolares pulmonares. Quando há lesão persistente e acentuada, os fibroblastos e miofibroblastos podem proliferar nas paredes alveolares (interstício alveolar) causando fibrose alveolar, enquanto em outras formas de lesão

grave os fibroblastos e miofibroblastos migram ativamente do interstício para os espaços alveolares, causando fibrose intra-alveolar. Esses dois tipos de fibrose alveolar são os mais comumente vistos nas doenças pulmonares tóxicas e alérgicas, sendo que essa fibrose alveolar tem um efeito devastador na função pulmonar.

As células endoteliais também são atores maiores na fisiologia normal e anormal dos alvéolos. Essas células aprisionam e compartilham antígenos em circulação com macrófagos intravasculares e intersticiais. A junção entre as células endoteliais alveolares não é tão fechada como como as do pneumócito tipo I pneumócito tipo I, o que permite algum movimento de fluido e de proteínas pequenas de baixo peso molecular nos interstícios alveolares. As células endoteliais mantêm um contato celular íntimo com os eritrócitos e leucócitos que passam pelo pulmão, na medida em que o lúmen dos capilares alveolares é ligeiramente menor (5,0 μm) que o diâmetro das células vermelhas e brancas do sangue. Os eritrócitos são facilmente deformáveis, de forma que seu tempo de trânsito através dos capilares alveolares é mais reduzido que o dos leucócitos, que são células menos suscetíveis à deformação. Esse tempo de trânsito mais prolongado dos leucócitos e seu contato celular próximo com as células endoteliais alveolares possui um impacto maior na inflamação pulmonar e na SARA.

Em uma base minuto a minuto, os mecanismos de defesa pulmonar tratam eficazmente dos estímulos nocivos e lesões suaves dos tecidos sem a necessidade de uma resposta inflamatória. Entretanto, se os mecanismos de defesa normais são ineficazes ou insuficientes (assoberbados), o processo inflamatório é rapidamente ativado como uma segunda linha de defesa.

Aspectos Gerais da Inflamação Pulmonar

Nas últimas três décadas, uma explosão de informações aumentou a compreensão global da inflamação pulmonar, com tantos mediadores proinflamatórios e anti-inflamatórios descritos até hoje, que seria impossível revê-los todos aqui (Caps. 3 e 5).

A inflamação pulmonar é um processo altamente regulado, que envolve a interação complexa entre as células importadas do sangue (plaquetas, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos e linfócitos) e células pulmonares (pneumócitos tipos I e II e células endoteliais, células de Clara; macrófagos alveolares e intravasculares; células intersticiais do estroma, tais como mastócitos, macrófagos intersticiais, fibroblastos e miofibroblastos). Leucócitos hematógenos, plaquetas e proteínas plasmáticas são trazidas para as áreas de inflamação por uma rede elaborada de sinais químicos emitidos por células pulmonares e leucócitos residentes. Uma comunicação a longa distância entre células sanguíneas e células pulmonares é amplamente feita por citosinas solúveis; uma vez no pulmão, os leucócitos importados comunicam-se com

as células pulmonares e vasculares através de moléculas de adesão e outras moléculas inflamatórias. Os mediadores inflamatórios mais conhecidos são o sistema complemento (C3a, C3b e C5a), fatores da coagulação (fatores V, VII), metabólitos do ácido araquidônico (leucotrienos e prostaglandinas), citosinas (interleucinas, monocinas, quimiocinas), moléculas de adesão (ICAM, VCAM), neuropeptídeos (substância P, taquicininas e neurocininas), enzimas e inibidores de enzimas (elastase, antitripsina), metabólitos do oxigênio (O_2•, OH•, H_2O_2), antioxidantes (glutationa) e óxido nítrico (consulte a Tabela Web 9-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Atuando conjuntamente, essas e muitas outras moléculas emitem sinais positivos ou negativos para iniciar, manter e, sempre que possível, resolver o processo inflamatório sem causar lesão pulmonar.

Os macrófagos pulmonares (alveolar, intravascular e intersticial), que têm um armamento biológico imenso, são as células efetoras individuais mais importantes e fonte de citosinas para todos os estágios da inflamação pulmonar. Essas células fagocitárias multifuncionais modulam o recrutamento e o tráfico de leucócitos hematógenos para o pulmão através da secreção de quimiocinas (consulte a Tabela Web 9-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Antes de revisar como as células inflamatórias são recrutadas nos pulmões, é necessário relembrar três características significativas na lesão pulmonar: (1) os leucócitos podem sair do sistema vascular através dos capilares alveolares, ao contrário de outros tecidos, onde as vênulas pós-capilares são os locais de diapedese leucocitária (extravasamento); (2) o pulmão intacto contém, dentro dos capilares alveolares, grande acúmulo de leucócitos residentes (*pool* marginal); e (3) neutrófilos adicionais são aprisionados dentro dos capilares alveolares minutos após a resposta inflamatória local ou sistêmica. Essas três idiossincrasias pulmonares, junto com o enorme comprimento da rede capilar pulmonar, explica por que o recrutamento e a migração dos leucócitos para os espaços alveolares ocorrem tão rapidamente. Estudos experimentais com aerossóis de endotoxina ou bactérias gram-negativas mostraram que, dentro de minutos de exposição, há aumento significativo nos leucócitos capilares e, em quatro horas, o lúmen alveolar inteiro é preenchido com neutrófilos. De modo não surpreendente, o fluido BAL coletado de pacientes com pneumonia aguda contém grande quantidade de mediadores inflamatórios, tais como TNF-α, IL-1 e IL-8. Adicionalmente, o endotélio capilar dos pacientes com pneumonia aguda tem expressão aumentada de moléculas de adesão que facilitam a migração dos leucócitos dos capilares para o interstício alveolar e de lá para o lúmen alveolar. Em doenças pulmonares alérgicas, eotaxina e IL-5 são primariamente responsáveis pelo recrutamento e tráfego de eosinófilos no pulmão (consulte a Tabela Web 9-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

O movimento de proteínas plasmáticas para o interstício pulmonar e luz alveolar é um fenômeno comum, embora mal compreendido da inflamação pulmonar. O vazamento de fibrinogênio e proteínas plasmáticas no espaço alveolar ocorre quando existe dano estrutural na barreira sangue-ar. Esse vazamento é promovido também por alguns tipos de citosinas que realçam a atividade procoagulatória, enquanto outras reduzem a atividade fibrinolítica. A exsudação excessiva de fibrina nos alvéolos é particularmente comum em ruminantes e suínos. O sistema fibrinolítico desempenha papel principal na resolução de doenças inflamatórias pulmonares. Em alguns casos, excesso de proteínas plasmáticas vazadas para os alvéolos mistura-se com pneumócitos tipo I necróticos e surfactante pulmonar, formando faixas eosinofílicas microscópicas (membranas) ao longo do revestimento dos septos alveolares. Essas membranas, conhecidas como *membranas hialinas,* são encontradas em tipos específicos de doenças pulmonares, particularmente em SARA e em bovinos com pneumonias intersticiais agudas, como o edema e o enfisema pulmonar bovino e a alveolite alérgica extrínseca (Figs. 9-37 e 9-45).

Nos últimos anos, o óxido nítrico foi identificado como a principal molécula reguladora da inflamação em uma variedade de tecidos, incluindo o pulmão. Produzido localmente por macrófagos, endotélio pulmonar e pneumócitos, o óxido nítrico regula o tônus vascular e brônquico, modula a produção de citosinas, controla o recrutamento e tráfego de neutrófilos no pulmão, e controla a ativação e inibição dos genes envolvidos na inflamação e na imunidade. Trabalhos experimentais também têm mostrado que o surfactante pulmonar regula positivamente a produção de óxido nítrico no pulmão, sustentando a visão atual de que os pneumócitos são igualmente responsáveis por amplificar e regular negativamente as respostas inflamatórias e imunes no pulmão (consulte a Tabela Web 9-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Enquanto o processo inflamatório se torna crônico, os tipos de células que infiltram o pulmão mudam de neutrófilos, principalmente para um predomínio de células mononucleares. Essa mudança na composição celular é acompanhada de aumento de citosinas específicas, como IL-4, interferon-γ (IFN-γ) e a proteína induzível por interferon (IP-10), que são quimiotáticas para linfócitos e macrófagos. Sob circunstâncias apropriadas, essas citosinas ativam linfócitos T, regulam a inflamação granulomatosa e induzem a formação de células gigantes multinucleadas, como em infecções micobacterianas.

Os mediadores inflamatórios liberados localmente nos pulmões inflamados têm efeito biológico em outros tecidos. Por exemplo, a hipertensão pulmonar e a insuficiência cardíaca direita (*cor pulmonale*) frequentemente resultam de inflamação alveolar crônica, não somente em consequência do aumento da pressão sanguínea

pulmonar, mas do efeito de mediadores inflamatórios na contratilidade do músculo liso dos vasos pulmonares e sistêmicos. As citosinas, particularmente TNF-α, que são liberadas durante a inflamação, estão associadas, como causa e efeito, com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), sepse, sepse grave com disfunção múltipla de órgãos e choque séptico (colapso cardiopulmonar).

Como ocorre em qualquer outro sistema sentinela onde muitos promotores e inibidores biológicos estão envolvidos (sistemas de coagulação, do complemento e imune), a cascata inflamatória poderia entrar em um estado fora de controle, causando danos severos aos pulmões. Lesão aguda pulmonar (ALI), SARA, alveolite alérgica extrínseca, fibrose pulmonar e asma são exemplos de doenças que resultam da produção e liberação descontrolada de citosinas.

Contanto que a lesão alveolar aguda seja transitória e não haja interferência com a resposta normal do hospedeiro, todo o processo de lesão, degeneração, necrose, inflamação e reparo pode ocorrer em menos de uma semana. Por outro lado, quando a lesão alveolar se torna persistente ou quando a capacidade do hospedeiro para o reparo está prejudicada, as lesões podem progredir a um estágio irreversível em que a restauração da estrutura alveolar já não é possível. Em doenças como a alveolite alérgica extrínseca, a liberação constante de enzimas proteolíticas e radicais livres por células fagocitárias perpetua o dano alveolar em um círculo vicioso. Em outros casos, como na intoxicação por paraquat, a magnitude da lesão alveolar pode ser tão grave, e os pneumócitos tipo II, membranas basais e interstícios alveolares estão tão danificados, que a capacidade para o reparo alveolar é perdida. As fibronectinas e os fatores de crescimento transformadores (TGFs) liberados pelos macrófagos e outras células mononucleares no local da inflamação crônica regulam o recrutamento, a aderência e a proliferação dos fibroblastos. Por sua vez, essas células sintetizam e liberam quantidade considerável de matriz extracelular (ECM) (colágeno, fibras elásticas ou proteoglicanos), finalmente resultando em fibrose e obliteração total da arquitetura alveolar normal. Em resumo, em doenças nas quais há dano alveolar crônico e irreversível, as lesões invariavelmente progridem para um estágio de fibrose alveolar terminal e fibrose intersticial.

Desordens do Preenchimento Alveolar

As desordens do preenchimento alveolar são um grupo heterogêneo de doenças pulmonares caracterizadas pelo acúmulo de diversos compostos químicos nos lúmens alveolares. As mais comuns são as proteinoses alveolares, nas quais os alvéolos são preenchidos com material eosinofílico granular fino; microlitíase alveolar na qual os alvéolos contêm diversos micrólitos calcificados concêntricos conhecidos como “calcosferitas”. Uma concreção similar mas distinta é conhecida como *corpora*

amilacea, e consiste na acumulação de colesterol (pneumonite por colesterol) ou lipídios (pneumonia lipídica endógena; ver a seção Outras Pneumonias em Gatos). Existe com frequência uma pequena resposta do hospedeiro e, em diversos casos, consiste apenas em uma constatação incidental. Algumas das desordens de preenchimento alveolar se originam de defeitos metabólicos hereditários nas quais as células alveolares (epiteliais ou macrófagos) não podem metabolizar adequadamente ou remover lipídios ou proteínas, enquanto outras resultam de uma síntese excessiva dessas substâncias no pulmão.

Classificação das Pneumonias

Poucos assuntos na patologia veterinária causaram tanto debate como a classificação das pneumonias. Historicamente, as pneumonias em animais foram classificadas ou denominadas com base nos seguintes fatores:

1. Causa presumida, com nomes como pneumonia viral, pasteurelose, pneumonia da cinomose, pneumonia verminótica, pneumonia química e pneumonite de hipersensibilidade
2. Tipo de exsudato, com nomes como pneumonia supurativa, pneumonia fibrinosa e pneumonia piogranulomatosa
3. Características morfológicas, com nomes como pneumonia gangrenosa, pneumonia proliferativa e pneumonia embólica
4. Distribuição das lesões, com nomes como pneumonia focal, pneumonia cranioventral, pneumonia difusa e pneumonia lobar
5. Atributos epidemiológicos, com nomes como pneumonia enzoótica, pleuropneumonia bovina contagiosa e “febre do embarque”
6. Regiões geográficas, com nomes como pneumonia progressiva de Montana
7. Atributos variados, com nomes como pneumonia atípica, pneumonia com manguitos, pneumonia progressiva, pneumonia por aspiração, pneumonite, pulmão do fazendeiro e alveolite alérgica extrínseca

Até o estabelecimento de uma nomenclatura universal e sistemática para as pneumonias animais, os veterinários devem estar familiarizados com essa lista heterogênea de nomes, estando totalmente cientes de que uma doença pode ser conhecida por nomes diferentes. Nos suínos, por exemplo, pneumonia enzoótica, pneumonia viral e pneumonia por *Mycoplasma* referem-se à mesma doença causada por *Mycoplasma hyopneumoniae* (Tabela 9-5).

Tabela 9-5 Tipos Morfológicos de Pneumonias em Animais Domésticos

Tipo de Pneumonia	Porta de Entrada (p. ex., Patógenos)	Distribuição de Lesões	Textura do Pulmão	Exsudato Visível Macroscopicamente	Exemplo de Doença	Sequelas Pulmonares Comuns
Broncopneumonia: supurativa (lobular)	Aerógena (bactérias e micoplasmas)	Consolidação cranioventral	Firme	Exsudato purulento nos brônquios	Pneumonia enzoótica	Abscessos cranioventrais, aderências, bronquiectasia
Broncopneumonia: fibrinosa (lobar)	Aerógena (bactérias e micoplasmas)	Consolidação cranioventral*	Duro	Fibrina no pulmão e pleura	Manheimiose pneumônica	Hiperplasia BALT, "sequestro", aderências pleurais, abscessos
Pneumonia intersticial	Aerógena ou hematógena (vírus, toxina, alérgeno, sepse)	Difusa	Elástica com impressão das costelas	Não visível, aprisionado nos septos alveolares	Influenza, alveolite alérgica extrínseca, PRRS, SARA	Edema, enfisema, hiperplasia alveolar tipo II, fibrose alveolar
Pneumonia granulomatosa	Aerógena ou hematógena (micobactérias, micoses sistêmicas)	Multifocal	Nodular	Nódulos piogranulomatosos, caseosos necrose, nódulos calcificados	Tuberculose, blastomicose, criptococose	Disseminação de infecção aos linfonodos e órgãos distantes
Pneumonia embólica	Hematógena (êmbolos sépticos)	Multifocal	Nodular	Focos purulentos rodeados por hiperemia	Endocardite vegetante, abscesso hepático rompido	Abscessos distribuídos aleatoriamente em todos os lobos pulmonares

SARA, síndrome da angústia respiratória do adulto; *BALT*, tecido linfoide associado aos brônquios; *PRRS*, síndrome reprodutiva e respiratória suína.
*A pleuropneumonia suína consiste em uma exceção, pois frequentemente envolve os lobos caudais.

A palavra *pneumonite* tem sido usada por alguns autores como sinônimo para pneumonia; entretanto, outros restringiram esse termo à inflamação proliferativa crônica que geralmente envolve o interstício alveolar com pouca ou nenhuma evidência de exsudato. Neste capítulo, a palavra *pneumonia* é usada para qualquer lesão inflamatória dos pulmões, independentemente de ser exsudativa ou proliferativa, alveolar ou intersticial.

Com base na textura, distribuição, aparência e exsudação, as pneumonias podem ser diagnosticadas macroscopicamente em quatro tipos morfologicamente distintos: broncopneumonia, pneumonia intersticial, pneumonia embólica e pneumonia granulomatosa. Usando essa classificação, é possível predizer com algum grau de certeza a causa provável (vírus, bactérias, fungos ou parasitas), as portas de entrada (aerógena ou hematógena) e as sequelas possíveis. Esses quatro tipos morfológicos permitem aos clínicos ou patologistas predizer qual a etiologia mais provável, facilitando assim a decisão sobre quais amostras precisam ser colhidas e quais testes devem ser requisitados para o diagnóstico laboratorial (p. ex., histopatológico, bacteriológico, virológico ou toxicológico). Entretanto, a sobreposição desses quatro tipos de pneumonia é possível, e às vezes dois tipos morfológicos podem estar presentes no mesmo pulmão.

Os critérios usados para classificar macroscopicamente as pneumonias em

broncopneumonia, pneumonia intersticial, pneumonia embólica e pneumonia granulomatosa baseiam-se em alterações morfológicas que incluem distribuição, textura, cor e aparência geral dos pulmões afetados (Tabela 9-5). Conforme a distribuição das lesões inflamatórias nos pulmões, as pneumonias podem ser (1) cranioventrais, como na maioria das broncopneumonias; (2) multifocais, como nas pneumonias embólicas; (3) difusas, como nas pneumonias intersticiais; ou (4) localmente extensas, como nas pneumonias granulomatosas (Fig. 9-55). A textura dos pulmões pneumônicos pode ser mais firme ou mais dura (broncopneumonias), mais elástica (borrachenta) do que nos pulmões normais (pneumonias intersticiais) ou apresentar sensação nodular (pneumonias granulomatosas). Descrever em palavras as diferenças palpáveis entre a textura de um pulmão normal comparada com a textura dura ou firme de um pulmão consolidado pode ser uma tarefa difícil. Uma analogia que ilustra essa diferença é baseada no toque de partes da face com a ponta dos dedos defendida por alguns patologistas. A textura de um pulmão normal é comparável à textura do centro da bochecha. A consolidação firme é comparável à textura da ponta do nariz, e a consolidação dura é comparável à textura da testa. O termo *consolidação* é usado frequentemente para descrever um pulmão firme ou duro preenchido com exsudato.

Pulmão normal mostrando o padrão de distribuição de brônquios e bronquíolos.

Broncopneumonia supurativa (pneumonia enzoótica [bacteriana])

Broncopneumonia fibrinosa (febre do embarque [bacteriana])

Pneumonia intersticial (difusa) [influenza viral])

Pneumonia embólica (endocardite bacteriana)

Pneumonia granulomatosa (tuberculose [bacteriana]/micose profundamente assentada)

Metástases tumorais de um local primário não pulmonar (carcinoma mamário)

Tumor pulmonar primário com metástases secundárias

1º

Pneumonia diafragmática dorsal localmente extensa (pleuropneumonia fibrinosa suína [bacteriana])

Pneumonia verminótica (parasitária) (vermes pulmonares)

Pneumonia por aspiração (entubação estomacal inadequada)

Congestão hipostática (decúbito prolongado)

Fig. 9-55 Diagrama esquemático dos padrões de pneumonia e lesões pulmonares. Uma vista dorsal do pulmão bovino ilustra esses padrões. Eles podem ser extrapolados com facilidade para os pulmões de outras espécies de animais domésticos.

(Cortesia de Drs. A. López, Atlantic Veterinary College, e J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Ilinois.)

As alterações na aparência dos pulmões pneumônicos incluem cor anormal, presença de nódulos ou exsudato, aderências fibrinosas ou fibrosas e presença de impressões das costelas nas superfícies serosas (Fig. 9-55). Em superfícies de corte, os

pulmões pneumônicos podem apresentar exsudato, hemorragia, edema, necrose, abscessos, bronquiectasia, granulomas ou piogranulomas e fibrose, dependendo do estágio.

A palpação e a observação cuidadosa dos pulmões são essenciais no diagnóstico da pneumonia (para detalhes, ver a seção Exame do Trato Respiratório).

Broncopneumonia

A *broncopneumonia* é um tipo particular de pneumonia em que a lesão e o processo inflamatório ocorrem primariamente nos lumens brônquico, bronquiolar e alveolar. A broncopneumonia é, sem dúvida, o tipo mais comum de pneumonia vista em animais domésticos e, com poucas exceções, é caracterizada pela consolidação cranioventral dos pulmões (Fig. 9-56). A razão pela qual as broncopneumonias nos animais são quase sempre restritas às porções cranioventrais dos pulmões não é bem compreendida. Fatores que possivelmente contribuem para essa seletividade topográfica dentro dos pulmões incluem: (1) sedimentação gravitacional do exsudato; (2) maior deposição de organismos infecciosos; (3) mecanismos de defesa inadequados; (4) perfusão vascular reduzida; (5) vias aéreas curtas com ramificação abrupta; e (6) diferenças regionais na ventilação.

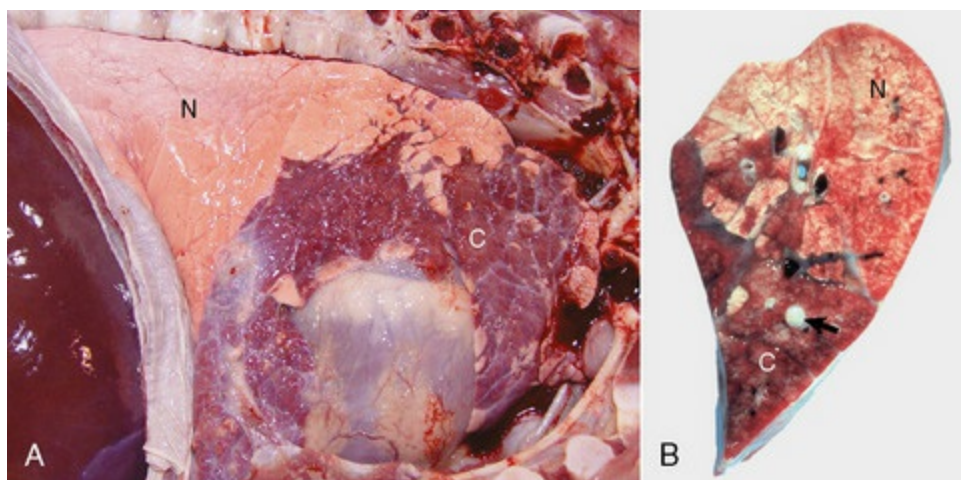



Fig. 9-56 Broncopneumonia supurativa, pneumonia enzoótica, pulmão, bezerro.

A, A consolidação cranioventral (*C*) do pulmão envolve aproximadamente 40% do parênquima pulmonar. A maior parte do pulmão caudal está normal (*N*). **B,** Superfície de corte. O pulmão consolidado está vemelho- escuro a mogno (*C*), e um brônquio principal contém exsudato purulento (*seta*). *N,* normal.

*(**A,** Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College. **B,** Cortesia de Ontario Veterinary College.)*

O termo *cranioventral* da anatomia veterinária é o equivalente a "anterossuperior" da anatomia humana. O último é definido como "em frente (ventral) e acima (cranial)". Sendo aplicado ao pulmão de animais, "cranioventral"

significa a porção ventral do lobo cranial. Contudo, pelo uso comum em patologia veterinária, o termo *cranioventral* usado para descrever a localização de pneumonias passou a significar “cranial e ventral”. Isso inclui as pneumonias que afetam não somente a porção ventral do lobo cranial (cranioventral verdadeiro), mas também aqueles casos em que a pneumonia envolveu as porções ventrais dos lobos pulmonares adjacentes — inicialmente o intermédio e depois os lobos caudais direito e esquerdo.

As broncopneumonias são usualmente causadas por bactérias e micoplasmas, broncoaspiração de alimento ou de conteúdo gástrico, ou por falsa via. Como regra, os patógenos que causam broncopneumonias chegam aos pulmões pelo ar inspirado (via aerógena), de aerossóis infectados ou flora nasal. Antes de estabelecer a infecção, os patógenos devem superar ou evadir os mecanismos de defesa pulmonares. A lesão inicial nas broncopneumonias é centrada na mucosa dos bronquíolos; de lá, o processo inflamatório pode se espalhar ventralmente às porções distais dos alvéolos e dorsalmente para os brônquios. Tipicamente para broncopneumonias, os exsudatos inflamatórios se acumulam nos lumens brônquico, bronquiolar e alveolar, e deixam o interstício alveolar razoavelmente inalterado, exceto por hiperemia. Através dos poros de Kohn, as lesões e o exsudato podem se disseminar centripetamente aos alvéolos adjacentes até que a maior parte ou todos os alvéolos em um lóbulo individual estejam envolvidos. Se o processo inflamatório não pode controlar a causa incitadora da agressão, as lesões estendem-se rapidamente de lóbulo a lóbulo através dos poros alveolares e paredes alveolares destruídas, até que um lobo inteiro ou uma grande parcela de um pulmão esteja envolvida. A lesão tende a se disseminar centrifugamente, com as lesões mais velhas se situando no centro, e o exsudato pode ser forçado e a seguir aspirado para outros lóbulos, onde o processo inflamatório começa novamente.

Nas fases iniciais de broncopneumonia, os vasos pulmonares estão ingurgitados com sangue (hiperemia ativa), e os brônquios, bronquíolos e alvéolos contêm algum líquido (edema de permeabilidade). Nos casos em que a lesão pulmonar é discreta a moderada, citosinas liberadas localmente no pulmão causam rápido recrutamento de neutrófilos e macrófagos alveolares nos bronquíolos e nos alvéolos (Fig. 9-57). Quando a lesão pulmonar é muito mais grave, as citosinas proinflamatórias induzem alterações vasculares mais pronunciadas, ampliando a separação entre as células endoteliais, aumentando a permeabilidade vascular que resulta em exsudato fibrinoso e, algumas vezes, em hemorragia nos alvéolos. Alterações na permeabilidade podem ser agravadas por dano estrutural aos capilares e vasos pulmonares causados diretamente por toxinas microbianas. O resultado final dessas alterações estruturais e funcionais é que os vasos sanguíneos se tornam notavelmente permeáveis e permitem

o vazamento substancial de líquido e proteínas (fibrinogênio) plasmáticos nos alvéolos. O preenchimento de alvéolos, bronquíolos e pequenos brônquios com exsudato inflamatório oblitera progressivamente os espaços aéreos e, consequentemente, as porções dos pulmões gravemente afetados (consolidados) afundam no recipiente quando colocados no fixador. A substituição do ar pelo exsudato altera a textura dos pulmões e, dependendo da gravidade da broncopneumonia, a textura varia de mais firme a mais dura que o normal.

Fig. 9-57 Broncopneumonia supurativa, pulmão, suíno.

A, Observar o bronquíolo obstruído com exsudato purulento. Os alvéolos estão preenchidos com leucócitos e algum fluido edematoso. Coloração H&E. **B,** Diagrama esquemático de bronquiolite aguda. Observar os neutrófilos saindo dos capilares da submucosa (cascata de adesão de leucócitos; ver o Capítulo 3) e entrando nas paredes dos bronquíolos (células azuis = epitélio mucoso ciliado) e, após, no lúmen bronquiolar.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

O termo *consolidação* é usado no exame macroscópico quando a textura do pulmão pneumônico se torna mais firme ou mais dura que o normal em consequência da perda de espaços aéreos devido a exsudação e atelectasia (para detalhes, ver a discussão sobre a textura do pulmão na seção Classificação das Pneumonias). A consolidação inflamatória dos pulmões era chamada no passado de *hepatização* devido ao pulmão afetado ter a aparência e a textura do fígado. O processo foi designado *hepatização vermelha* nos casos agudos com hiperemia ativa acentuada e pequena exsudação de neutrófilos; por outro lado, o processo foi designado *hepatização cinzenta* nos casos crônicos, quando a hiperemia desapareceu mas há exsudação abundante de neutrófilos e macrófagos. Essa terminologia, embora usada e aplicável às pneumonias humanas, é usada raramente na medicina veterinária, principalmente porque a evolução dos processos pneumônicos nos animais não segue necessariamente o padrão vermelho a cinza da hepatização.

Broncopneumonias podem ser arbitrariamente subdivididas em *broncopneumonia supurativa*, se o exsudato é composto predominantemente por neutrófilos, e *broncopneumonia fibrinosa*, se a fibrina é o componente predominante do exsudato (Tabela 9-5). É importante notar que alguns patologistas usam a expressão *pneumonia fibrinosa* ou *pneumonia lobar* como sinônimo de *broncopneumonia* ou *pneumonia lobular* como sinônimo de broncopneumonia supurativa. As pneumonias humanas foram classificadas por diversos anos com base em sua etiologia e morfologia, o que explica o motivo pelo qual a pneumonia por estreptococos

(*Streptococcus pneumoniae*) foi sinônimo de pneumonia lobar. Na literatura antiga, foram descritos quatro estágios distintos da pneumonia pneumocócica como (1) congestão, (2) hepatização vermelha (textura do fígado), (3) hepatização cinzenta e (4) resolução. Devido ao uso de antibióticos efetivos e da prevenção, a pneumonia por pneumococos e seus quatro estágios clássicos raramente é observada; desse modo, essa terminologia foi em grande parte abandonada. Atualmente, o termo *broncopneumonia* é amplamente utilizado para as consolidações supurativa e fibrinosa dos pulmões porque ambas as formas de inflamação têm essencialmente a mesma patogênese, na qual os patógenos alcançam o pulmão pela via aerógena, a lesão ocorre inicialmente nas regiões bronquiais e bronquiolares, e o processo inflamatório se estende centrifugamente para as profundezas dos alvéolos. Deve-se enfatizar que é a severidade da lesão pulmonar que determina se a broncopneumonia se torna supurativa ou fibrinosa. Em alguns casos, entretanto, é difícil discriminar entre broncopneumonia supurativa e fibrinosa porque ambos os tipos podem coexistir (broncopneumonia fibrinossupurativa), e um tipo pode progredir para o outro.

Broncopneumonia Supurativa

A broncopneumonia supurativa é caracterizada pela consolidação cranioventral dos pulmões (Figs. 9-56 e 9-57), pela presença típica de exsudato purulento ou mucopurulento nas vias aéreas. Esse exsudato pode ser mais bem demonstrado comprimindo-se os brônquios intrapulmonares, forçando o exsudato para fora dos brônquios (Fig. 9-56). O processo inflamatório na broncopneumonia supurativa está usualmente confinado a lóbulos individuais e, em consequência dessa distribuição, o padrão lobular do pulmão torna-se notavelmente marcado. Esse padrão é particularmente óbvio em bovinos e suínos porque essas espécies têm lobulação pulmonar proeminente. A aparência macroscópica assemelha-se frequentemente a um tabuleiro de xadrez irregular devido à mistura de lóbulos normais e anormais (consolidados) (Fig. 9-56). Por causa dessa distribuição lobular típica, as broncopneumonias supurativas são frequentemente chamadas de pneumonias lobulares.

Diferentes fases inflamatórias ocorrem na broncopneumonia supurativa, na qual a cor e a aparência dos pulmões consolidados variam consideravelmente, dependendo da virulência dos organismos agressores e da cronicidade da lesão. As fases características da broncopneumonia supurativa podem ser resumidas a seguir:

1. Durante as primeiras 12 horas, quando as bactérias se multiplicam rapidamente, os pulmões se tornam hiperêmicos e edematosos.
2. Logo após, os neutrófilos começam a preencher as vias aéreas e, em 48 horas, o

parênquima começa a se consolidar e adquire textura firme.

3. Três a cinco dias mais tarde, as alterações hiperêmicas são menos óbvias, mas os espaços brônquicos, bronquiolares e alveolares continuam a encher-se com neutrófilos e macrófagos, e os pulmões afetados afundam quando colocados em formalina. Nessa fase, o pulmão afetado tem cor cinza-rosa, e, na superfície de corte, o exsudato purulento pode ser extraído dos brônquios.
4. Em circunstâncias favoráveis, com a infecção sob o controle dos mecanismos de defesa do hospedeiro, os processos inflamatórios começam a regredir, numa fase conhecida como *resolução*. A resolução completa em circunstâncias favoráveis pode durar 1-2 semanas.
5. Nos animais nos quais a infecção pulmonar não pode ser rapidamente contida, as lesões inflamatórias podem progredir para uma fase crônica. Ao redor de 7-10 dias após a infecção, os pulmões tornam-se cinza-pálidos e tomam o aspecto de "carne de peixe". Essa aparência é o resultado de inflamação purulenta e catarral, atelectasia obstrutiva, infiltração mononuclear, hiperplasia linfoide peribronquial e peribronquiolar, e fibrose alveolar precoce.

A resolução completa não é usual na broncopneumonia crônica, e cicatrizes no pulmão, como fibrose pleural e pulmonar; bronquiectasia como consequência da bronquite destrutiva crônica (ver bronquiectasia); atelectasia; adesões pleurais e abscessos do pulmão podem permanecer não resolvidos por períodos prolongados. "Pneumonias enzoóticas" de ruminantes e de suínos são os exemplos típicos de broncopneumonias supurativas crônicas.

Microscopicamente, as broncopneumonias supurativas agudas são caracterizadas por hiperemia, abundantes neutrófilos, macrófagos e restos celulares dentro do lúmen de brônquios, bronquíolos e alvéolos (Fig. 9-57). O recrutamento dos leucócitos é promovido por citosinas, complemento e outros fatores quimiotáticos que são liberados em resposta à lesão alveolar ou pelo efeito quimiotático de toxinas bacterianas, particularmente endotoxinas. Nos casos mais graves, o exsudato purulento ou mucopurulento oblitera completamente o lúmen de brônquios, bronquíolos e alvéolos.

Se a broncopneumonia supurativa é meramente a resposta a uma lesão pulmonar transitória ou a uma infecção suave, as lesões resolvem sem intercorrências. Dentro de 7-10 dias, o exsudato celular pode ser removido dos pulmões mediante o elevador mucociliar, e a resolução completa pode ocorrer dentro de quatro semanas. Em outros casos, se a lesão ou a infecção é persistente, a broncopneumonia supurativa pode tornar-se crônica com hiperplasia das células caliciformes, um componente importante do processo inflamatório. Dependendo da

proporção de pus e de muco, o exsudato na broncopneumonia supurativa crônica varia de mucopurulento a mucoide. Exsudato mucoide é encontrado nos estágios mais crônicos, quando o pulmão consolidado tem a aparência de “carne de peixe”.

Hiperplasia do BALT é outra alteração comumente vista em broncopneumonias supurativas crônicas; macroscopicamente é identificada como nódulos brancos visíveis (manguitos) em torno das paredes brônquicas (pneumonia com manguitos). Essa alteração hiperplásica indica apenas uma reação normal do tecido linfoide à infecção. Sequelas adicionais da broncopneumonia supurativa crônica incluem bronquiectasia (Fig. 9-51), abscessos pulmonares e aderências pleurais (da pleurite), e atelectasia e enfisema pela obstrução parcial ou total de brônquios ou bronquíolos (p. ex., bronquiectasia).

Clinicamente, as broncopneumonias supurativas podem ser agudas e fulminantes, mas são frequentemente crônicas, dependendo do agente etiológico, dos fatores de estresse que afetam o hospedeiro e da condição imunológica. Patógenos que mais comumente causam broncopneumonia supurativa em animais domésticos incluem *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica*, *Arcanobacterium* (*Actinomyces*) *pyogenes*, *Streptococcus* spp., *Escherichia coli* e várias espécies de micoplasmas. A maioria desses organismos são patógenos secundários que requerem um dano precedente dos mecanismos de defesa pulmonares que permitam a colonização dos pulmões e estabelecer uma infecção. A broncopneumonia supurativa pode também resultar da aspiração de material não irritante (p. ex., leite). A gangrena pulmonar pode ocorrer após o pulmão broncopneumônico ser invadido por bactérias saprófitas (pneumonia por aspiração).

Broncopneumonia Fibrinosa

A broncopneumonia fibrinosa é semelhante à broncopneumonia supurativa, exceto que o exsudato predominante é fibrinoso mais do que neutrofílico. Com somente algumas exceções, as broncopneumonias fibrinosas têm distribuição cranioventral (Fig. 9-58; ver a Fig. 9-55). Entretanto, a exsudação não é restrita aos limites de lóbulos pulmonares individuais, como é o caso das broncopneumonias supurativas. Em vez disso, o processo inflamatório na pneumonia fibrinosa envolve numerosos lóbulos vizinhos e o exsudato move-se rapidamente através do tecido pulmonar até que o lobo pulmonar inteiro seja rapidamente afetado. Devido ao envolvimento de todo o lobo e da superfície pleural, as broncopneumonias fibrinosas são chamadas também de pneumonias lobares ou pleuropneumonias. Em termos gerais, as broncopneumonias fibrinosas são o resultado de lesão pulmonar mais grave e, portanto, mais potencialmente letais na sequência do processo inflamatório que as broncopneumonias supurativas. Mesmo nos casos em que a broncopneumonia

fibrinosa envolve 30% ou menos da área total, os sinais clínicos e a morte podem ocorrer em consequência de toxemia acentuada e sepse.

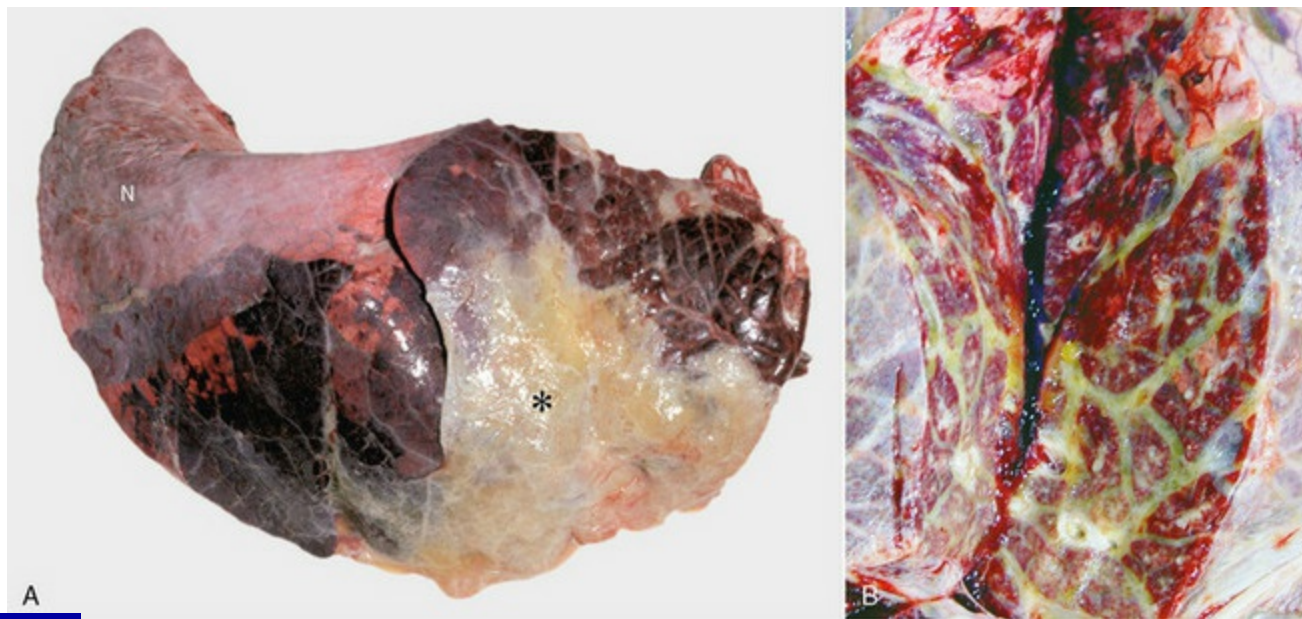



Fig. 9-58 Broncopneumonia fibrinosa (pleuropneumonia), pulmão direito, novilho.

A, A pneumonia apresenta distribuição cranioventral que se estende nos lobos médio e caudal, afetando aproximadamente 80% do parênquima pulmonar. O pulmão se apresenta firme, intumescido e coberto com fibrina amarela (*). A porção dorsal do pulmão caudal está normal (*N*). **B,** Superfície de corte. O parênquima afetado aparenta estar escuro e hiperêmico quando comparado com o pulmão mais normal (*quarto superior da figura*). Os septos interlobulares estão proeminentes (*bandas amarelas*) devido à acumulação de fibrina e fluido de edema. Esse tipo de lesão é típica de infecção por *Mannheimia haemolytica* no gado (febre do embarque).

*(**A,** cortesia de Ontario Veterinary College. **B,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

O aspecto macroscópico da broncopneumonia fibrinosa depende da idade e severidade da lesão e se a superfície pleural ou a superfície de corte do pulmão são visualizadas. Externamente, as fases iniciais das broncopneumonias fibrinosas são caracterizadas por congestão acentuada e hemorragia, dando aos pulmões afetados coloração vermelha intensa característica. Algumas horas mais tarde, a fibrina começa a se acumular na superfície pleural, dando à pleura aparência de vidro fosco e, finalmente, forma placas de exsudato fibrinoso sobre um pulmão vermelho-escuro (Fig. 9-58). Nessa fase, um líquido amarelo começa a se acumular na cavidade torácica. A cor da fibrina depositada sobre a superfície pleural também é variável. Pode ser amarela quando o exsudato é formado principalmente por fibrina, acastanhada quando a fibrina está misturada com sangue, e cinza quando grande número de leucócitos faz parte da placa fibrinosa. Devido à tendência da fibrina em se depositar na superfície pleural, alguns patologistas usam o termo *pleuropneumonia* como sinônimo de broncopneumonia fibrinosa.

Na superfície de corte, as fases iniciais da broncopneumonia fibrinosa são observadas como uma consolidação vermelha simples (Fig. 9-58). Em casos mais avançados (24 horas), a broncopneumonia fibrinosa é usualmente acompanhada por dilatação marcada e trombose de vasos linfáticos e de edema dos septos interlobulares. Essa distensão dos septos interlobulares dá aos pulmões afetados uma aparência marmoreada típica. Áreas focais distintas de necrose coagulativa no parênquima pulmonar também são comuns na broncopneumonia fibrinosa, como na pneumonia da febre do embarque e na pleuropneumonia bovina contagiosa. Em animais que sobrevivem aos estágios iniciais da broncopneumonia fibrinosa, a necrose pulmonar frequentemente desenvolve-se em "sequestro" pulmonar, que são pedaços isolados de pulmão necrosado encapsulados por tecido conjuntivo. O sequestro pulmonar resulta de necrose extensa do tecido pulmonar, seja por isquemia severa (infarto) causado por trombose de algum vaso pulmonar principal, como na pleuropneumonia bovina contagiosa, ou pelo efeito de toxinas necrosantes liberadas por bactérias patogênicas, como a *Mannheimia haemolytica*. Sequestro em patologia veterinária não deve ser confundido com "sequestração broncopulmonar", uma expressão usada na patologia humana para descrever malformação congênita, na qual lobos inteiros ou partes do pulmão desenvolvem-se sem conexões normais com as vias aéreas ou sistemas vasculares.

Microscopicamente, no estágio inicial da broncopneumonia fibrinosa, há exsudação maciça de proteínas plasmáticas para bronquíolos e alvéolos, e, em consequência, a maioria dos espaços aéreos torna-se obliterada pelo líquido e pela fibrina. O vazamento de fibrina e líquido para o lúmen alveolar deve-se à extensa quebra da integridade e à permeabilidade aumentada da barreira hematoaérea. Os exsudatos fibrinosos podem mover-se de alvéolo para alvéolo através dos poros de Kohn. Por ser a fibrina quimiotática para neutrófilos, esses leucócitos estão sempre presentes algumas horas após o início da inflamação fibrinosa. À medida que a inflamação progride (3-5 dias), o exsudato fluido é gradualmente substituído por exsudato fibrinocelular composto de fibrina, neutrófilos, macrófagos e detritos necróticos (Fig. 9-59). Em casos crônicos (após sete dias), há fibrose marcada dos septos interlobulares e da pleura.

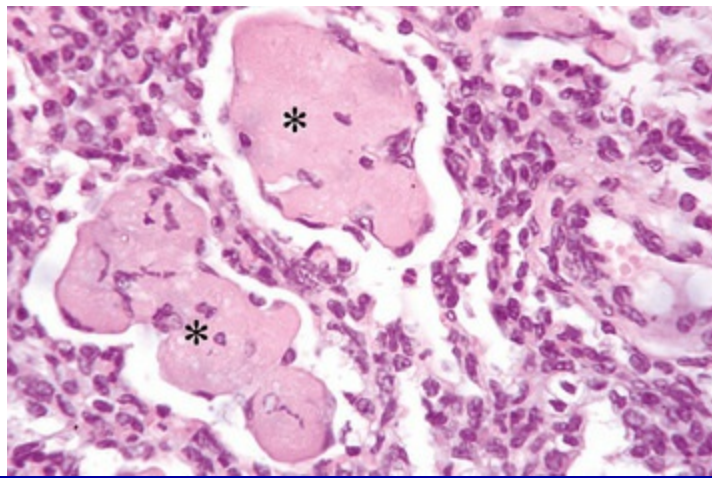



Fig. 9-59 Broncopneumonia fibrinosa, crônica, pulmão, bezerro.
Note grandes agregados de fibrina condensada (*asteriscos*) cercada e infiltrada por células fagocíticas. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Em contraste com a broncopneumonia supurativa, a broncopneumonia fibrinosa raramente resolve completamente, deixando cicatrizes visíveis sob a forma de fibrose pulmonar e de aderências pleurais. As sequelas mais comuns encontradas em animais que sobrevivem a um episódio agudo de broncopneumonia fibrinosa incluem bronquiolite obliterante, na qual o exsudato organizado torna-se unido ao lúmen bronquiolar; gangrena, quando bactérias saprófitas colonizam o pulmão necrosado; sequestro pulmonar; fibrose pulmonar; abscessos; e pleurite crônica com aderências pleurais. Em alguns casos, a pleurite pode ser tão extensa que as aderências fibrosas se estendem para o saco pericárdico. Patógenos causadores de broncopneumonia fibrinosa em animais domésticos incluem *Mannheimia* (*Pasteurella*) *haemolytica* (mannheimiose pneumônica), *Histophilus somni* (anteriormente *Haemophilus somnus*), *Actinobacillus pleuropneumoniae* (pleuropneumonia suína), *Mycoplasma bovis* e *Mycoplasma mycoides* ssp. *mycoides* tipo colônia pequena (pleuropneumonia bovina contagiosa). A broncopneumonia fibrinosa e a gangrena pulmonar podem também resultar da broncoaspiração de materiais irritantes, como o conteúdo gástrico.

Broncopneumonia hemorrágica fulminante pode ser causada por bactérias altamente patogênicas, como o *Bacillus anthracis*. Embora as lesões no antraz estejam relacionadas primeiramente a septicemia e sepse graves, o antraz deve sempre ser suspeitado nos animais com morte súbita e com pneumonia fibrino-hemorrágica aguda acentuada, esplenomegalia e hemorragias multissistêmicas. Os animais são considerados bons sentinelas para o antraz nos casos de bioterrorismo.

Pneumonia Intersticial

Pneumonia intersticial refere-se a um tipo de pneumonia na qual a lesão e o processo

inflamatório ocorrem primariamente em algumas das três camadas das paredes alveolares (endotélio, membrana basal e epitélio alveolar) e do interstício bronquiolar adjacente. Esse tipo de pneumonia tem diagnóstico mais difícil na necropsia, exigindo confirmação microscópica, sendo facilmente confundida devido à congestão apresentada no pulmão com edema, hiperinflação ou enfisema.

A patogênese da pneumonia intersticial é complexa e pode resultar de lesão aerógena ao epitélio alveolar (pneumócitos tipos I e II) ou de lesão hematógena ao endotélio capilar alveolar ou à membrana basal alveolar. A inalação de gases tóxicos (*i.e.*, ozônio, NO_2) emanações tóxicas (inalação de fumo) e a infecção com vírus pneumotrópicos (influenza, IBR, RVE, cinomose) podem danificar o epitélio alveolar. Antígenos inalados, como esporos de fungos, combinam-se com os anticorpos circulantes e formam depósitos de complexos antígeno-anticorpo (hipersensibilidade tipo III) na parede alveolar, que iniciam uma cascata de respostas inflamatórias e lesão (alveolite alérgica). A lesão hematógena ao endotélio vascular ocorre em septicemias (sepses), CID, larva *migrans* (*Ascaris suum*), toxinas absorvidas no trato alimentar (endotoxinas) ou por metabólitos tóxicos gerados localmente nos pulmões (3-metilindol, paraquat), liberação de radicais livres nos capilares alveolares (SARA) e viremias e infecções com vírus endoteliotrópicos (adenovírus canino [CAV] e peste suína clássica [cólera suína]).

As pneumonias intersticiais em animais domésticos, como as humanas, são subdivididas, com base em alguns aspectos morfológicos, em agudas e crônicas. Deve-se manter em mente, entretanto, que nem todas as pneumonias intersticiais agudas são fatais ou progridem necessariamente para o tipo crônico.

Pneumonias Intersticiais Agudas

As pneumonias intersticiais agudas começam com lesão ao pneumócito tipo I ou ao endotélio capilar alveolar, o que provoca a quebra da barreira hematoaérea e exsudação subsequente de proteínas plasmáticas no espaço alveolar. Esse vazamento de líquido proteináceo no lúmen alveolar constitui a fase exsudativa da pneumonia intersticial aguda. Em alguns casos de dano alveolar difuso, proteínas plasmáticas exsudadas se misturam com os lipídios e outros componentes do surfactante pulmonar e formam membranas alongadas que se tornam parcialmente unidas à membrana basal alveolar e às paredes bronquiolares. Essas membranas são chamadas membranas hialinas porque têm aparência hialina (eosinofílica, homogênea e amorfa) no exame microscópico (Figs. 9-37 e 9-45). Além da exsudação intra-alveolar de líquido, o edema inflamatório e os neutrófilos se acumulam no interstício alveolar e causam o espessamento das paredes alveolares. Essa fase exsudativa aguda é usualmente seguida, alguns dias mais tarde, pela fase proliferativa das pneumonias

intersticiais agudas caracterizada por hiperplasia de pneumócitos tipo II para substituir as células alveolares tipo I perdidas. Os pneumócitos tipo II são, de fato, as células progenitoras que se diferenciam e substituem os pneumócitos tipo I necrosados (ver a seção Aspectos Gerais da Inflamação Pulmonar). Como consequência, as paredes alveolares tornam-se cada vez mais espessadas. Esse processo é, em parte, a razão pela qual os pulmões se tornam com textura de borracha à palpação, o que previne o colapso normal depois que o tórax é aberto, e por que a superfície de corte do pulmão tem “aparência carnuda”.

As pneumonias intersticiais agudas são frequentemente suaves e transitórias, especialmente as causadas por alguns vírus respiratórios, como os responsáveis pela influenza equina e suína. Essas formas suaves de pneumonia são raramente vistas pós-morte porque não são fatais e não deixam sequelas significativas (ver a seção Mecanismos de Defesa do Sistema de Troca). Em casos graves de pneumonia intersticial aguda, os animais podem morrer por insuficiência respiratória, geralmente em consequência de dano alveolar difuso e profusa fase exsudativa (vazamento de líquido proteináceo) que resulta em edema pulmonar fatal. Exemplos desse tipo de pneumonia intersticial aguda fatal são edema e enfisema pulmonar bovino e SARA em todas as espécies.

Lesões macroscópicas

Em contraste com as broncopneumonias, que geralmente têm distribuição cranioventral, nas pneumonias intersticiais agudas ou crônicas as lesões são distribuídas mais difusamente, e usualmente afetam todos os lobos pulmonares ou, em alguns casos, são mais pronunciadas nos aspectos dorsocaudais dos pulmões. Três aspectos macroscópicos importantes da pneumonia intersticial são (1) a falha dos pulmões em colapsar quando a cavidade torácica é aberta, (2) a presença ocasional de impressões das costelas na superfície pleural dos pulmões indicando pobre esvaziamento e (3) a falta de exsudatos visíveis nas vias aéreas a menos que complicadas por pneumonia bacteriana secundária (Figs. 9-60; ver também a Fig. 9-55). A cor dos pulmões afetados varia de difusamente vermelha a difusamente cinza-pálida a uma aparência vermelha, pálida mosqueada em casos crônicos. Pulmões pálidos são causados pela obliteração acentuada de capilares alveolares (relação reduzida sangue-tecido), especialmente evidente quando há fibrose das paredes alveolares. A textura dos pulmões com pneumonia intersticial não complicada é tipicamente elástica ou de borracha, mas o diagnóstico definitivo baseado somente na textura é difícil, exigindo exame histopatológico. Em uma superfície de corte, os pulmões podem aparecer mais “carnudos” (tendo textura e aparência de carne crua) e não ter nenhuma evidência de exsudato nos brônquios ou na pleura (Fig. 9-60). As

pneumonias intersticiais agudas, particularmente em bovinos, são frequentemente acompanhadas de edema pulmonar (fase exsudativa) e de enfisema intersticial secundário à obstrução parcial dos bronquíolos pelo líquido do edema e pelo arquejo antes da morte. Uma vez que o edema tende a gravitar nas porções cranioventrais dos pulmões e o enfisema é frequentemente mais óbvio nos aspectos dorsocaudais, as pneumonias intersticiais agudas em bovinos têm, ocasionalmente, um padrão macroscópico cranioventral que pode se assemelhar, de modo geral, ao da broncopneumonia, apesar da textura diferente. Os pulmões são notavelmente pesados devido ao edema e às alterações infiltrativas e proliferativas.

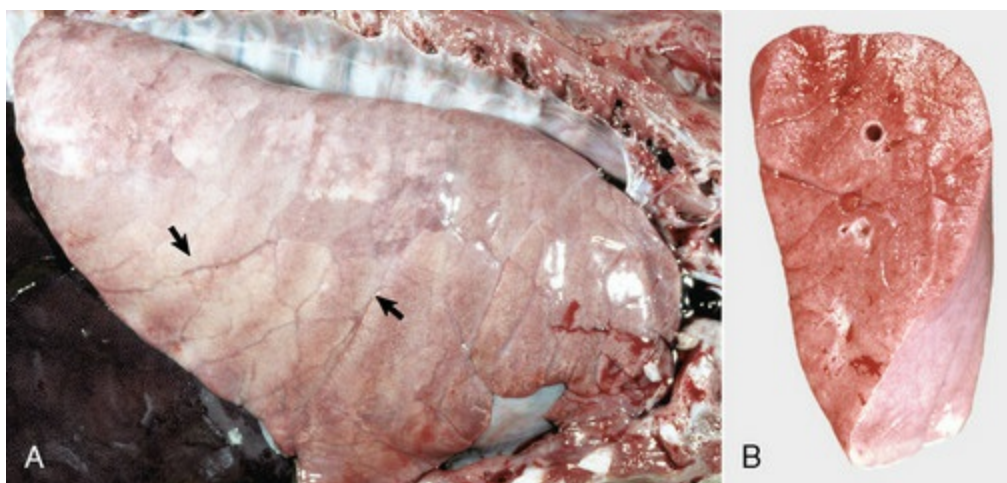



Fig. 9-60 Pneumonia intersticial, pulmão, suíno confinado.

A, O pulmão é pesado, pálido e com textura de borracha. Ele também tem impressões costais proeminentes (*setas*), resultado da hipercelularidade do interstício e da insuficiência dos pulmões em colapsar quando o tórax é aberto. **B,** Seção transversal. O parênquima pulmonar tem aparência “carnuda” e algum edema, mas nenhum exsudato está presente nas vias aéreas ou na superfície pleural. Esse tipo de alteração do pulmão nos suínos é altamente sugestivo de pneumonia viral.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Pneumonia Intersticial Crônica

Quando a fonte da lesão alveolar persiste, as lesões proliferativas e infiltrativas da pneumonia intersticial aguda podem progredir para um estágio morfológico diferente chamado de *pneumonia intersticial crônica,* cuja marca característica é a fibrose das paredes alveolares (com ou sem fibrose intra-alveolar) e alterações infiltrativas e proliferativas. As alterações infiltrativas são caracterizadas pela presença de linfócitos, macrófagos, fibroblastos e miofibroblastos no interstício alveolar (Fig. 9-61). As alterações proliferativas são geralmente caracterizadas por hiperplasia e persistência de pneumócitos tipo II (Fig. 9-54) e, raramente, por metaplasia escamosa do epitélio alveolar. Deve-se enfatizar outra vez que, embora as lesões na pneumonia intersticial sejam centradas nas paredes alveolares e em seu interstício,

uma mistura de células epiteliais descamadas, macrófagos e células mononucleares está usualmente presente no lúmen de bronquíolos e alvéolos. Além disso, podem ocorrer alterações concomitantes como granulomas microscópicos e hiperplasia do músculo liso nos bronquíolos e arteríolas pulmonares. Pneumonia progressiva ovina, pneumonites por hipersensibilidade em bovinos e cães, e silicose em equinos são bons exemplos veterinários de pneumonia intersticial crônica. As pneumoconioses (silicose, asbestose), a intoxicação por paraquat, drogas antineoplásicas pneumotóxicas (bleomicina) e a alveolite alérgica extrínseca ("pulmão de fazendeiro") são exemplos conhecidos de doenças que resultam em pneumonias intersticiais crônicas em seres humanos. A migração pulmonar maciça de larvas de ascarídeos em suínos também causa pneumonia intersticial (Fig. 9-62).

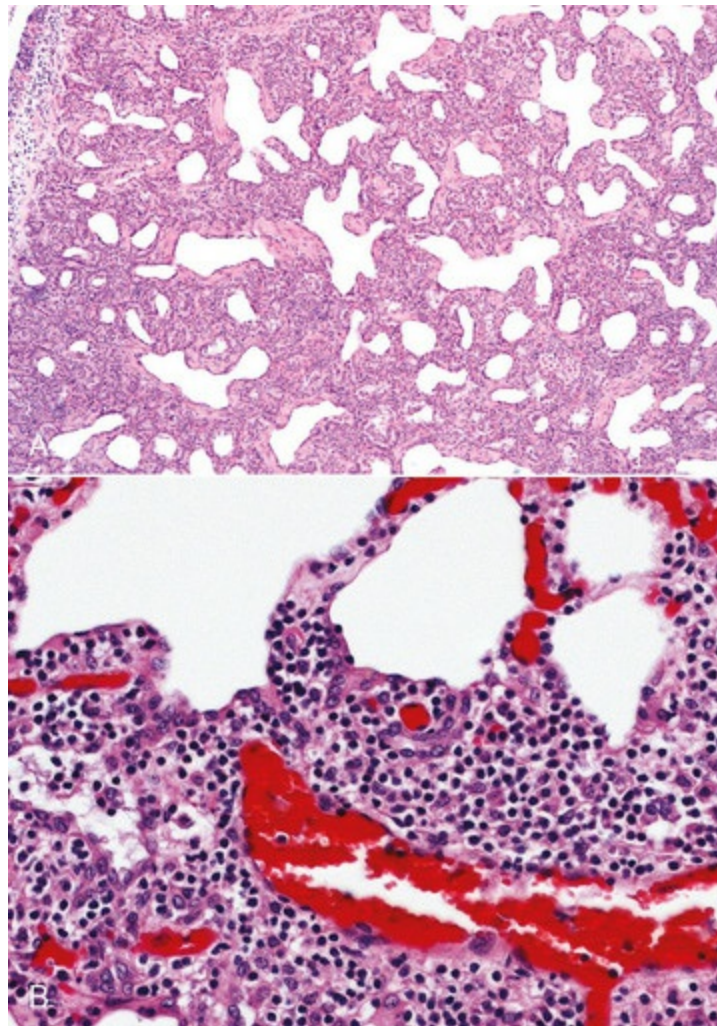



Fig. 9-61 Pneumonia intersticial, pulmão, ovino idoso.

A, Os septos alveolares estão notavelmente espessados pela infiltração intersticial severa de células inflamatórias. Coloração H&E. **B,** Vista com ampliação maior de **A** mostra grande número de linfócitos e outras células mononucleares infiltrando o interstício dos septos alveolares. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Western College of Veterinary Medicine. **B,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

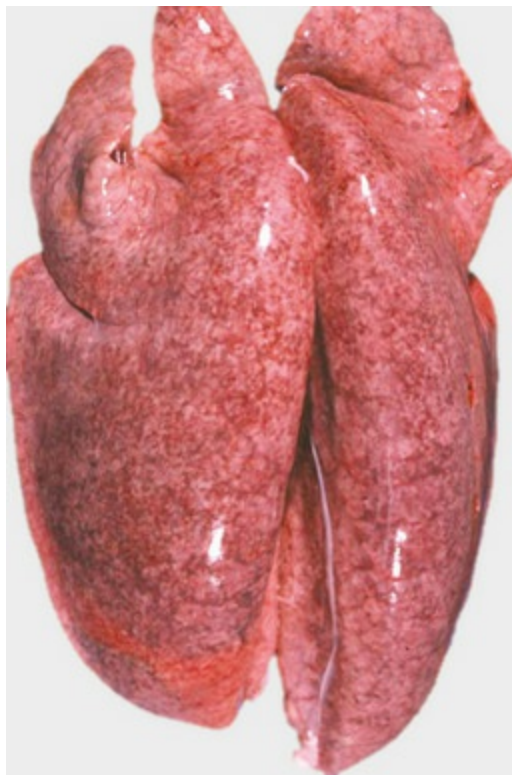



Fig. 9-62 Pneumonia intersticial, edema e hemorragia, pulmões, porco.

Esse porco apresentou migração de larvas de *Ascaris suum*. Os pulmões eram pesados e úmidos, e não colabaram quando o tórax foi aberto como resultado do edema pulmonar. A aparência manchada dos pulmões é devida à presença de numerosas petéquias dispersas no parênquima pulmonar. Petéquias são provavelmente hemorragias alveolares causadas por larvas migrantes. As larvas deixam a corrente circulatória para entrar nos alvéolos, penetrando e rompendo capilares alveolares e danificando assim a barreira sangue-ar nos septos alveolares.

(Cortesia de Dr. J.M. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Existe um grupo insidioso e mal compreendido de doenças intersticiais crônicas, tanto em humanos como animais, que finalmente progridem para fibrose intersticial terminal. Essas formas foram originalmente consideradas como resultado de ciclos repetidos de lesão alveolar, inflamação e resposta fibroblástica/mioblástica a agentes desconhecidos. Contudo, terapias anti-inflamatórias agressivas geralmente falham em prevenir ou reduzir a severidade da fibrose. Atualmente, é proposto que mutações genéticas alteram a comunicação célula-célula entre as células epiteliais e mesenquimais no pulmão. Essa comunicação celular aberrante leva a uma superexpressão de moléculas inflamatórias e de reparo (p. ex., IL-4, IL-13, TGF-β1 e caveolina), levando à apoptose aumentada e deposição intersticial de matriz extracelular (ECM). As doenças intersticiais crônicas (restritivas) na medicina humana incluem "fibrose pulmonar idiopática", "pneumonia intersticial não específica", "pneumonia intersticial não usual" e "pneumonia organizada criptogênica", também denominada *bronquiolite obliterante com pneumonia organizada* (BOOP). A fibrose pulmonar multinodular equina e a fibrose pulmonar idiopática

felina são exemplos desse tipo de doença intersticial progressiva na medicina veterinária. Foi relatado que, em raros casos, a remodelação alveolar crônica e a fibrose intersticial podem progredir para câncer de pulmão.

O termo *pneumonia broncointersticial* vem sendo introduzido na patologia veterinária para descrever casos nos quais as lesões pulmonares compartilham alguns aspectos histológicos com a broncopneumonia e com a pneumonia intersticial. Esse tipo combinado de pneumonia é de fato visto com frequência em muitas infecções virais nas quais os vírus replicam e causam necrose em células brônquicas, bronquiolares e alveolares. Danos ao epitélio brônquico e bronquiolar causam influxo de neutrófilos semelhante ao das broncopneumonias, e o dano às paredes alveolares causa proliferação de pneumócitos do tipo II, como a que ocorre na fase proliferativa das pneumonias intersticiais agudas. É importante enfatizar que a pneumonia broncointersticial consiste em um diagnóstico microscópico, não macroscópico. Exemplos da pneumonia broncointersticial incluem casos não complicados de infecções pelo vírus sincicial respiratório em bovinos e cordeiros, cinomose em cães e influenza em suínos e equinos.

Pneumonia Embólica

A pneumonia embólica consiste em um tipo particular de pneumonia em que a lesão pulmonar é hematógena, e a resposta inflamatória tipicamente centrada nas arteríolas pulmonares e em capilares alveolares. Os pulmões atuam como um filtro biológico para partículas circulantes. Os tromboêmbolos estéreis, a menos que extremamente grandes, rapidamente são dissolvidos e removidos da vasculatura pulmonar pela fibrinólise, causando pouco ou nenhum efeito desfavorável. Estudos experimentais têm confirmado que a maioria dos tipos de bactérias quando injetadas intravenosamente (bacteriemia) é fagocitada por macrófagos intravasculares pulmonares ou desvia dos pulmões, sendo finalmente aprisionadas por macrófagos no fígado, baço, articulações ou em outros órgãos. Para causar infecção pulmonar, as bactérias circulantes devem primeiramente unir-se ao endotélio pulmonar com proteínas de ligação específicas ou simplesmente se ligar à fibrina intravascular e então evadir a fagocitose por macrófagos intravasculares ou leucócitos. Os trombos sépticos facilitam a captura das bactérias nos vasos pulmonares e fornecem um meio favorável para evadir a fagocitose. Uma vez presas na vasculatura pulmonar, usualmente em arteríolas pequenas ou em capilares alveolares, as bactérias agressoras rompem o endotélio e as membranas basais, disseminando-se a partir dos vasos para o interstício e ao pulmão circunvizinho, formando finalmente um novo foco de infecção.

A pneumonia embólica é caracterizada por lesões multifocais aleatoriamente

distribuídas em todos os lobos pulmonares (Fig. 9-55). As lesões iniciais da pneumonia embólica são caracterizadas macroscopicamente pela presença de focos brancos muito pequenos (1-10 mm), cercados por halo vermelho hemorrágico discreto (Fig. 9-63; consulte também a Figura Web 9-9 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A menos que os êmbolos cheguem a um número maciço, causando edema pulmonar fatal, a pneumonia embólica é raramente fatal; consequentemente, essas lesões agudas são raramente observadas no exame pós-morte. Na maioria dos casos, as lesões agudas, se não resolvidas, progridem rapidamente para abscessos pulmonares. Estes são distribuídos aleatoriamente em todos os lobos e não estão restritos aos aspectos cranioventrais dos pulmões, como é o caso dos abscessos desenvolvidos a partir de broncopneumonias supurativas. As lesões microscópicas precoces na pneumonia embólica são sempre focais (Fig. 9-64), diferindo, portanto, daquelas da endotoxemia ou da septicemia, em que o dano endotelial e as reações intersticiais (pneumonia intersticial) são difusamente distribuídos nos pulmões.

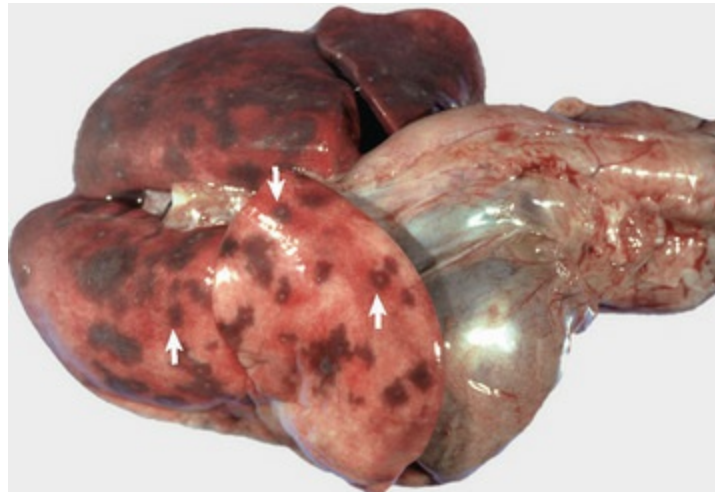



Fig. 9-63 Pneumonia embólica, pulmões, filhote de cão com seis semanas de idade.

Grandes focos hemorrágicos estão dispersos de maneira uniforme por todos os lobos pulmonares (*setas*). Esses focos hemorrágicos são locais de alojamento de êmbolos de *Pseudomonas aeruginosa* (sépticos) originados de enterite necrosante. Note a distribuição multifocal dos focos inflamatórios, que é típica da pneumonia embólica. Os êmbolos sépticos também estavam presentes no fígado.

(Cortesia de Atlantic Veterinary College.)

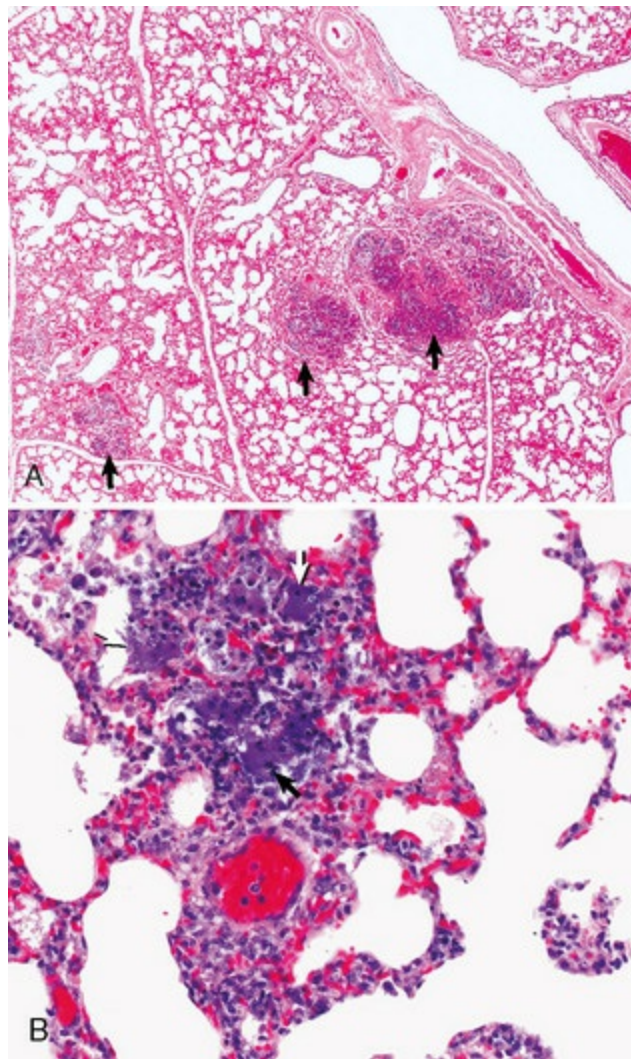



Fig. 9-64 Pneumonia embólica, pulmão, vaca.

A, Focos de necrose e infiltração de neutrófilos (*setas*) que resultam de êmbolos sépticos. Note a distribuição multifocal da lesão, que é típica da pneumonia embólica. A endocardite vegetante que envolve a valva tricúspide era a fonte de êmbolos sépticos nessa vaca. Coloração H&E. **B,** Foco de embolia no pulmão. Observar as colônias de bactérias (*setas*) misturadas com neutrófilos e resíduos celulares. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Quando é diagnosticada na necropsia pneumonia embólica ou suas sequelas (abscessos), é necessário atentar para localizar a fonte dos êmbolos sépticos. As causas mais comuns incluem ruptura de abscessos hepáticos na veia cava caudal em bovinos, onfaloflebite em animais de fazenda, infecções bacterianas crônicas de pele ou infecções do casco e cateteres jugulares contaminados em todas as espécies (Fig. 9-46). A endocardite valvular ou mural no lado direito do coração é uma fonte usual de êmbolos sépticos e de pneumonia embólica em todas as espécies. Mais frequentemente, os isolados bacterianos de êmbolos pulmonares sépticos em animais domésticos são *Arcanobacterium* (*Actinomyces*) *pyogenes* (gado), *Fusobacterium necrophorum* (gado, suínos e humanos), *Erysipelothrix rhusiopathiae* (suínos, gado, cães e humanos), *Streptococcus suis* tipo II (suínos), *Staphylococcus aureus* (cães, humanos)

e *Streptococcus equi* (equinos).

Pneumonia Granulomatosa

Pneumonia granulomatosa define um tipo particular de pneumonia em que lesões via aerógena ou hematógena são causadas por organismos ou partículas que resistem à fagocitose e evocam uma reação inflamatória local com numerosos macrófagos alveolares e intersticiais, linfócitos, alguns neutrófilos e, às vezes, células gigantes. O termo *granulomatoso* é usado aqui para descrever um padrão anatômico de pneumonia caracterizado, tipicamente, pela presença de granulomas.

A patogênese da pneumonia granulomatosa compartilha algumas similaridades com as pneumonias intersticiais e embólicas. Não surpreendentemente, alguns patologistas agrupam as pneumonias granulomatosas dentro de um desses tipos de pneumonia (p. ex., pneumonia intersticial granulomatosa). O que torna a pneumonia granulomatosa um tipo distinto não é tanto a porta de entrada ou o local da lesão inicial nos pulmões, mas o tipo peculiar de resposta inflamatória que resulta na formação de granulomas, que podem ser facilmente reconhecidos nos exames macro e microscópico. A porta de entrada do agente nos pulmões pode ser aerógena ou hematógena. Como regra geral, os agentes que causam a pneumonia granulomatosa são resistentes à morte intracelular por células fagocitárias e à resposta inflamatória aguda e persistem no tecido afetado por muito tempo.

As causas mais comuns da pneumonia granulomatosa em animais incluem doenças fúngicas sistêmicas como criptococose (*Cryptococcus neoformans*), coccidioidomicose (*Coccidioides immitis*), histoplasmose (*Histoplasma capsulatum*) e blastomicose (*Blastomyces dermatitidis*). Na maioria dessas doenças fúngicas, a porta de entrada é aerógena e, dos pulmões, os fungos se disseminam sistemicamente a outros órgãos, particularmente linfonodos, fígado e baço. A pneumonia granulomatosa é também causada por algumas doenças bacterianas, como a tuberculose (*Mycobacterium bovis*) em todas as espécies e por material estranho inalado (amido). Esporadicamente, parasitas aberrantes como a *Fasciola hepatica* em bovinos e aspiração de corpos estranhos podem causar pneumonia granulomatosa. A peritonite infecciosa felina é uma das poucas infecções virais dos animais domésticos que resultam em pneumonia granulomatosa. As lesões são causadas pela deposição de complexos antígeno-anticorpo na vasculatura de muitos órgãos, incluindo os pulmões, com vasculite subsequente.

A pneumonia granulomatosa é caracterizada pela presença de número variável de granulomas caseosos ou não caseosos distribuídos aleatoriamente nos pulmões (Figs. 9-65; ver também a Fig. 9-55). Na palpação, os pulmões têm caráter nodular típico dado por nódulos bem limitados, de tamanhos variados, que geralmente têm textura firme, especialmente se ocorreu calcificação (Fig. 9-65). Durante o exame pós-

morte, os granulomas nos pulmões podem ocasionalmente ser confundidos com neoplasmas. Microscopicamente, os granulomas pulmonares são compostos de um centro de tecido necrótico, rodeado por uma faixa de macrófagos (células epitelioides) e células gigantes e uma camada externa de tecido conjuntivo usualmente infiltrada por linfócitos e plasmócitos (Fig. 9-66). Ao contrário de outros tipos de pneumonia, o agente causal na pneumonia granulomatosa pode, em muitos casos, ser identificado microscopicamente nas secções coradas pela reação de PAS ou pelas colorações prata metenamina de Grocott-Gomori (G-GMS) para fungos ou coloração álcool-ácido para micobactérias.

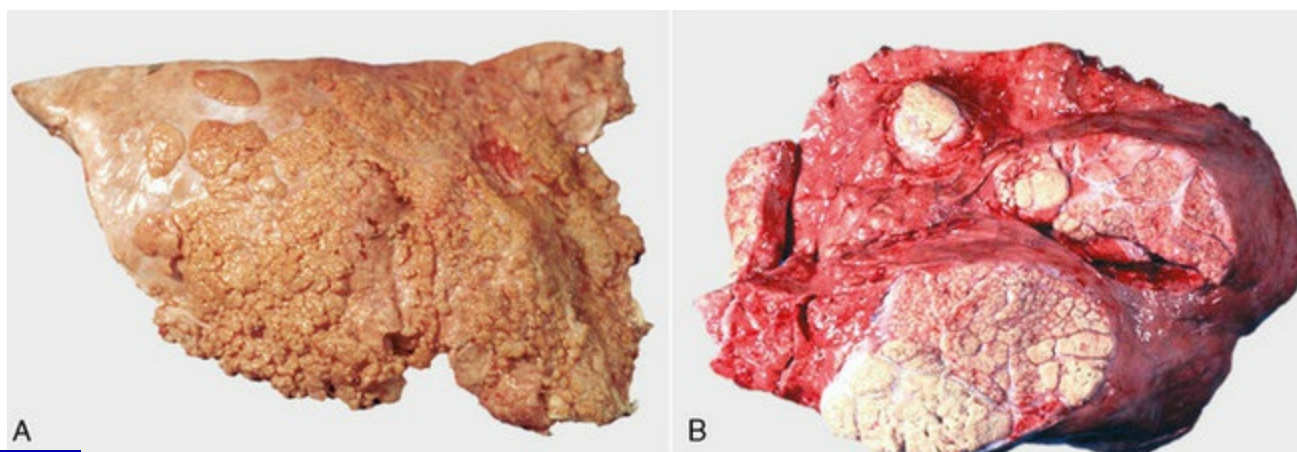



Fig. 9-65 Tuberculose pulmonar, pulmão, vaca idosa.

A, Pneumonia granulomatosa multifocal coalescente envolvendo a maior parte do pulmão, à exceção da parte dorsal do lobo caudal. **B,** Seção transversal. Grandes granulomas caseosos multifocais a confluentes estão presentes no parênquima pulmonar. Note a aparência caseosa ("queijo" amarelo-branco pálido) dos granulomas, que é típica da tuberculose bovina.

*(**A,** cortesia de Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM, México. **B,** cortesia de Dr. J.M. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)*

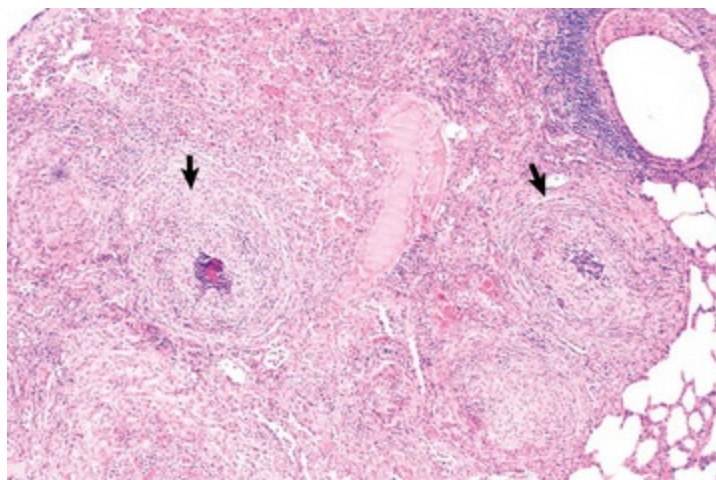



Fig. 9-66 Pneumonia granulomatosa, pulmão, vaca.

Há diversos granulomas não caseosos (*setas*), cada um com um pequeno centro necrótico preenchido

com neutrófilos, cercados por histiócitos e por células mononucleares e com uma borda exterior de tecido conjuntivo. Coloração H&E.

(Cortesia de Western College of Veterinary Medicine.)

Pneumonias Específicas de Espécies

Pneumonias de Equinos

Infecções virais do trato respiratório, particularmente a rinopneumonite viral equina e a influenza equina, são doenças importantes de equinos ao redor do mundo. Os efeitos desses e de outros vírus respiratórios em equinos podem ser manifestados de três maneiras distintas. Primeiramente, como infecções virais puras, sua intensidade pode variar de discreta a grave, frequentemente interferindo no treinamento e no desempenho atlético. Segundo, infecções sobrepostas por bactérias oportunistas como *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Rhodococcus equi* e vários anaeróbios podem causar broncopneumonias fibrinosas ou supurativas. Em terceiro lugar, é possível, mas ainda não demonstrado, que as infecções virais predisponham os equinos à "hiper-responsividade" das vias aéreas e à DPOC.

Influenza Equina

A influenza equina é uma doença respiratória importante e altamente contagiosa, semelhante à gripe, caracterizada por morbidade elevada e baixa mortalidade; surtos abruptos ocorrem em populações suscetíveis de equinos. É uma doença passível de notificação à OIE. Dois subtipos antigênicos não relacionados de vírus da influenza equina foram identificados (H7N7 [A/equi-1] e H3N8 [A/equi-2]). O curso da doença é geralmente suave e transitório, e sua importância é primeiramente devida ao seu impacto econômico nas corridas de cavalos. Os tipos de lesões e respostas do hospedeiro no sistema de condução são descritos na seção Doenças Nasais Equinas. As lesões não complicadas nos pulmões são de pneumonia broncointersticial suave e autolimitante. Em casos fatais, os pulmões estão hiperinflados com áreas coalescentes de coloração vermelho-escura. Microscopicamente, existe pneumonia broncointersticial caracterizada por bronquiolite necrosante, seguida por bronquiolite

hiperplásica, hiperplasia de pneumócitos tipo II, membranas hialinas nos alvéolos e células gigantes multinucleadas esporádicas. As alterações microscópicas são os de SARA em casos graves e fatais. O antígeno do vírus da influenza pode ser prontamente demonstrado em células ciliadas e macrófagos alveolares. Os sinais clínicos são caracterizados por febre, tosse, sons pulmonares anormais (estridores e chiados), anorexia e depressão. Infecções bacterianas secundárias (*Streptococcus equi*, *Streptococcus zooepidemicus*, *Streptococcus aureus* e *Escherichia coli*) comumente complicam a influenza equina.

Rinopneumonite Viral Equina

A rinopneumonite viral equina (RVE), ou infecção por herpesvírus equino, consiste em uma doença respiratória de equinos jovens e é particularmente importante em recém-desmamados entre 4-8 meses de idade, muito menos em potros novos e equinos adultos. O agente etiológico é um herpesvírus equino ubíquo (EHV-1 e EHV-4) que, além de doença respiratória, pode causar aborto em éguas prenhas e doenças neurológicas (mieloencefalopatia do herpes equino) (ver também a seção Doenças Nasais Equinas).

A forma respiratória de RVE é uma pneumonia broncointersticial leve e transitória vista por patologistas somente quando as complicações com infecções bacterianas secundárias causam broncopneumonia fatal (*Streptococcus equi*, *Streptococcus zooepidemicus* ou *Staphylococcus aureus*). Lesões não complicadas na RVE são vistas somente em fetos abortados ou em potros que morrem dentro dos primeiros dias de vida. Consistem em áreas focais de necrose (0,5-2 mm) em vários órgãos, incluindo fígado, glândulas adrenais e pulmões. Em alguns casos, corpúsculos de inclusão intranucleares são observados microscopicamente nesses órgãos. Surtos recentes de pneumonia intersticial em jumentos foram atribuídos a cepas novas de herpesvírus (asinino) equino (AHV-3). Clinicamente, os equinos e jumentos afetados com a forma respiratória de RVE exibem febre, anorexia, conjuntivite, tosse e corrimento nasal.

Arterite Viral Equina

A arterite viral equina (AVE), doença pansistêmica de potros e equinos adultos causada por um arterivírus, ocorre esporadicamente no mundo inteiro, às vezes sob a forma de surto. O vírus infecta e causa lesão celular grave nos macrófagos e células endoteliais. As lesões macroscópicas hemorrágicas e edematosas ocorrem em muitos tecidos, incluindo pulmões, intestino, escroto e tecidos periorbitais, e também hidrotórax e peritônio volumosos. As lesões básicas consistem em necrose fibrinoide e inflamação das paredes dos vasos (vasculite), particularmente das pequenas artérias musculares (arterite linfocítica), que são responsáveis pelo edema e hemorragia que explicam a maioria dos aspectos clínicos e patológicos da doença. As lesões pulmonares são de pneumonia intersticial com hiperplasia de pneumócitos tipo II e vasculite com vasos linfáticos pulmonares dilatados e edema abundante nos espaços broncoalveolares. O antígeno viral pode ser detectado por técnicas de imunoperoxidase nas paredes e nas células endoteliais de vasos pulmonares afetados e em macrófagos alveolares.

Os sinais clínicos são angústia respiratória, febre, aborto, diarreia, cólica e edema dos membros e abdome ventral. Sinais respiratórios são frequentes e consistem em rinite serosa ou mucopurulenta e conjuntivite com edema palpebral. Como a maioria das infecções respiratórias virais, a AVE pode predispor os equinos a pneumonias secundárias por bactérias oportunistas.

Doença do Cavalo Africano

A doença do cavalo africano é transmitida por vetores, consistindo em uma doença de cavalos, mulas, jumentos e zebras, notificável à OIE, “Lista A”, sendo causada por um orbivírus (família Reoviridae) e caracteriza-se por sofrimento respiratório ou por falência cardiovascular. Apresenta elevada taxa de mortalidade, até 95%, na população nativa de equinos na África, no Oriente Médio, na Índia, no Paquistão e, recentemente, na Espanha e Portugal. Embora o vírus seja transmitido primariamente por insetos (*Culicoides*) aos equinos, outros animais, como cães, podem ser infectados ao comer carne equina infectada. A patogênese da doença do

cavalo africano permanece obscura, mas esse orbivírus equino apresenta tropismo óbvio pelas células endoteliais pulmonares e cardíacas, e em menor grau pelas células mononucleares. Com base nos sinais clínicos (não na patogênese), a doença do cavalo africano é dividida arbitrariamente em quatro formas diferentes: pulmonar, cardíaca, mista e leve.

A forma pulmonar é caracterizada por grave sofrimento respiratório e morte rápida devido a edema pulmonar maciço, presumivelmente a partir da lesão viral às células endoteliais pulmonares. Macroscopicamente, grande quantidade de espuma está presente nas vias aéreas, os pulmões não colabam, os vasos linfáticos subpleurais estão dilatados e as porções ventrais dos pulmões estão notavelmente edematosas (Fig. 9-44). Na forma cardíaca, é detectada febre recorrente, e a falência cardíaca resulta em edema subcutâneo e interfascial, especialmente do pescoço e região supraorbital. A forma mista é uma combinação das formas respiratória e cardíaca. Finalmente, a forma leve, raramente vista na sala de necropsia, é caracterizada por febre e sinais clínicos que se assemelham aos da influenza equina; ela é, na maioria dos casos, transitória e seguida por recuperação completa. A forma suave é a mais frequente em asnos, mulas, zebras e cavalos com algum grau de imunidade. A detecção do antígeno viral para finalidades diagnósticas pode ser feita por imuno-histoquímica em tecidos incluídos em parafina.

Morbillivirus Equino (Vírus Hendra)

Casos fatais de uma nova doença respiratória em equinos e seres humanos ocorreram repentinamente por volta de 1994 em Hendra, um subúrbio de Brisbane, Austrália. O surto foi atribuído a um vírus zoonótico recentemente descoberto classificado como *Morbillivirus* equino (vírus Hendra), atualmente classificado como um membro dos Henipavírus (família de vírus Hendra e Nipah), novos membros da subfamília *Paramyxoviridae*. Os morcegos frugívoros (raposas voadoras) atuam como reservatórios naturais, estando envolvidos na transmissão através de mecanismos mal compreendidos. Os pulmões dos equinos afetados estão acentuadamente edematosos, com distensão gelatinosa da pleura e dos vasos linfáticos subpleurais.

Microscopicamente, os pulmões têm edema alveolar difuso associado com vasculite, trombose e presença de células sinciciais multinucleadas, no endotélio de pequenos vasos sanguíneos pulmonares e capilares alveolares. Os vasos linfáticos estão notavelmente distendidos com fluido. Os corpúsculos de inclusão característicos de outras infecções por *Paramyxovirus* não são vistos em equinos; entretanto, o vírus pode facilmente ser detectado por imuno-histoquímica em células endoteliais pulmonares e em células epiteliais alveolares. Os sinais clínicos não são específicos e incluem febre, anorexia, angústia respiratória e corrimento nasal.

Rhodococcus Equi

O *Rhodococcus equi,* anteriormente conhecido como *Corynebacterium equi,* é uma causa importante de morbidade e mortalidade em potros ao redor do mundo. É uma bactéria gram-positiva intracelular facultativa que causa as duas formas principais da doença — a primeira envolve o intestino, causando enterocolite ulcerativa, e a segunda afeta o trato respiratório, resultando em broncopneumonia grave e frequentemente fatal. Embora metade dos potros com pneumonia tenha enterocolite ulcerativa, é raro encontrar animais apenas com lesões intestinais. Ocasionalmente, a infecção dissemina-se para linfonodos, articulações, ossos, trato genital e outros órgãos. O fato de o *Rhodococcus equi* estar presente no solo e nas fezes de herbívoros (particularmente potros) permite que a doença se torne enzoótica nas fazendas nas quais o patógeno foi excretado anteriormente por potros infectados. A evidência sorológica da infecção em equinos é muito difundida, contudo a doença clínica é esporádica e amplamente restrita a potros novos ou cavalos adultos com imunossupressão acentuada. Fatores de virulência codificados por plasmídeos (proteína A associada à virulência [gene VapA]) parecem ser responsáveis pela sobrevivência do *Rhodococcus equi* nos macrófagos e determinantes da evolução da doença. Essa bactéria também tem sido esporadicamente incriminada por infecções em bovinos, caprinos, suínos, cães e gatos, e bastante frequentemente em seres humanos imunocomprometidos, por exemplo, os contaminados com o vírus da aids, após transplante de órgãos ou em tratamento quimioterápico.

É ainda discutível se a infecção natural começa como broncopneumonia (via aerógena) a partir da qual o *Rhodococcus equi* alcança o intestino através do escarro engolido ou se a infecção começa como enterite (via oral) com subsequente bacteriemia nos pulmões. Resultados de estudos experimentais sugerem que infecção natural com esse organismo provavelmente começa da inalação de poeira ou aerossóis contaminados com ele. Uma vez no pulmão, o *Rhodococcus equi* é rapidamente fagocitado por macrófagos alveolares, mas, devido à fusão defeituosa do fagossomo-lisossomo e à desgranulação lisossomal prematura, a bactéria sobrevive e faz multiplicação intracelular, levando finalmente à destruição do macrófago. Curiosamente, o *Rhodococcus equi* parece ser facilmente destruído por neutrófilos mas não por macrófagos. Citosinas e enzimas lisossomais liberadas e toxinas bacterianas são responsáveis pela necrose caseosa extensa dos pulmões e pelo recrutamento de grande número de neutrófilos, macrófagos e células gigantes que contêm organismos gram-positivos intracelulares em seu citoplasma.

Dependendo do estágio da infecção, da condição imunológica e da idade dos equinos afetados, as lesões pulmonares induzidas pelo *Rhodococcus equi* podem variar de broncopneumonia supurativa a pneumonia granulomatosa. Em potros jovens, a infecção inicia como broncopneumonia cranioventral supurativa, que progride dentro de poucos dias para pequenos abscessos pulmonares de tamanhos variados. Esses abscessos transformam-se rapidamente em nódulos piogranulomatosos, alguns dos quais se tornam confluentes e formam grandes massas de exsudato caseoso (Fig. 9-67). Microscopicamente, a lesão inicial começa com infiltração neutrofílica, seguida por influxo intenso de macrófagos alveolares nos espaços broncoalveolares. Esse tipo de inflamação histiocítica tende a persistir durante um longo período do tempo porque o *Rhodococcus equi* é um organismo intracelular facultativo que sobrevive aos efeitos bactericidas de macrófagos alveolares equinos. Nos casos mais crônicos, as lesões pulmonares culminam com a formação de grandes massas necróticas com fibrose extensa do parênquima pulmonar circundante. A análise por PCR do aspirado traqueal tem sido usada com sucesso como alternativa à cultura bacteriológica no diagnóstico da infecção por *Rhodococcus equi* em potros vivos.

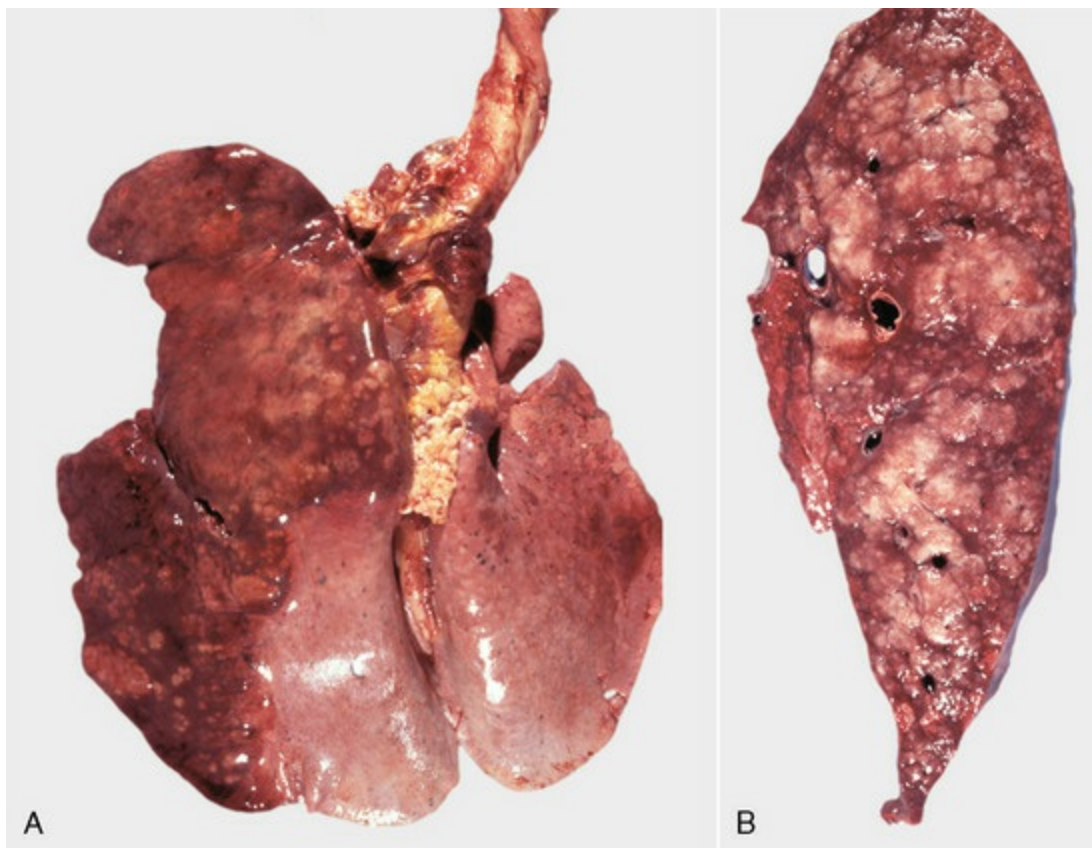



Fig. 9-67 Pneumonia granulomatosa (*Rhodococcus equi*), pulmões, potro.

A, Consolidação cranioventral dos pulmões com granulomas subpleurais. Note que as lesões pneumônicas nesse potro são unilaterais. Esse era um caso experimental em que um potro foi intratraquealmente inoculado com suspensão de *Rhodococcus equi*. **B,** Superfície de corte. Observar os grandes granulomas caseosos confluentes.

(Cortesia de Drs. J. Yager e J. Prescott, Ontario Veterinary College.)

Clinicamente, a infecção por *Rhodococcus equi* pode ser aguda, com morte rápida causada por broncopneumonia grave, ou crônica, com depressão, tosse, perda de peso e angústia respiratória. Em uma ou outra forma, pode haver diarreia, artrite ou formação subcutânea de abscessos.

Outras Pneumonias de Equinos

A *Chlamydophila* (*Chlamydia*) *psittaci*, um patógeno intracelular zoonótico obrigatório, pode causar infecção sistêmica em muitas espécies de mamíferos e aves; em equinos causa ceratoconjuntivite, rinite, pneumonia, aborto, poliartrite, enterite, hepatite e encefalite. Estudos sorológicos sugerem que a infecção sem doença aparente seja comum nos equinos. Equinos infectados experimentalmente com *Chlamydophila psittaci* desenvolvem pneumonia broncointersticial transitória discreta. Existem

relatos não confirmados sugerindo associação possível entre esse organismo e a obstrução recorrente das vias aéreas em equinos. A detecção de clamídias nos tecidos afetados não é fácil e requer técnicas laboratoriais especiais, como PCR, imuno-histoquímica e testes de anticorpo fluorescente.

Os equinos são suscetíveis a micobacterioses (complexo *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium bovis*). O trato intestinal e os linfonodos associados são usualmente afetados, sugerindo ingestão com subsequente disseminação hematógena aos pulmões (Fig. 9-68). Os tubérculos (granulomas) diferem totalmente daqueles dos ruminantes e dos suínos, sendo nódulos lisos, cinzentos, sem necrose caseosa ou calcificação macroscopicamente visível; a olho nu, parecem mais com sarcomas. Microscopicamente, os tubérculos são compostos de macrófagos, células epitelioides e células gigantes multinucleadas. A fibrose aumenta com o tempo, explicando em parte a aparência sarcomatosa.

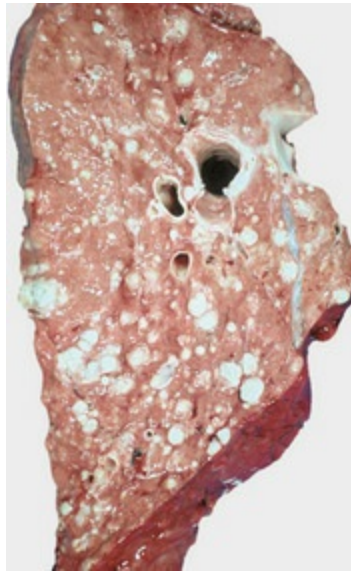



Fig. 9-68 Pneumonia granulomatosa multifocal, tuberculose (*Mycobacterium avium-intracellulare*), pulmão, superfície de corte, cavalo idoso.

Note grande número de granulomas não caseosos dispersos por todo o parênquima pulmonar. Nos cavalos, os granulomas causados por *Mycobacteria spp* assemelham-se frequentemente a nódulos sarcomatosos.

(Cortesia de Western College of Veterinary Medicine.)

Infecções por adenovírus ocorrem mais comumente em potros árabes com imunodeficiência combinada (IDC), uma deficiência hereditária de linfócitos B e T.

Em casos de infecção adenoviral, grandes inclusões basofílicas ou anfofílicas estão presentes nos núcleos das células epiteliais da traqueia, brônquios, bronquíolos, alvéolos, rins e intestinos. Tal como ocorre em outras espécies, a infecção por um fungo patogênico singular conhecido como *Pneumocystis carinii* ocorre tipicamente em indivíduos imunossuprimidos ou imunoincompetentes, como potros árabes com IDC. O diagnóstico de *Pneumocystis carinii* exige o exame microscópico dos pulmões e colorações especiais (ver a seção Pneumonias de Suínos).

As pneumonias intersticial e broncointersticial de causa indeterminada que podem progredir para fibrose pulmonar grave foram relatadas em potros e cavalos jovens. As lesões macro e microscópicas são reminiscentes das do edema e enfisema pulmonar bovino ou SARA. Os pulmões se apresentam notavelmente congestionados e edematosos, sendo caracterizados microscopicamente por necrose do epitélio bronquiolar, edema alveolar, hiperplasia de pneumócitos tipo II e membranas hialinas. A causa dessa forma de pneumonia intersticial equina não é conhecida, mas causas tóxicas e particularmente causas virais têm sido propostas.

A fibrose pulmonar multinodular equina é caracterizada por lesões fibróticas focais progressivas a coalescentes no pulmão, sendo descrita em cavalos adultos. A patogênese ainda está sob investigação, mas o vírus herpes-5 equino foi proposto como a etiologia suposta.

A pneumonia por aspiração é frequentemente uma sequela devastadora da inadequada intubação gástrica dos equinos, particularmente a pneumonia exógena de lipídio a partir de óleo mineral despejado na traqueia no tratamento de cólica. As lesões macro e microscópicas são descritas em detalhe na seção Pneumonias por Aspiração de Bovinos.

Pneumonias parasitárias de equinos

O *Parascaris equorum* é um grande nematódeo (lombriga) do intestino delgado dos equinos; as larvas migram através dos pulmões, como as larvas dos ascarídeos fazem nos suínos. Ainda não está claro se a migração de larvas do *Parascaris equorum* pode causar lesões pulmonares significativas em circunstâncias naturais. Experimentalmente, a migração das larvas resulta em tosse, anorexia, perda de peso,

focos necróticos pequenos e hemorragias petequiais no fígado, linfonodos hepáticos e traqueobronquiais e pulmões. Microscopicamente, os eosinófilos são proeminentes no interstício e na mucosa das vias aéreas durante a migração parasitária e nos granulomas focais causados por larvas mortas no pulmão.

O *Dictyocaulus arnfieldi* não é um nematódeo muito patogênico, mas deve ser considerado se há sinais de tosse em cavalos que estão pastando junto com jumentos. Os jumentos são considerados hospedeiros naturais e podem tolerar grande número de parasitas sem sofrer lesões. O *Dictyocaulus arnfieldi* não se torna usualmente patente em cavalos, então o exame de amostras fecais não é útil; o lavado broncoalveolar (BAL) é só ocasionalmente diagnóstico porque os eosinófilos, mas não os parasitas, são encontrados tipicamente no líquido do lavado. Os parasitas maduros (até 8 cm de comprimento) causam bronquite obstrutiva, edema e atelectasia particularmente ao longo do pulmão dorsocaudal. A lesão microscópica é uma bronquite eosinofílica semelhante às infestações menos agudas vistas em bovinos e ovinos com suas espécies de *Dictyocaulus*.

Pneumonias do Gado

Complexo da Doença Respiratória Bovina (BRD); Doença Respiratória Aguda Indiferenciada

Complexo da doença respiratória bovina (BRD) e doença respiratória aguda indiferenciada são expressões gerais usadas frequentemente por clínicos para descrever uma doença respiratória bovina aguda e grave de causa clínica indeterminada. Essas expressões não implicam nenhum tipo particular de pneumonia e, consequentemente, não devem ser usadas em laudos de patologia. Clinicamente, o complexo BDR inclui pneumonia enzoótica dos bezerros (etiologia multifatorial); manheimiose pneumônica (*Mannheimia haemolytica*); histofilose respiratória (*Histophilus somni*), anteriormente conhecida como hemofilose respiratória (*Haemophilus somnus*); *Mycoplasma bovis*; infecções respiratórias virais, como rinotraqueíte bovina infecciosa (IBR/BoHV-1), vírus PI3 e BRSV, e pneumonias intersticiais não infecciosas, como edema e enfisema pulmonar bovino, síndrome de

reinfecção e muitas outras.

Pneumonia Enzoótica Bovina

A pneumonia enzoótica, referida às vezes simplesmente como *pneumonia de bezerros*, é uma doença causada por vários agentes etiológicos que produzem uma variedade de lesões pulmonares em bezerros intensivamente estabulados. A morbidade é frequentemente elevada (até 90%), mas as fatalidades são raras (>5%), a menos que o manejo seja pobre ou que patógenos virulentos novos sejam introduzidos no rebanho. A pneumonia enzoótica é também chamada de *pneumonia viral* porque começa frequentemente com uma infecção respiratória aguda pelos vírus PI-3 ou BRSV ou, possivelmente, com um ou mais de vários outros vírus (adenovírus, BHV-1, reovírus, coronavírus respiratório bovino e rinovírus). Micoplasmas, notavelmente *Mycoplasma dispar*, *Mycoplasma bovis*, *Ureaplasma* e, possivelmente, *Chlamydophila,* podem constituir agentes primários. Depois da infecção com qualquer um desses agentes, bactérias oportunistas, como *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium* (*Actinomyces*) *pyogenes*, *Histophilus somni*, *Mannheimia haemolytica* e *Escherichia coli*, causam uma broncopneumonia secundária supurativa, o estágio mais sério da pneumonia enzoótica. A patogênese da invasão primária e como ela predispõe o hospedeiro à invasão por oportunistas é mal compreendida, mas é provável que haja uma diminuição dos mecanismos de defesa pulmonares. Fatores ambientais, incluindo qualidade do ar (ventilação pobre), elevada umidade relativa e aglomeração animal, foram fortemente incriminados. A condição imunológica do bezerro também desempenha um papel importante no desenvolvimento e na severidade da pneumonia enzoótica. Bezerros com deficiência de adesão leucocitária bovina (DALB), que previne a migração dos neutrófilos dos capilares, são altamente suscetíveis à broncopneumonia.

As lesões são variáveis e dependem, principalmente, dos agentes envolvidos e da duração do processo inflamatório. Nas fases agudas, as lesões causadas por vírus são de pneumonia broncointersticial, geralmente leves e transitórias, e consequentemente são vistas somente esporadicamente na necropsia.

Microscopicamente, as lesões são bronquiolite necrosante, necrose de pneumócitos tipo I com hiperplasia de pneumócitos tipo II e edema intersticial e alveolar discreto.

No caso de infecção por PI-3 e BRSV, detectam-se no pulmão corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos e a formação de grandes sincícios multinucleados, como resultado da fusão de células epiteliais bronquiolares infectadas (Fig. 9-69). Hiper-reatividade das vias aéreas foi recentemente descrita em bezerros após a infecção por BRSV; entretanto, o significado dessa síndrome com relação à pneumonia enzoótica dos bezerros está ainda sob investigação.

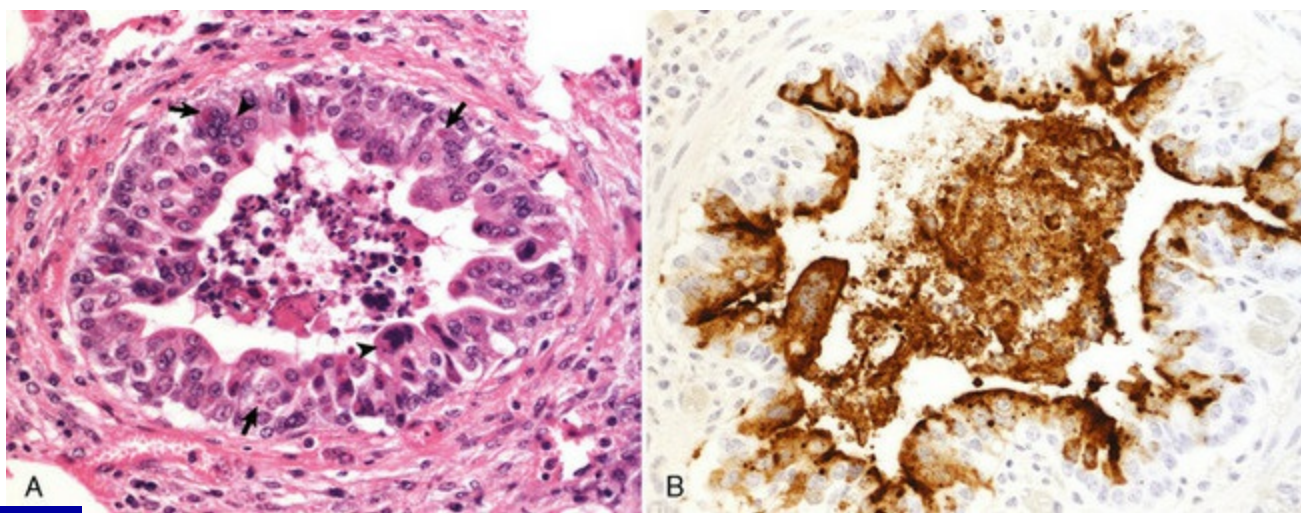



Fig. 9-69 Bronquiolite necrosante, vírus sincicial respiratório bovino, pulmão, novilho com cinco semanas de idade.

Esse é o estágio reparativo da bronquiolite necrosante e é caracterizado pela hiperplasia e esfoliação epitelial de células necrosadas na luz bronquiolar. **A,** As células epiteliais estão inchadas, algumas são multinucleadas (*pontas de seta*) e o citoplasma de algumas células contém corpúsculos de inclusão eosinofílicos cercados por halo claro (*setas*). Muitas dessas células bronquiolares hiperplásicas finalmente sofrem apoptose durante o último estágio do reparo bronquiolar. Coloração H&E. **B,** Bronquiolite viral necrosante. Observar a coloração positiva para antígeno viral sincicial respiratório bovino nas células bronquiolares e no material necrótico descamado no lúmen bronquiolar. IHQ.

*(**A** e **B**, cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

Micoplasmas também podem causar bronquiolite, necrose bronquiolar e alveolar, e reação intersticial, mas, em contraste com a pneumonia induzida por vírus, as lesões tendem a progredir a um estágio crônico caracterizado por marcada hiperplasia linfoide peribronquiolar (pneumonia com manguitos). Quando complicadas por infecções bacterianas secundárias (p. ex., *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes*), lesões virais ou por micoplasmas mudam de

broncopneumonia broncointersticial pura para broncopneumonia supurativa (Fig. 9-70). Nos estágios finais da broncopneumonia, os pulmões contêm um exsudato cremoso-mucoide nas vias aéreas e depois, frequentemente, há abscessos pulmonares e bronquiectasia (Fig. 9-51).

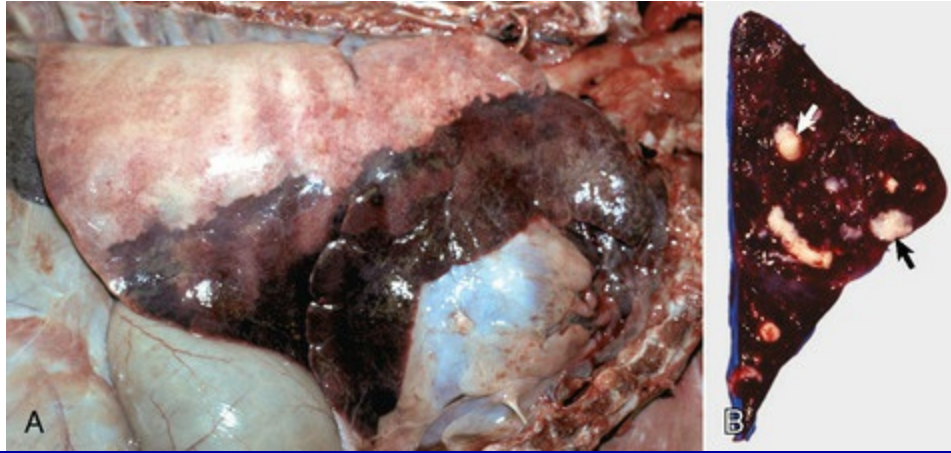



Fig. 9-70 Broncopneumonia supurativa, pulmão direito, bezerro.

A, Aproximadamente 40% do parênquima pulmonar está consolidado e inclui a maior parte do lobo cranial e as porções ventrais dos lobos intermédio e caudail, uma distribuição designada frequentemente como cranioventral. Note a cor escura do pulmão consolidado e a aparência normal da porção dorsal do lobo caudal. **B,** Secção transversal do lobo cranial do pulmão que mostra os brônquios preenchidos com exsudato purulento (*setas*).

(Cortesia de Ontario Veterinary College.)

Deve-se notar que os mesmos vírus e micoplasmas envolvidos no complexo da pneumonia enzoótica podem também predispor os bovinos a outras doenças, como a mannheimiose pneumônica (*Mannheimia haemolytica*). Clinicamente, a pneumonia enzoótica é usualmente leve, mas casos fatais são ocasionalmente vistos em fazendas com ótimo manejo sanitário.

Mannheimiose Pneumônica (Febre do Embarque)

Febre do embarque (febre de trânsito) é uma expressão clínica vaga usada para denotar as doenças respiratórias agudas que ocorrem em bovinos, vários dias ou semanas após serem transportados. A doença caracteriza-se por broncopneumonia fibrinosa grave, que reflete o fato de que a morte ocorre geralmente cedo ou em estágio agudo. Devido ao fato de a *Mannheimia haemolytica* (anteriormente *Pasteurella haemolytica*) ser isolada consistentemente dos pulmões afetados, os nomes

mannheimiose pneumônica e pasteurelose pneumônica têm sido usados com o mesmo significado. Sabe-se que a mannheimiose pneumônica pode ocorrer em animais que não foram transportados e que organismos diferentes da *Mannheimia haemolytica* podem causar lesões semelhantes. Consequentemente, a expressão *febre do transporte* deve ser abandonada em favor de nomes mais específicos, como mannheimiose pneumônica ou histofilose respiratória (hemofilose).

A mannheimiose pneumônica (febre do embarque) é a doença respiratória mais importante de bovinos na América do Norte, particularmente em animais confinados, que sofreram processos fatigantes de feiras e aglomerações. A *Mannheimia haemolytica* biotipo A, sorotipo 1 é o agente etiológico responsável pelas graves lesões pulmonares. Uns poucos investigadores ainda consideram que a *Pasteurella multocida* e outros sorotipos de *Mannheimia haemolytica* sejam causas dessa doença.

Mesmo após muitos anos de investigação intensa, das lesões macroscópicas aos aspectos moleculares da doença, a patogênese da mannheimiose pneumônica permanece incompletamente compreendida. Experimentos têm estabelecido que apenas a *Mannheimia haemolytica* A1 é em geral incapaz de causar a doença porque é rapidamente removida pelos mecanismos de defesa pulmonares. Esses achados podem explicar por que a *Mannheimia haemolytica*, apesar de estar presente na cavidade nasal de animais saudáveis, só esporadicamente causa a doença. Para que a *Mannheimia haemolytica* se estabeleça como infecção pulmonar, exige-se primeiramente que fatores de estresse danifiquem os mecanismos de defesa e permitam que a bactéria colonize o pulmão (ver a seção Prejuízo aos Mecanismos de Defesa). Esses fatores incluem desmame, transporte, fadiga, aglomeração, mistura de gado de várias origens, tempo tempestuoso, inanição temporária e infecções virais. A transmissão horizontal dos vírus e da *Mannheimia haemolytica* ocorre durante a aglomeração e o transporte do gado.

Os vírus que mais predispõem os bovinos à manheimiose pneumônica incluem BoHV-1, PI-3 e BRSV. Uma vez estabelecida nos pulmões, a *Mannheimia haemolytica* causa lesões por meio de diferentes fatores de virulência, que incluem endotoxina, lipopolissacarídios, adesinas e proteínas externas da membrana, mas o mais

importante é provavelmente a produção de uma leucotoxina (exotoxina), que se liga e mata macrófagos e neutrófilos bovinos. O fato de que essa toxina afeta exclusivamente leucócitos de ruminantes provavelmente explica por que a *Mannheimia haemolytica* é um patógeno respiratório de bovinos e ovinos, mas não de outras espécies. Durante a infecção por *Mannheimia haemolytica,* os macrófagos, os neutrófilos e os mastócitos alveolares liberam quantidade máxima de citosinas proinflamatórias, particularmente TNF-α, IL-1, IL-8, moléculas de adesão, histamina e leucotrienos. Por meio da liberação de enzimas e radicais livres localmente, os leucócitos contribuem para a lesão e a necrose de células bronquiolares e alveolares.

As lesões macroscópicas da mannheimiose pneumônica aguda e subaguda são protótipos da broncopneumonia fibrinosa, com pleurite fibrinosa proeminente (Fig. 9-71; consulte também a Figura Web 9-10 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult) e efusão pleural. As lesões são sempre cranioventrais e usualmente ventrais a uma linha horizontal através da bifurcação traqueal. Os septos interlobulares são dilatados por edema amarelo gelatinoso e por fibrina. O "marmoreamento" dos lóbulos é o resultado de áreas de necrose de coagulação, edema intersticial interlobular e congestão (Fig. 9-72).

Fig. 9-71 Broncopneumonia fibrinosa (pleuropneumonia), mannheimiose pneumônica (Mannheimia haemolytica), pulmão direito, novilho.

Note a pneumonia cranioventral que envolve aproximadamente 85% do parênquima pulmonar. O pulmão é firme e edematoso, e a pleura está coberta com uma camada grossa de fibrina.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

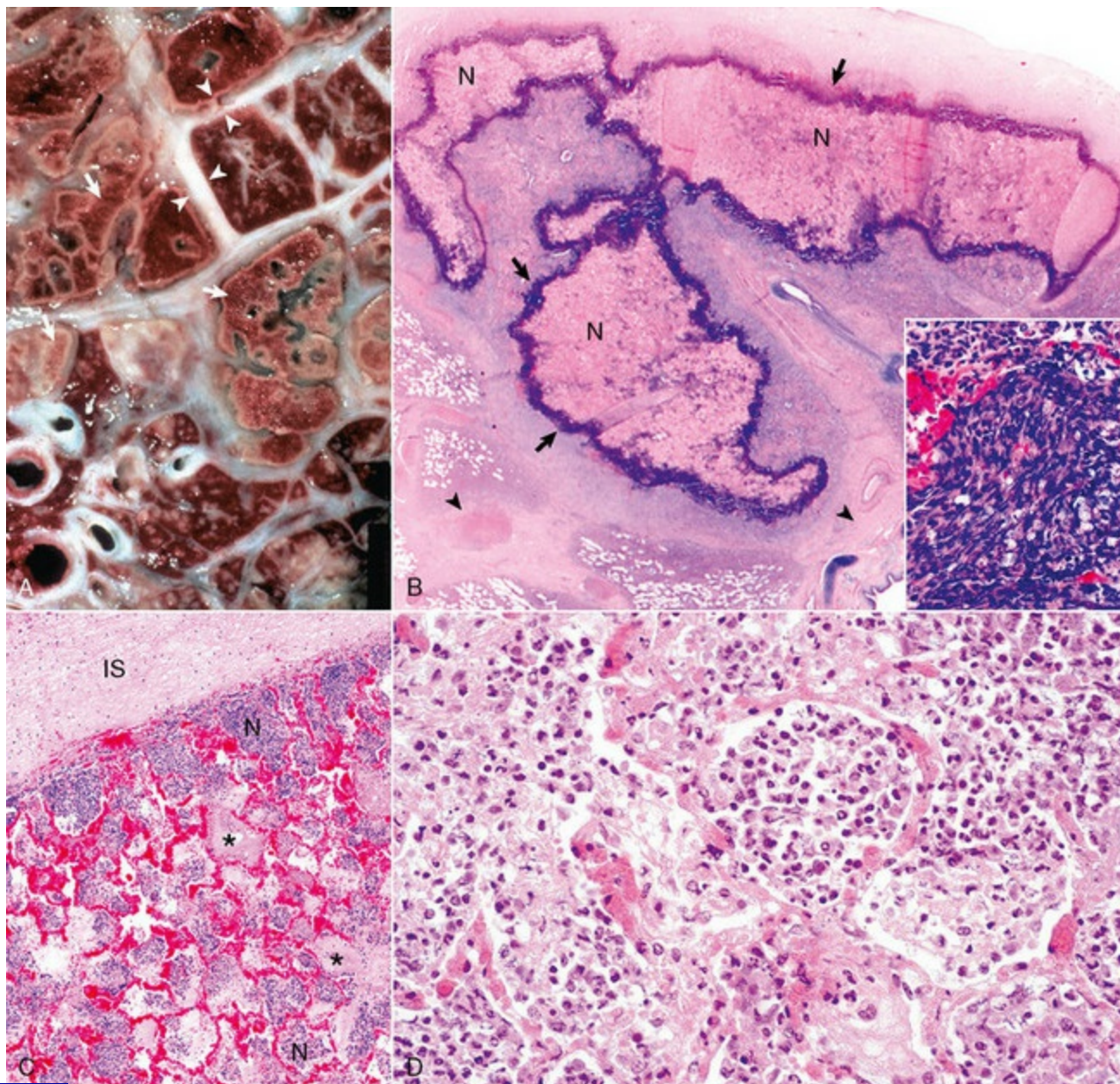



Fig. 9-72 Mannheimiose pneumônica (*Mannheimia haemolytica*), pulmão, novilho.

A, Superfície de corte. Os septos interlobulares (*pontas de seta*) estão dilatados notavelmente por edema e fibrina. No parênquima pulmonar há áreas irregulares de necrose coagulativa (*setas*) cercadas por uma borda de células inflamatórias. **B,** Note uma grande área irregular de necrose (*N*) no parênquima pulmonar. Essas áreas necrosadas são cercadas tipicamente por camada densa exterior de células inflamatórias (*setas*). Os septos interlobulares estão distendidos (*pontas de seta*). Detalhe (*canto inferior direito*) mostra a aparência típica alongada e basofílica de neutrófilos degenerados, conhecidos como células "grão de aveia". H&E. **C,** Observar os alvéolos preenchidos com fibrina (*asterisco*) e com neutrófilos (*N*). Os septos interlobulares (*IS*) estão distendidos com fluido proteico. Coloração H&E. **D,** *Mannheimia haemolytica* produz leucotoxina (citotóxica para leucócitos de ruminantes) e lipopolissacarídeos. Note a acumulação de células, principalmente neutrófilos, nos alvéolos. Igualmente note a hiperemia ativa da inflamação aguda dos capilares alveolares. Coloração H&E.

*(**A, B** e **C,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College. **D,** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Microscopicamente, as lesões pulmonares são evidentes quatro horas após a infecção experimental, na qual os neutrófilos preenchem os espaços bronquiais, bronquiolares e alveolares. Dentro de 24-48 horas, o efeito citotóxico da *Mannheimia haemolytica* se manifesta por necrose das células alveolares individuais e começa a exsudação de fibrina nos alvéolos da permeabilidade aumentada dos capilares alveolares. Essas alterações são exacerbadas por intumescimento endotelial, função plaquetária alterada, atividade procoagulante aumentada e atividade profibrinolítica diminuída nos pulmões. Em 72 horas, os macrófagos alveolares começam a aparecer no espaço broncoalveolar. Nesse momento, grandes e irregulares áreas de necrose coagulativa são tipicamente rodeadas por uma borda de células alongadas frequentemente denominadas *macrófagos em redemoinho* ou *células em formato de grão de aveia*, agora reconhecidas como neutrófilos em degeneração, misturados com alguns macrófagos alveolares (Fig. 9-72). Nos estágios iniciais da necrose, não existe evidência de trombose vascular, sugerindo que a necrose é causada primariamente pela citotoxina da *Mannheimia haemolytica*, não sendo resultado de alteração isquêmica. Os septos interlobulares se tornam distendidos, com o fluido edematoso rico em proteínas, e os vasos linfáticos contêm trombos de fibrina. A traqueia e os brônquios podem ter quantidade considerável de sangue e de exsudato transportados pelo elevador mucociliar ou forçados das profundezas dos pulmões, mas as paredes da traqueia e dos brônquios principais podem ou não estar envolvidas. Devido ao processo necrosante, as sequelas da mannheimiose pneumônica podem ser sérias e incluir abscessos, sequestro encapsulado (porção isolada de pulmão necrótico), pleurite crônica, aderências pleurais fibrosas e bronquiectasia.

Clinicamente, a mannheimiose pneumônica é caracterizada por toxemia grave que pode matar animais mesmo quando áreas consideráveis dos pulmões permanecem funcionais e estruturalmente normais. O gado torna-se geralmente deprimido, febril (104°-106 °F [40°-41 °C]) e anoréxico, e tem tosse produtiva, nariz crostoso, exsudato nasal mucopurulento, respiração superficial ou grunhido expiratório.

Septicemia Hemorrágica

A mannheimiose pneumônica não deve ser confundida com a septicemia hemorrágica (pasteurelose septicêmica) do gado e búfalo aquático (*Bubalus bubalis*) causada pela inalação ou ingestão dos sorotipos 6:B e 6:E da *Pasteurella multocida.* Essa doença notificável à OIE não ocorre na América do Norte e é atualmente relatada apenas em alguns países da Ásia e da África. Em contraste com a mannheimiose pneumônica, em que as lesões são confinadas sempre ao trato respiratório inferior, as bactérias na septicemia hemorrágica disseminam-se sempre pela via hematógena a outros órgãos. Na necropsia, estão tipicamente presentes petéquias generalizadas nas superfícies serosas do intestino, coração, pulmões e músculos esqueléticos. Os linfonodos superficiais e viscerais estão tumefeitos e hemorrágicos. Lesões variáveis incluem pulmões edematosos e hemorrágicos, com ou sem consolidação, enterite hemorrágica, fluido sanguinolento no tórax e abdome, e edema subcutâneo de cabeça, pescoço e abdome ventral. Pode ser feita cultura das bactérias a partir do sangue, sendo que os animais apresentam febre alta, morrendo rapidamente (100% de fatalidade dos casos).

Histofilose Respiratória (Hemofilose)

A histofilose respiratória é parte do complexo da doença de *Histophilus somni* (*Haemophilus somnus*), que apresenta, no minimo, oito diferentes formas clinicopatológicas, cada uma com envolvimento de órgãos diferentes Esse complexo inclui septicemia, encefalite (conhecida como *meningoencefalite trombótica* [MET]), pneumonia (histofilose respiratória [hemofilose]), pleurite, miocardite, artrite, oftalmite, conjuntivite, otite e aborto. As portas de entrada para os diferentes tipos de histofilose não têm sido adequadamente estabelecidas.

A forma respiratória da histofilose bovina é o resultado da capacidade da bactéria de produzir as broncopneumonias supurativa e fibrinosa. A última é, em alguns casos, indistinguível da mannheimiose pneumônica. A patogênese da histofilose respiratória é ainda mal compreendida, e a doença não pode ser consistentemente reproduzida apenas pela administração do *Histophilus somni.* À semelhança da *Mannheimia haemolytica,* requer fatores predisponentes, como estresse

ou infecção viral precedente. O *Histophilus somni* é isolado frequentemente dos pulmões de bezerros com pneumonia enzoótica. A capacidade do *Histophilus somni* de causar septicemia e infecções localizadas nos pulmões, encéfalo, olhos, orelha, coração, glândula mamária, órgãos genitais de machos e fêmeas ou placenta é talvez atribuível aos fatores específicos de virulência, como as proteínas ligadoras de imunoglobulinas (IgBPs) e lipo-oligossacarídios (LOS). Também o *Histophilus somni* tem a habilidade de sofrer variação estrutural e antigênica, e escapar da fagocitose promovendo apoptose leucocitária, inibir a destruição intracelular, reduzir as concentrações de transferrina e induzir apoptose endotelial nos pulmões dos bezerros afetados. As infecções pulmonares mistas de *Histophilus somni, Mannheimia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes* e micoplasmas são bastante comuns nos bezerros.

Pneumonia por Mycoplasma Bovis

Mycoplasma bovis é a espécie mais comum de *Mycoplasma* sp. isolada de pulmões pneumônicos de bovinos na Europa e na América do Norte. A infecção pulmonar é agravada por estresse ou qualquer outro fator adverso (p. ex., infecções virais) que deprimem os mecanismos de defesa pulmonares. As lesões pulmonares são tipicamente aquelas de uma broncopneumonia necrosante crônica com numerosos nódulos caseosos bem delineados (Fig. 9-73; consulte também a Figura Web 9-11 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Microscopicamente, as lesões são bastante características, consistindo em áreas distintas de necrose pulmonar centralizadas ao redor dos brônquios ou bronquíolos. A lesão é formada por um centro de resíduos granulares eosinofílicos rodeado por uma borda de neutrófilos, macrófagos e fibroblastos (Fig. 9-73). O diagnóstico é confirmado pelo isolamento ou pela marcação imuno-histoquímica de secções de tecido para antígenos de *Mycoplasma*. O *Mycoplasma bovis* tem sido incriminado em artrite, otite, mastite, aborto e ceratoconjuntivite.

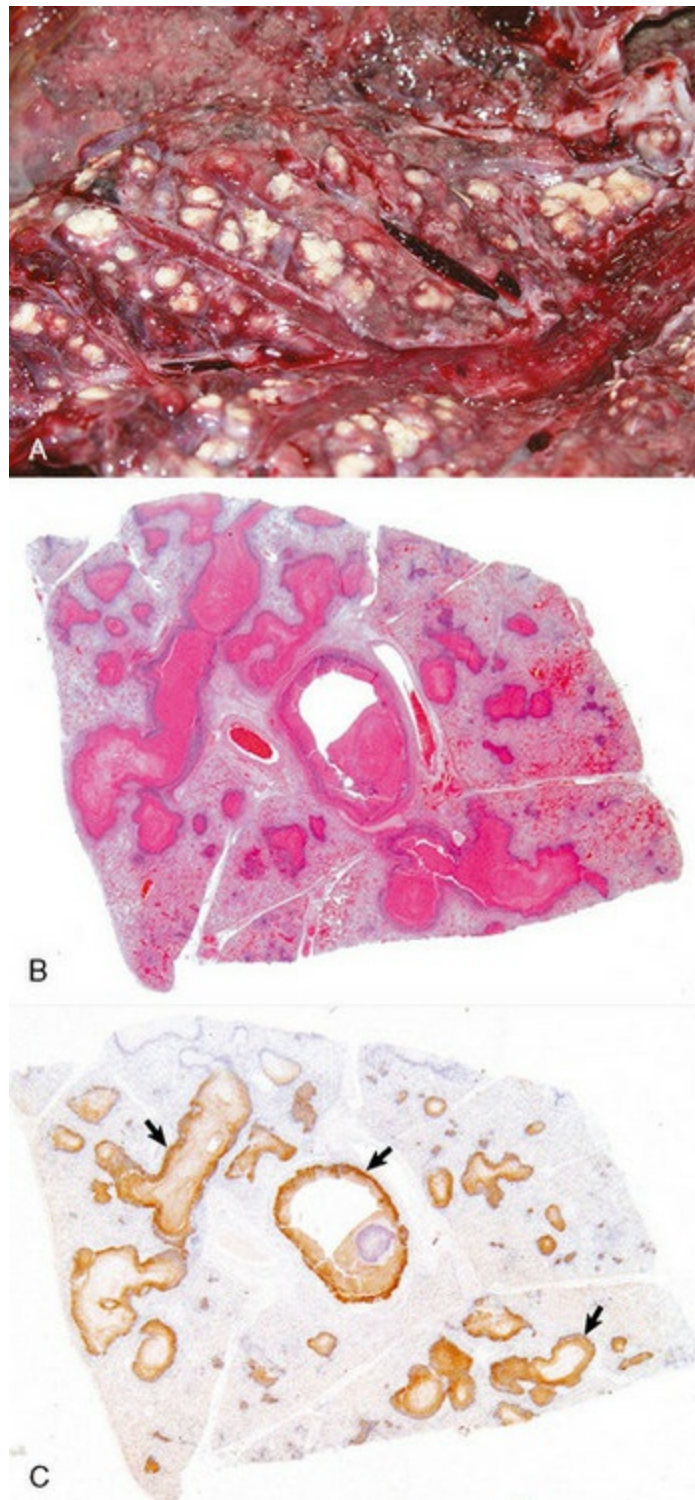



Fig. 9-73 Broncopneumonia crônica (*Mycoplasma bovis*), novilho.

A, O pulmão apresenta numerosos granulomas caseosos espalhados através dos lobos cranioventrais. **B,** Secção de pulmão mostrando grandes áreas circulares de necrose preenchidas com resíduos granulares hipereosinofílicos. **C,** Broncopneumonia necrosante, IHQ. Observar a coloração positiva para o antígeno de *Mycoplasma bovis* na margem do pulmão necrótico (*setas*). Imunoperoxidase.

*(**A,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College; **B** e **C,** cortesia de Dr. A. López e do Dr. C. Legge, Atlantic Veterinary College.)*

Pleuropneumonia Bovina Contagiosa

A pleuropneumonia bovina contagiosa faz parte da "Lista A" de doenças notificáveis à OIE, sendo de interesse histórico na medicina veterinária, como objeto de um antigo programa de controle nacional de doenças infecciosas. Foi erradicada da América do Norte em 1892 e da Austrália nos anos 1970, mas é ainda enzoótica em grandes áreas da África, da Ásia e da Europa Oriental. O agente etiológico, o *Mycoplasma mycoides* ssp. *mycoides*, tipo colônia pequena, foi o primeiro *Mycoplasma* isolado e é um dos mais patogênicos dos que infectam animais domésticos. Ocorrem infecções naturais no gado e no búfalo asiático. A porta de entrada é aerógena, e as infecções ocorrem quando um animal suscetível inala gotículas infectadas. Os mecanismos patogênicos são ainda inadequadamente entendidos, mas suspeita-se que envolvam produção de toxina e galactan, produção não regulada de TNF-α, disfunção ciliar, imunossupressão e vasculite imunomediada. A vasculite e a trombose de artérias, arteríolas, veias e vasos linfáticos pulmonares levam ao infarto lobular.

O nome da doença é bom indicativo das lesões macroscópicas. Consiste em broncopneumonia fibrinosa, grave (pleuropneumonia) similar à da manheimiose pneumônica (Figs. 9-71 e 9-72), mas apresentando uma "marmorização" mais pronunciada dos lóbulos devido ao edema interlobular extenso e à trombose linfática. Tipicamente, 60%-79% das lesões nos lobos caudais (não cranioventrais) e o sequestro pulmonar (pulmão necrótico encapsulado por tecido conjuntivo) são mais frequentes e maiores que na manheimiose pneumônica. As lesões unilaterais são comuns nessa doença. Microscopicamente, a aparência é novamente como a da mannheimiose pneumônica, salvo que a vasculite e a trombose das artérias, arteríolas e dos capilares pulmonares são muito mais óbvias e, claramente, a causa principal do infarto e da trombose dos vasos linfáticos nos septos interlobulares. O *Mycoplasma mycoides* ssp. *mycoides* tipo colônias pequenas permanece viável nos sequestros por muitos anos e, sob estresse (por exemplo, inanição), a cápsula fibrosa pode romper e o micoplasma ser liberado nas vias aéreas, tornando-se uma fonte de infecção para outros animais. Os sinais clínicos dessa sepse severa incluem febre, depressão, anorexia seguida de sinais respiratórios graves, tais como dispneia com a boca aberta e tosse, e crepitação e atrito pleural na auscultação torácica. A vacinação

é altamente efetiva em prevenir a doença.

Tuberculose Bovina

A tuberculose é uma doença crônica antiga, notificável e de distribuição mundial de seres humanos e animais domésticos. Continua a ser um grande problema em seres humanos em países subdesenvolvidos e está em ascensão em algumas nações industrializadas, principalmente devido aos efeitos imunossupressores da aids, imigração e movimento de animais infectados através das fronteiras. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 30 milhões de pessoas, a maioria nos países em desenvolvimento, morreram de tuberculose entre 1990 e 1999. O *Mycobacterium tuberculosis* é transmitido entre humanos, mas quando existe o consumo de leite de vaca não pasteurizado o *Mycobacterium bovis* do leite de gado com tuberculose mamária também consiste em causa importante de tuberculose humana.

A tuberculose bovina é causada primariamente pelo *Mycobacterium bovis*, mas a infecção com *Mycobacterium tuberculosis*, o patógeno da tuberculose humana, pode ocorrer esporadicamente. A tuberculose pode ser adquirida por diversas rotas, mas infecção pulmonar através da inalação do *Mycobacterium bovis* é a mais comum no gado adulto, dado que a ingestão de leite infectado é mais predominante entre animais jovens. Os organismos pertencentes ao complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* também podem infectar o gado, mas, no caso de infecção causada por esses organismos, o termo *micobacteriose* (não tuberculose) é preferido atualmente.

A infecção respiratória usualmente começa quando os bacilos inalados alcançam os alvéolos e são fagocitados por macrófagos alveolares pulmonares. Se essas células são bem-sucedidas em destruir a bactéria, a infecção é evitada. Contudo, o *Mycobacterium bovis*, sendo um patógeno facultativo do sistema fagocítico mononuclear, pode se multiplicar intracelularmente, matar o macrófago e iniciar a infecção. A partir desse foco inicial de infecção, os bacilos disseminam-se via aerógena dentro dos pulmões e, finalmente, através dos vasos linfáticos aos linfonodos traqueobrônquicos e mediastínicos.

O foco inicial da infecção na porta de entrada (pulmões) somado à participação

de linfonodos regionais é denominado *complexo primário da tuberculose* (*de Ghon*). Se a infecção não é contida nesse complexo primário, os bacilos disseminam-se via linfática a órgãos distantes e a outros linfonodos pela migração de macrófagos infectados. A disseminação hematógena ocorre esporadicamente quando um granuloma contendo micobactérias erode a parede do vaso sanguíneo, causando vasculite, possibilitando ao granuloma descarregar as micobactérias na circulação alveolar. Se a disseminação bacteriana é repentina e maciça, as micobactérias disseminam-se abundantemente e numerosos pequenos focos de infecção desenvolvem-se em muitos tecidos e órgãos, sendo o processo denominado tuberculose miliar (como sementes de painço). O hospedeiro torna-se hipersensibilizado à micobactéria, realçando a defesa imunológica mediada por células nas infecções leves e iniciais, mas pode resultar em destruição do tecido do hospedeiro sob a forma de necrose caseosa. A evolução e a disseminação da infecção pulmonar são estritamente reguladas por citosinas e pela produção de TNF-α por macrófagos alveolares.

Ao contrário dos abscessos que tendem a crescer rapidamente, os granulomas evoluem lentamente no local da infecção. A lesão começa com poucos macrófagos e neutrófilos ingerindo o organismo invasor, mas, devido às micobactérias serem resistentes à fagocitose, os macrófagos infectados morrem posteriormente, liberando bactérias viáveis, lipídios e restos celulares. Restos celulares acumulam-se no centro da lesão, enquanto bactérias viáveis e lipídios bacterianos atraem mais macrófagos e alguns linfócitos na periferia da lesão. Alguns desses macrófagos recentemente recrutados são ativados por linfócitos locais e transformam-se em grandes células fagocitárias com citoplasma abundante, assemelhando-se a células epiteliais, daí o termo *células epitelioides*. Macrófagos multinucleados também são observados nas bordas da lesão, e, finalmente, todo o processo inflamatório focal torna-se cercado por fibroblastos e tecido conjuntivo. Pode levar semanas ou meses para que um granuloma seja macroscopicamente visível.

A tuberculose bovina, protótipo para a pneumonia granulomatosa, é caracterizada pela presença de alguns ou de muitos granulomas caseosos (Fig. 9-65).

As alterações macroscópicas iniciais são focos pequenos (tubérculos), mais frequentemente vistos subpleurais nas áreas dorsocaudais. Com a progressão da doença, as lesões ampliam-se e tornam-se confluentes, formando grandes áreas de necrose caseosa. A calcificação dos granulomas é um achado típico da tuberculose bovina. Nódulos isolados ou múltiplos ocorrem na pleura e no peritônio, e essa apresentação tem sido denominada *tuberculose perolada.* O tubérculo é composto microscopicamente por vários tipos de células mononucleares. Nos tubérculos novos, que não são caseosos, células epitelioides e células gigantes de Langhans, agrupam-se no centro e são rodeadas por linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Mais tarde, a necrose caseosa desenvolve-se no centro, secundária aos efeitos da hipersensibilidade mediada por células, circundada por fibrose na periferia. Os organismos álcool-ácido-resistentes podem ser numerosos, mas são frequentemente difíceis de detectar em secções histológicas ou esfregaços.

Clinicamente, os sinais relacionam-se à disfunção de um sistema orgânico em particular ou à debilitação geral, produção reduzida de leite e emaciação. Na forma pulmonar, que é mais de 90% dos casos bovinos, tosse crônica úmida pode progredir para dispneia. Linfonodos traqueobrônquicos aumentados podem contribuir para a dispneia pressionando as vias aéreas, e o aumento dos linfonodos mediastínicos caudais pode comprimir o esôfago torácico caudal e induzir timpanismo.

Pneumonias Intersticiais dos Bovinos

Pneumonia intersticial atípica (PIA) é uma expressão clínica vaga entranhada na literatura veterinária, mas que já causou enorme confusão entre os veterinários. Foi inicialmente usada para descrever formas agudas ou crônicas de pneumonia bovina que não se enquadraram em nenhuma das formas "clássicas" por causa da falta de exsudato e de tosse produtiva. Microscopicamente, os critérios para o diagnóstico de PIA em bovinos foram baseados na ausência de exsudato óbvio e na presença de edema, enfisema intersticial (ver a seção Enfisema Pulmonar), membranas hialinas, hiperplasia de pneumócitos do tipo II e fibrose alveolar com infiltrados celulares intersticiais. Naquele tempo, qualquer doença ou síndrome pulmonar que tivesse

alguma dessas lesões era diagnosticada tradicionalmente como PIA, e o agrupamento de todas essas síndromes diferentes era incoerente porque a etiopatogênese era desconhecida.

As investigações em campo e laboratoriais demonstraram que a maioria das síndromes bovinas previamente agrupadas sob PIA tinha causa e patogênese bastante diferentes (Fig. 9-74). Mais ainda, o que era "atípico" no passado tornou-se rotina, de modo que é comum hoje em dia descobrir "casos típicos" de PIA. Por todas essas razões, investigadores, a maior parte da Grã-Bretanha, propuseram que todas essas síndromes previamente agrupadas como PIA fossem designadas de acordo com a sua causa específlca ou patogênese. As síndromes bovinas mais comuns caracterizadas por edema, enfisema, membranas hialinas e hiperplasia de pneumócitos tipo II incluem (1) edema e enfisema pulmonar bovino (EEPB) (febre da rebrota), (2) "alveolite alérgica extrínseca" (pneumonite da hipersensibilidade), (3) "síndromes de reinfecção" (hipersensibilidade a *Dictyocaulus* sp. ou BRSV), (4) alergia ao leite, (5) ingestão de batatas mofadas, (6) toxicidade do Paraquat e outros.

Edema e enfisema pulmonar agudo dos bovinos (febre da rebrota)

O edema e enfisema pulmonar agudo dos bovinos (EEPAB), conhecido na Grã-Bretanha como febre da rebrota (*fog fever*) (nenhuma associação com condições atmosféricas), ocorre em bovinos que pastejam em pastos rebrotados (isto é, consequências do crescimento de pastos que rebrotam após o feno ou a silagem terem sido cortados). Epidemiologicamente, a EEPAB ocorre em gado adulto de corte durante o outono, quando há troca de pasto, grama curta e seca a grama verde exuberante. É geralmente aceito que o L-triptofano presente no pasto é metabolizado no rúmen a 3-metilindol, que por sua vez é absorvido na circulação sanguínea e levado aos pulmões. Oxidases de função mista presentes nas células epiteliais bronquiolares não ciliadas (de Clara) metabolizam o 3-metilindol em um composto altamente pneumotóxico que causa necrose extensa e seletiva das células bronquiolares e de pneumócitos tipo 1 (Figs. 9-74 e 9-75) e aumenta a permeabilidade alveolar resultando em edema, espessamento do interstício alveolar e

enfisema alveolar e intersticial. O 3-metilindol também interfere com o metabolismo de lipídios dos pneumócitos tipo II.

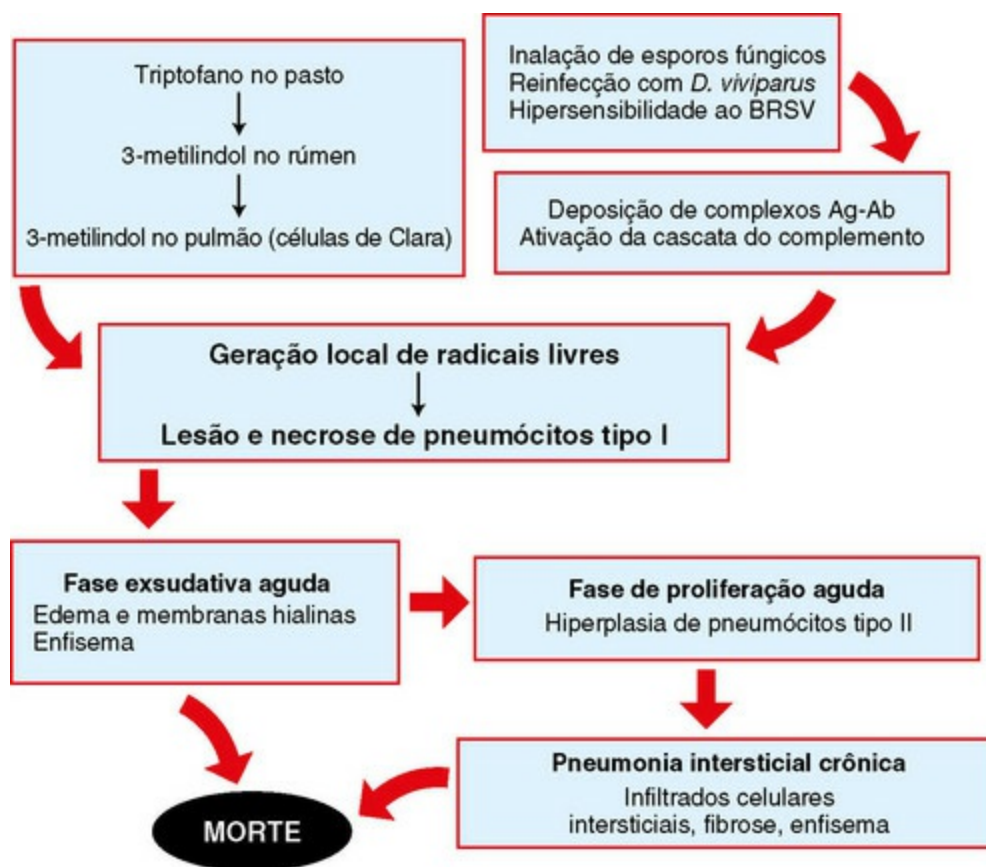



Fig. 9-74 Diagrama esquemático da patogênese de pneumonias tóxicas e alérgicas ("pneumonia intersticial atípica") no gado.

BRSV, vírus sincicial respiratório bovino.

(Redesenhada com a permissão de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

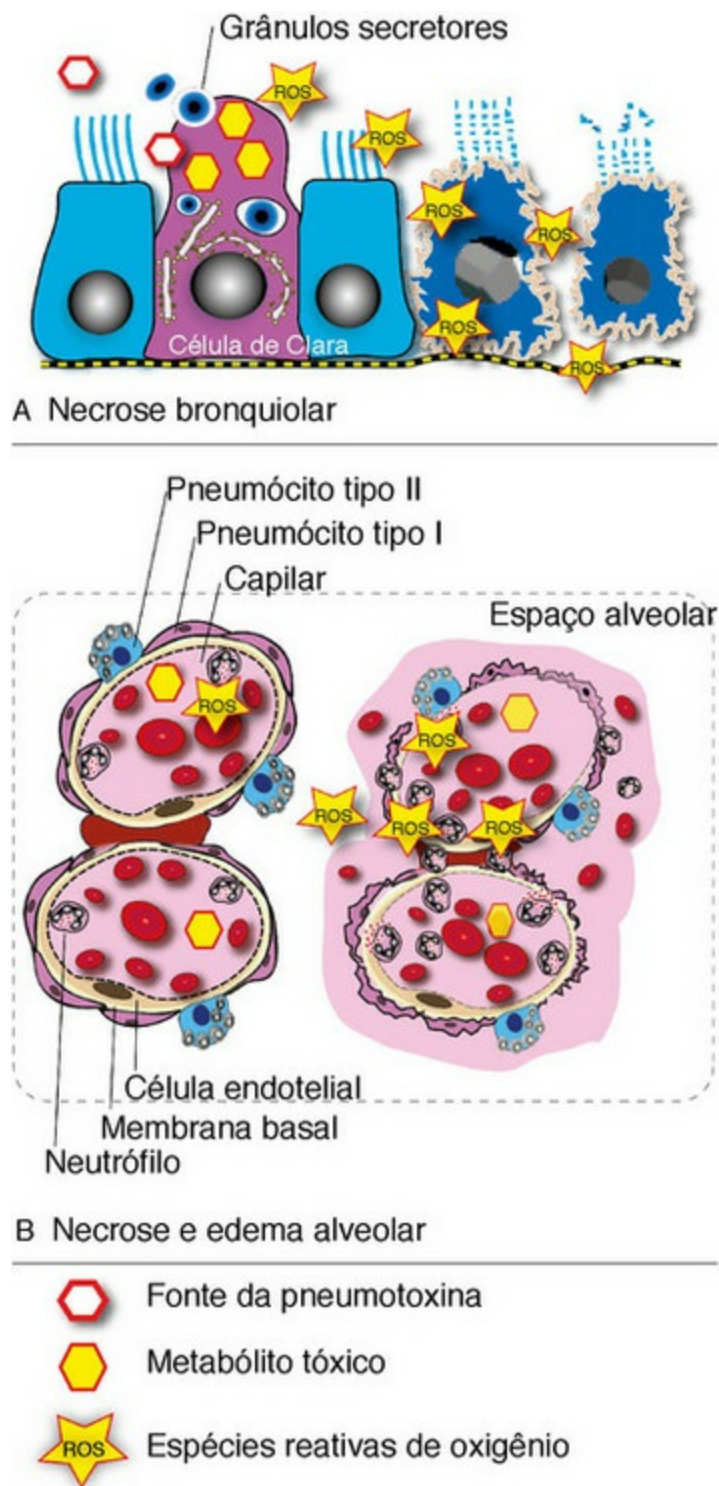



Fig. 9-75 Representação esquemática de lesão bronquiolar e alveolar causada por pneumotoxinas. **A,** Pneumotoxinas inaladas, tais como paraquat ou 3-metilindol são metabolizadas em compostos altamente reativos (ROS) pelas células bronquiolares de Clara. Os ROS alcançam as células bronquiolares adjacentes (*azul*) por difusão, causando lesão e necrose (*duas células à direita)*. Os grânulos secretores contêm diversas proteínas, tais como proteínas tipo surfactante, proteínas anti-inflamatórias (CC10) e proteínas de revestimento bronquiolar. **B,** Os ROS produzidos pelas células de Clara também são absorvidos nos capilares dentro da lâmina própria, sendo transferidos pelo sistema circulatório aos capilares pulmonares, onde também interrompem a barreira sangue-ar, causando degeneração e necrose dos pneumócitos tipo I. Esse processo leva ao vazamento do fluido plasmático (edema alveolar [*cor rosa*]) e ao extravasamento de eritrócitos (hemorragia alveolar) e neutrófilos (hiperemia ativa). As pneumotoxinas ingeridas podem também ser metabolizadas no fígado, levando à

liberação de ROS no sistema circulatório, então rompendo a barreira sangue-ar.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

As lesões macroscópicas são de pneumonia intersticial difusa com edema alveolar e intersticial grave e enfisema interlobular (Fig. 9-37). Os pulmões estão aumentados, pálidos e com textura de borracha, e as lesões são mais evidentes nos lobos caudais. Microscopicamente, as lesões são edema e enfisema alveolar e intersticial, formação de membranas hialinas características dentro dos alvéolos (Fig. 9-37) e, naqueles animais que sobrevivem por muitos dias, hiperplasia de células epiteliais do tipo II e fibrose intersticial alveolar.

Clinicamente, sofrimento respiratório grave se desenvolve dentro de 10 dias da troca abrupta do pasto, e o gado desenvolve dispneia expiratória, respiração oral e evidência de enfisema dentro dos pulmões, e até de forma subcutânea ao longo do dorso. Experimentalmente, a redução da conversão ruminal do L-triptofano a 3-metilindol previne o desenvolvimento de EEPAB.

Grande número de outros agentes causa praticamente a mesma síndrome clinicopatológica que é vista na EEPAB. Acredita-se que a patogênese seja semelhante, embora outros fatores tóxicos sejam presumivelmente específicos para cada síndrome. Um desses fatores pneumotóxicos é o 4-ipomeanol, que é encontrado em batata-doce mofada contaminada com o fungo *Fusarium solani.* Oxidases de função mista nos pulmões ativam o 4-ipomeanol em um poderoso pneumotóxico capaz de produzir lesão irreversível aos pneumócitos tipo 1 e células epiteliais bronquiolares, presumivelmente através de lipoperoxidação das membranas celulares. Do mesmo modo, a hortelã-roxa (*Perilla frutescens)*, uma árvore malcheirosa (*Zieria arborescens*), colza e couve (espécies de *Brassica*) também causam edema e enfisema pulmonar, e pneumonia intersticial.

Alveolite alérgica extrínseca

A alveolite alérgica extrínseca (pneumonite de hipersensibilidade), uma das doenças alérgicas mais comuns dos bovinos, é vista principalmente em vacas de leite adultas estabuladas no inverno. Essa doença compartilha muitas similaridades com sua

contrapartida humana, conhecida como *pulmão de fazendeiro*, que resulta de um tipo de reação de hipersensibilidade tipo III a antígenos orgânicos inalados, mais comumente esporos de fungos, principalmente do actinomiceto termófilo, *Saccharopolyspora rectivirgula* (*Micropolyspora faeni*), encontrado geralmente em feno mofado. Isso é seguido por uma resposta dos anticorpos aos esporos inalados do fungo e por deposição local de complexos antígeno-anticorpo (reação de Arthus) nos pulmões (Fig. 9-74). Por afetar somente uns poucos animais do rebanho ou, esporadicamente, fazendeiros, presume-se que fatores intrínsecos do hospedeiro, como desregulação de IgG, células dendríticas, surfactante, interleucinas, IFN-γ e linfócitos T, estejam envolvidos na patogênese da doença. Clinicamente, ela pode ser aguda ou crônica; a última tem um padrão cíclico de exacerbação durante os meses de inverno. Os sinais clínicos são perda de peso, tosse e tolerância diminuída ao exercício.

Macroscopicamente, as lesões pós-morte variam de focos subpleurais cinza, discretos a acentuados (inflamação granulomatosa), com os pulmões firmes e pesados com aspecto "carnoso", devido à hiperplasia epitelial alveolar tipo II, infiltração linfocitária e fibrose intersticial. Caracteristicamente, granulomas não caseosos discretos, formados em resposta à deposição de complexos antígeno-anticorpo, estão dispersos pelos pulmões. Os casos crônicos de alveolite alérgica extrínseca podem, com o tempo, progredir para alveolite fibrosante difusa. A recuperação completa pode ocorrer se for diagnosticada e tratada nas fases iniciais da doença.

Síndrome da reinfecção

A hipersensibilidade à reinfecção com larvas de *Dictyocaulus viviparus* é outra síndrome alérgica pulmonar que causa sinais e lesões indistinguíveis da EEPAB, à exceção da presença de eosinófilos e possíveis larvas no exsudato alveolar. A reação de hipersensibilidade no pulmão causa danos alveolares difusos e edema, necrose de pneumócitos tipo I e hiperplasia de pneumócitos tipo II. Nos estágios posteriores da doença, ocorre a formação de pequenos granulomas com infiltração intersticial de células mononucleares.

Tem sido sugerido que enfisema com alveolite proliferativa difusa e formação de membranas hialinas também possa ocorrer esporadicamente nos estágios finais da infecção por BRSV nos bovinos. Presumivelmente, essa doença compartilha muitas semelhanças com infecções “atípicas” ocasionalmente vistas em crianças com o vírus sincicial respiratório (cepa humana de RSV), nas quais hipersensibilidade ao vírus ou ao aumento da resposta imune induzida pelo vírus resulta em pneumonia de hipersensibilidade (Fig. 9-74).

Outras formas de pneumonia bovina

A inalação dos gases do esterco, tais como NO_2, H_2S, e amônia (NH_3), de silos ou esgotos pode trazer sérios riscos aos animais e humanos. Em concentrações tóxicas, esses gases causam necrose de células bronquiolares e pneumócitos tipo 1, edema pulmonar fulminante que causa asfixia e morte rápida (Fig. 9-42). Como com outros gases oxidantes, a inalação de NO_2 (gás de silo) causa bronquiolite, edema e pneumonia intersticial e, nos sobreviventes, bronquiolite obliterante (“doença dos trabalhadores de silos”).

A inalação de fumaça resultante de incêndio de celeiros ou casas é vista esporadicamente por veterinários e patologistas. Além das queimaduras de pele e asfixia, os animais envolvidos em acidentes com fogo sofrem extensas lesões térmicas produzidas pelo calor na mucosa nasal e laríngea, e irritação química grave causada pela inalação de gases e partículas da combustão no pulmão. Animais que sobrevivem ou são resgatados de incêndio frequentemente desenvolvem edema nasal, laríngeo e traqueal, hemorragia pulmonar e edema alveolar, causados por lesão química à barreira hematoaérea ou por ADRS causada por produção excessiva de radicais livres durante a resposta inflamatória pulmonar. O exame microscópico dos pulmões frequentemente revela partículas de carbono (fuligem) em superfícies mucosas do sistema condutor.

Pneumonias Parasitárias do Gado

Pneumonia verminótica (Dictyocaulus viviparus)

Lesões pulmonares em pneumonias parasitárias (a palavra é usada aqui em seu sentido restrito para significar infestação por helmintos nos pulmões) variam de pneumonias intersticiais na migração larval a bronquite crônica, que é causada por alguns parasitas adultos intrabronquiais, a pneumonia granulomatosa, que é causada por larvas mortas, parasitas aberrantes ou ovos de parasitas. Em muitos casos, uma "síndrome eosinofílica" nos pulmões é caracterizada por infiltrados de eosinófilos no interstício pulmonar e nos espaços broncoalveolares e por eosinofilia sanguínea. Atelectasia e enfisema secundários à obstrução das vias aéreas por parasitas e secreção mucosa são achados comuns em pneumonias parasitárias. A severidade das lesões relaciona-se ao número e ao tamanho dos parasitas e à natureza da reação do hospedeiro que, às vezes, inclui reações de hipersensibilidade (ver síndrome de reinfecção). Uma expressão geral comum para todas essas doenças é *pneumonia verminótica,* e os nematódeos adultos são usualmente visíveis macroscopicamente nas vias aéreas (Fig. 9-76).

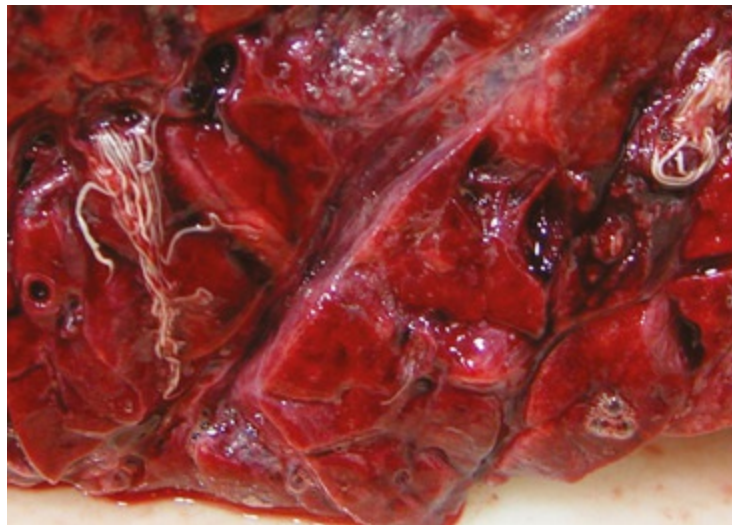



Fig. 9-76 Pneumonia verminótica (*Dictyocaulus viviparus*), brônquio, bezerro.
Os brônquios contêm vermes de pulmão delgados e grande quantidade de fluido espumoso claro, indicativo de edema pulmonar.

(Cortesia de Dr. A. López e do Dr. L. Miller, Atlantic Veterinary College.)

O *Dictyocaulus viviparus* é um nematódeo pulmonar importante (verme pulmonar) responsável por uma doença de bovinos chamada *pneumonia verminótica* ou *bronquite verminótica.* Os parasitas adultos vivos nos brônquios do gado,

principalmente nos lobos caudais, causam irritação brônquica grave, bronquite e edema pulmonar que, por sua vez, é responsável pela atelectasia lobular e enfisema intersticial. A atelectasia é confinada aos lóbulos pulmonares ventilados pelos brônquios obstruídos (dorsocaudais). O enfisema intersticial (interlobular) é causado por movimentos expiratórios forçados de encontro a um único brônquio parcialmente obstruído. Além da inflamação da mucosa brônquica, a broncoaspiração de larvas e ovos induz influxo de leucócitos no espaço broncoalveolar (alveolite). A pneumonia verminótica é a mais comumente vista em bezerros durante seu primeiro verão, quando pastejam em pastos usados anualmente sem interrupção, particularmente em regiões da Europa que têm clima úmido e fresco. O parasita pode hibernar nos pastos, mesmo em climas tão frios quanto o do Canadá, e animais mais velhos podem ser portadores por um tempo considerável.

Na necropsia, as lesões são grandes áreas de atelectasia, envolvendo alguns ou vários lóbulos, escuras ou cinzentas, deprimidas, em forma de cunha, geralmente ao longo do aspecto dorsocaudal dos pulmões. Na superfície de corte, espuma edematosa e muco misturados com nematódeos brancos finos (até 80 mm de comprimento) são visíveis nos brônquios (Fig. 9-76). Na maioria dos casos mais graves, números maciços de nematódeos enchem a árvore brônquica. Microscopicamente, o lúmen bronquial é preenchido com parasitas misturados com muco devido à hiperplasia das células caliciformes, e há metaplasia escamosa do epitélio bronquial e bronquiolar por causa da irritação crônica. Existe também edema alveolar; hiperplasia do BALT causada por estímulos imunológicos persistentes; hipertrofia e hiperplasia do músculo liso bronquiolar devido à contração aumentada e relaxamento muscular diminuído; e alguns granulomas eosinofílicos em torno dos ovos e de larvas mortas. Macroscopicamente, os granulomas são nódulos não caseosos acinzentados (2-4 mm de diâmetro) e podem ser confundidos com os causados pelo estágio inicial da tuberculose.

Os sinais clínicos (tosse) variam com a severidade da infecção, e casos graves podem ser confundidos clinicamente com pneumonias intersticiais. A dispneia expiratória e a morte podem ocorrer com infestações parasitárias intensas quando há

obstrução maciça das vias aéreas.

Uma forma diferente da pneumonia bovina é uma reação alérgica aguda conhecida como *síndrome da reinfecção*, que ocorre quando bovinos adultos previamente sensibilizados são expostos a grande número de larvas (*Dictyocaulus viviparus*). As lesões nessa síndrome são de pneumonia de hipersensibilidade descrita previamente.

Outros parasitas pulmonares

O *Ascaris suum* é o verme intestinal redondo mais comum dos suínos; as larvas não podem completar seu ciclo de vida nos bezerros, mas podem causar pneumonia grave e morte dentro de duas semanas após a infecção se os bezerros forem colocados em solo de lugares onde suínos infestados estiveram previamente. Os suínos, hospedeiros naturais, também podem ser mortos se expostos a uma migração larval avassaladora. Os sinais clínicos resultantes da migração das larvas através dos pulmões incluem tosse e dispneia expiratória a ponto de produzir respiração oral. As lesões macroscópicas são de pneumonia intersticial difusa com focos hemorrágicos, atelectasia e edema e enfisema interlobulares, similares àqueles observados nos pulmões de suínos (Fig. 9-62). Microscopicamente, existem hemorragias intra-alveolares focais causadas por larvas em migração através das paredes alveolares. Algumas larvas se misturam com fluido edematoso e exsudato celular (incluindo eosinófilos), podendo ser visíveis em bronquíolos e alvéolos. As paredes alveolares estão espessadas por edema e poucas células inflamatórias.

O cisto hidático, o estágio intermediário do *Echinococcus granulosus*, pode ser encontrado nos pulmões, no fígado e em outras vísceras de ovinos e, em menor grau, em bovinos, suínos, caprinos, equinos e seres humanos. O estágio adulto é uma tênia que parasita o intestino dos canídeos. Hidatidose é ainda uma zoonose importante em alguns países, e a perpetuação do ciclo de vida do parasita resulta da alimentação dos animais com vísceras mal cozidas, como de ovinos infectados, e pelo consumo de carne não inspecionada. Os cistos hidáticos são geralmente de 5-15 cm de diâmetro, podendo ser encontrados numerosos deles nas vísceras de animais afetados (Fig. 9-

77). Cada cisto parasitário é preenchido com fluido claro; numerosos cistos filhos se prendem à parede, cada um contendo diversas "cápsulas de incubação" com protoescóleces dentro. Os cistos hidáticos possuem pequena importância clínica em animais, mas são economicamente importantes devido à condenação da carcaça.

Fig. 9-77 Hidatidose (equinococose), pulmão, ovelha.

Um grande cisto hidático está presente no parênquima pulmonar. *Detalhe,* Cisto hidático, secção de corte aberta. O cisto contém líquido e larvas e é encerrado frequentemente por uma cápsula fibrosa.

(Cortesia de Dr. Manuel Quezada, Universidad de Concepción, Chile.)

Pneumonias por Aspiração em Bovinos

A inalação de conteúdos ruminais regurgitados ou a deposição iatrogênica de medicamentos ou de leite na traqueia pode causar pneumonia por aspiração grave e frequentemente fatal. Substâncias não irritantes, como o óleo mineral, podem incitar uma broncopneumonia supurativa leve ou histiocítica, enquanto alguns "remédios caseiros" ou os conteúdos ruminais são altamente irritantes e causam broncopneumonia fibrinosa, necrosante. O lobo pulmonar cranial direito tende a ser mais gravemente afetado devido ao brônquio cranial direito ser a principal ramificação cranial, entrando no aspecto ventrolateral da traqueia. Entretanto, a distribuição pode variar quando os animais aspiram estando em decúbito lateral. Em alguns casos graves, a necrose pulmonar pode ser complicada pela infecção por organismos saprófitas presentes no conteúdo ruminal, causando pneumonia gangrenosa fatal. A pneumonia por aspiração deve sempre ser considerada nos

animais cuja deglutição tem sido comprometida, por exemplo animais com fenda palatina, ou devido a distúrbios como hipocalcemia (febre do leite). Por outro lado, doenças neurológicas como encefalite (p. ex., raiva) ou encefalopatia (p. ex., intoxicação por chumbo) devem ser investigadas nos animais quando a causa da pneumonia por aspiração não puder ser explicada de outra maneira. Dependendo da natureza do material aspirado, a avaliação histopatológica usualmente revela partículas estranhas, como células vegetais, gotículas de leite e grande número de bactérias nos brônquios, bronquíolos e alvéolos. As células vegetais e o leite tipicamente induzem uma resposta neutrofílica precoce seguida por reação histocítica com células gigantes multinucleadas tipo "corpo estranho". Para a confirmação microscópica de partículas aspiradas no pulmão são usadas colorações especiais (p. ex., PAS para as células vegetais e o *oil red O* para gotas de óleo ou de leite).

Pneumonias de Ovinos e Caprinos

No passado, a *Pasteurella haemolytica* foi incriminada nas quatro principais doenças ovinas conhecidas como (1) *pasteurelose pneumônica ovina aguda* (febre do embarque), (2) *pneumonia enzoótica* (pneumonia crônica não progressiva), (3) *septicemia fulminante* e (4) *mastite*. Sob a nova nomenclatura, a *Mannheimia haemolytica* é agora responsável pela pneumonia ovina que se assemelha à febre do embarque no gado (mannheimiose pneumônica ovina), septicemia em cordeiros novos (abaixo de três meses de idade), pneumonia enzoótica ovina e mastite gangrenosa severa esporádica em ovinos. *Bibersteinia* (*Pasteurella*) *trehalosi* (anteriormente *Pasteurella haemolytica* biotipo T) é o agente incriminado na septicemia dos cordeiros com 5-12 meses de idade.

Mannheimiose Pneumônica Ovina

A mannheimiose pneumônica ovina é uma das doenças mais comuns e economicamente significativas em muitas áreas onde se criam ovinos. É causada por *Mannheimia haemolytica* e possui patogênese e lesões similares às da mannheimiose pneumônica dos bovinos. A colonização e a infecção dos pulmões são facilitadas por fatores de estresse como mudanças no tempo, manipulação, everminações, banhos e

infecções virais como as causadas por PI-3, RSV, adenovírus e, provavelmente, clamídia e *Bordetella parapertussis.* As lesões são caracterizadas por broncopneumonia fibrinosa grave (lobar, cranioventral) com pleurite (Fig. 9-78). Casos subagudos a crônicos progridem para broncopneumonia fibrinopurulenta, e as sequelas incluem abscessos e aderências pleurais fibrosas.

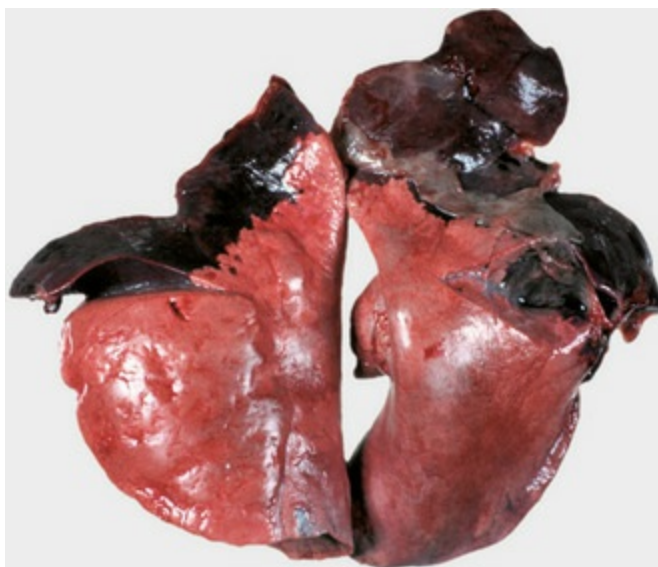



Fig. 9-78 Broncopneumonia fibrinosa aguda (pleuropneumonia), mannheimiose pneumônica (*Mannheimia haemolytica*), pulmões, cordeiro.

Os aspectos cranioventrais do pulmão estão vermelhos, inchados e muito firmes (consolidados), com alguma fibrina na superfície pleural. Observar que o pulmão consolidado se assemelha com o fígado, uma alteração que anteriormente era denominada "hepatização".

(Cortesia de Ontario Veterinary College.)

Pneumonia Enzoótica Crônica

Em ovinos, essa entidade é um complexo de doença multifatorial que, em contraste com a mannheimiose pneumônica ovina, causa somente pneumonia suave a moderada, raramente fatal. Em geral, afeta animais com menos de um ano de idade. Custos significativos associados com a pneumonia enzoótica crônica incluem redução do ganho de peso, custos laborais, de taxas veterinárias e de desperdício no matadouro. O determinante "crônico" é usado aqui para evitar qualquer confusão com a mannheimiose pneumônica ("pneumonia enzoótica aguda"). Algumas vezes é chamada de pneumonia atípica, pneumonia crônica não progressiva, pneumonia proliferativa ou outros nomes.

Pneumonia enzoótica crônica é uma expressão clínica epidemiológica e não implica um único agente causal, mas uma combinação resultante de fatores infecciosos, ambientais e de manejo. A lista de agentes infecciosos envolvidos na pneumonia enzoótica ovina inclui *Mannheimia haemolytica, Pasteurella multocida*, PI-3, adenovírus, reovírus, RSV, clamídia e micoplasmas (*Mycoplasma ovipneumoniae*).

Nas fases iniciais da doença, a pneumonia broncointersticial cranioventral é caracterizada pelo espessamento moderado de paredes alveolares devido à hiperplasia de pneumócitos do tipo II. Em alguns casos, quando há colonização adicional dos pulmões com patógenos secundários, como *Pasteurella multocida,* a pneumonia pode progredir para broncopneumonia fibrinosa ou supurativa. Poder-se-iam esperar algumas evidências específicas que apontem os agentes infecciosos (p. ex., grandes corpúsculos de inclusão intranuclear em células epiteliais com infecção adenoviral), mas tal não é frequentemente o caso, por ser o exame feito raramente no estágio agudo, quando as lesões estão ainda presentes ou porque as infecções bacterianas secundárias mascaram as lesões primárias. Nos estágios finais, a pneumonia enzoótica crônica é caracterizada por bronquite hiperplásica, atelectasia, fibrose alveolar e peribronquiolar, e hiperplasia linfoide peribronquial marcada (pneumonia com manguitos).

Pastereulose Septicêmica

A pastereulose septicêmica consiste em uma doença ovina comum, causada pela *Bibersteinia trehalosi* (anteriormente *Pastereulla trehalosi ou Mannheimia haemolytica* biotipo T) em cordeiros com cinco meses ou mais, ou pela *Mannheimia haemolytica* (biotipo A) em cordeiros com menos de dois meses de idade. Ambos os organismos estão presentes nas tonsilas e na orofaringe de ovinos clinicamente saudáveis; mas, sob circunstâncias anormais, a bactéria pode invadir tecidos adjacentes, entrar na corrente sanguínea e causar septicemia, particularmente em associação com fatores de estresse como mudanças dietéticas ou ambientais. Os animais afetados morrem após poucas horas da infecção, e só raramente apresentam sinais clínicos como apatia, decúbito e dispneia. Alterações macroscópicas incluem faringite e tonsilite

necrosantes características, esofagite ulcerativa, congestão e edema pulmonares graves, necrose hepática focal, infarto e petéquias na língua, esôfago e intestino, mas particularmente nos pulmões e na pleura. Microscopicamente, a lesão típica é uma trombose intravascular disseminada frequentemente associada à presença de colônias bacterianas nos capilares de tecidos afetados. Os capilares alveolares contêm bactérias e microtrombos, e os lumens alveolares apresentam fibrina e células vermelhas do sangue. *Mannheimia haemolytica* e *Bibersteinia trehalosi* são isoladas facilmente de muitos órgãos.

Pleuropneumonia Caprina Contagiosa

A pleuropneumonia caprina contagiosa nos caprinos é a contrapartida da pleuropneumonia bovina contagiosa; os ovinos não têm doença correspondente. A etiopatogênese e a distribuição geográfica da pleuropneumonia caprina contagiosa ainda não foram determinadas. Três micoplasmas, *Mycoplasma mycoides* ssp. *mycoides* tipo colônia grande, *Mycoplasma mycoides* ssp. *capri* e *Mycoplasma capricolum* ssp. *Capripneumoniae,* podem produzir infecções no trato respiratório; contudo, apenas o último é considerado como causa da pleuropneumonia caprina contagiosa típica.

A pleuropneumonia caprina (doença notificável à OIE) é importante na África, no Oriente Médio e em partes da Ásia, mas também é relatada em outros locais. *Mycoplasma mycoides* ssp. *mycoides* tipo colônias grandes e *Mycoplasma mycoides* ssp. *capri* estão presentes na América do Norte e foram isolados de doenças respiratórias de caprinos.

As lesões macroscópicas causadas por *Mycoplasma capricolum* ssp. *capripneumoniae* são similares às da doença bovina e consistem em broncopneumonia e pleurite fibrinosa grave, frequentemente unilaterais; contudo, a distensão dos septos interlobulares (que normalmente não são tão bem desenvolvidos nos caprinos como no gado) e a formação de sequestros pulmonares são menos óbvias do que na doença bovina. Poliartrite fibrinosa, septicemia, meningite, mastite, peritonite e aborto são outras manifestações possíveis dessa doença causada por *Mycoplasma*

mycoides ssp. *mycoides* tipo colônias grandes e *Mycoplasma mycoides* ssp. *capri.* A patogenicidade de outros micoplasmas, como *Mycoplasma ovipneumoniae*, *Mycoplasma arginini* e *Mycoplasma capricolum* ssp. *capricolum,* em ovinos e caprinos ainda está em definição, sendo a descrição específica das lesões prematuras. Esses organismos provavelmente causam doença somente em circunstâncias similares às da pneumonia enzoótica, na qual fatores do hospedeiro, infecciosos e ambientais criam uma complexa interação na patogênese da doença. Mais recentemente, foi sugerido que anticorpos IgG contra antígenos micoplásmicos ovinos reagem de forma cruzada com proteínas ciliares causando inflamação e disfunção ciliar, uma condição em cordeiros chamada de *síndrome da tosse*. Clinicamente, a pleuropneumonia caprina contagiosa é semelhante à pleuropneumonia bovina contagiosa, com morbidade e mortalidade elevadas, febre, tosse, dispneia, desconforto e debilidade crescentes.

Maedi **(Maedi-Visna)**

A *maedi* é uma importante doença viral persistente dos ovinos, que se estende por toda a vida e ocorre na maioria de países, exceto Austrália e Nova Zelândia. *Maedi* significa “redução do fôlego” na língua islandesa, e é conhecida como *doença de Graaff-Reinet* na África do Sul, *Zwoegerziekte* na Holanda, *la bouhite* na França e *pneumonia progressiva ovina* (*de Montana ou de Marsh*) (PPO) nos Estados Unidos. Mais recentemente, a doença foi referida como *pneumonia intersticial linfoide ovina induzida por lentivírus* ou simplesmente *pneumonia intersticial linfoide* (PIL).

A *maedi* é causada por um retrovírus não oncogênico de pequenos ruminantes da subfamília dos lentivírus (lentivírus ovino) da família dos retrovírus, antigenicamente relacionado com o lentivírus causador da artrite-encefalite caprina. Os estudos soroepidemiológicos indicam que a infecção está difundida na população ovina, no entanto a doença clínica parece ser rara.

A patogênese é incompletamente compreendida mas sabe-se que a transmissão ocorre principalmente pela ingestão de colostro infectado e, em menor grau, pelo contato próximo entre ovinos infectados e suscetíveis. Uma vez no corpo, o lentivírus ovino permanece por longo período dentro de monócitos e macrófagos, incluindo

macrófagos intravasculares alveolares e pulmonares; os sinais clínicos não se desenvolvem antes de um período de incubação longo de dois anos ou mais.

Ao morrer, os animais têm pneumonia intersticial grave, e os pulmões não colabam quando o tórax é aberto. Impressões marcadas das costelas, indicadoras de pulmões expandidos, estão frequentemente presentes na superfície pleural (Fig. 9-79). Os pulmões estão pálidos e moteados, tipicamente pesados (2-3 vezes o peso normal), e os linfonodos traqueobrônquicos estão aumentados. Microscopicamente, a pneumonia intersticial é caracterizada por hiperplasia do BALT e espessamento das paredes alveolares e do tecido intersticial peribronquial pela infiltração maciça de linfócitos, a maior parte linfócitos T (Fig. 9-61). O recrutamento de células mononucleares para o interstício pulmonar é presumivelmente o resultado da produção persistente de citosinas por macrófagos e linfócitos pulmonares infectados pelo retrovírus. A hiperplasia de pneumócitos tipo II não é um aspecto proeminente da *maedi*, provavelmente porque nessa doença não existe lesão dos pneumócitos tipo I, mas há alguma fibrose e hipertrofia do músculo liso nos bronquíolos. Infecções bacterianas secundárias causam, com frequência, broncopneumonia concomitante. O aumento dos linfonodos regionais (traqueobrônquicos) deve-se à hiperplasia linfoide acentuada, primariamente de linfócitos B. O vírus pode infectar muitos outros tecidos, causando encefalite não supurativa (visna), artrite linfocítica, mastite linfofolicular e vasculite.

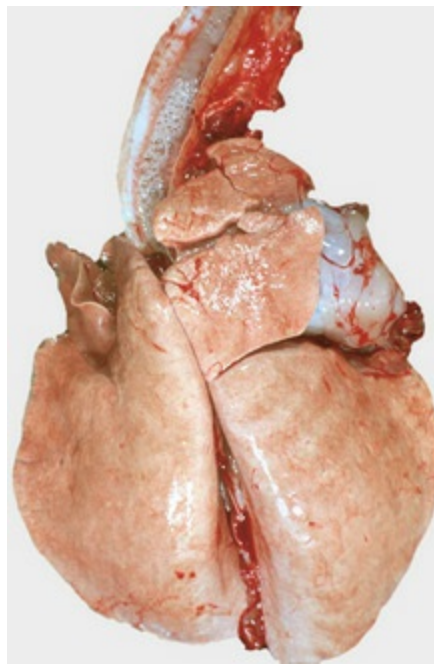



Fig. 9-79 Pneumonia intersticial (etiologia desconhecida), pulmão, ovelha.
O pulmão é pesado, elástico e demonstra impressões costais (costelas) na superfície pleural visceral. A distribuição difusa é típica da pneumonia intersticial. A traqueia contém algum líquido do edema.

(Cortesia de Western College of Veterinary Medicine.)

A *maedi* caracteriza-se clinicamente por dispneia e emaciação insidiosa e lentamente progressiva, apesar do bom apetite. A morte é inevitável, uma vez que os sinais clínicos estão presentes, mas pode demorar muitos meses.

Artrite-encefalite Caprina (CAE)

A artrite-encefalite caprina (CAE) consiste em uma doença retroviral das cabras (lentivírus de pequenos ruminantes) que tem patogênese marcadamente similar à de *maedi*-visna nos ovinos. Ela foi primeiramente descrita nos Estados Unidos nos anos 1970, mas também ocorre no Canadá, Europa, Austrália e provavelmente em outros locais. Essa doença possui duas formas clinicopatológicas principais: uma envolve o sistema nervoso central de cabritos e de cabras novas e é caracterizada por leucoencefalomielite não supurativa; a outra forma envolve as articulações de cabras adultas e é caracterizada por artrite-sinovite crônica não supurativa. Além disso, a infecção com vírus da CAE pode causar pneumonia intersticial linfocítica crônica.

O lentivírus da CAE é estreitamente relacionado ao vírus da *maedi*-visna e, de fato, a infecção cruzada com o vírus da CAE em ovinos foi conseguida

experimentalmente. À semelhança da *maedi*, a infecção da CAE ocorre presumivelmente durante as primeiras semanas de vida, quando a cabra transmite o vírus à sua prole através do colostro ou do leite infectado. Transmissão horizontal entre caprinos contaminados e suscetíveis também foi descrita. Após entrar em contato com as células da mucosa na porta de entrada, o vírus é fagocitado por macrófagos que migram aos linfonodos regionais. Macrófagos infectados disseminam-se pela via hematógena ao sistema nervoso central, articulações, pulmões e glândulas mamárias. Assim como na *maedi*, existe alguma evidência de que o recrutamento de linfócitos resulte da desregulação da produção de citosinas por macrófagos e linfócitos infectados nos tecidos afetados. Podem transcorrer vários meses antes que os anticorpos do soro sejam detectados em cabras contaminadas.

Macroscopicamente, a pneumonia intersticial é difusa e tende a ser mais grave nos lobos caudais. Os pulmões são róseo-acinzentados e de textura firme, com numerosos focos róseo-esbranquiçados, de 1-2 mm, na superfície de corte (Fig. 9-80). Os linfonodos traqueobrônquicos estão sempre aumentados de volume. Microscopicamente, o espessamento da parede alveolar está presente devido à infiltração de linfócitos e hiperplasia conspícua de pneumócitos tipo II. Uma diferença importante entre a pneumonia da CAE e da *maedi* é o acúmulo de material eosinofílico proteináceo nos alvéolos, que nas micrografias eletrônicas apresenta características estruturais de surfactante pulmonar. A forma pulmonar da CAE pode ser confundida com a pneumonia parasitária (*Muellerius capillaris*), já que essas duas doenças têm pneumonia intersticial linfocítica e podem coexistir no mesmo caprino.

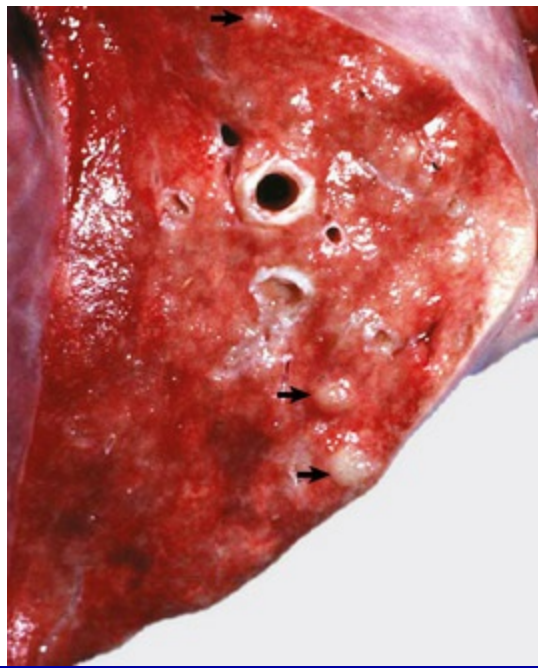



Fig. 9-80 Pneumonia intersticial com proteinose alveolar, pulmão, superfície de corte, ovelha. Observar os nódulos cinza (*setas*) e a aparência "carnosa" do pulmão. Essas lesões são observadas em ovelhas com o complexo de doença artrite-encefalite-pneumonia.

(Cortesia de Dr. J.M. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Clinicamente, os caprinos são ativos e afebris, mas perdem progressivamente o peso apesar do apetite normal. Os sinais encefálicos ou artríticos tendem a obscurecer os sinais respiratórios, que são somente evidentes após esforço. Broncopneumonias bacterianas secundárias são comuns nos animais afetados.

Tuberculose

A tuberculose é rara em ovinos e caprinos, mas a infecção com *Mycobacterium bovis* ou com o complexo *Mycobacterium avium* ocorre quando a doença é prevalente em outras espécies no local. A forma pulmonar, semelhante à dos bovinos, caracteriza-se por pneumonia granulomatosa com granulomas múltiplos, grandes, caseosos, calcificados e bem encapsulados, dispersos pelos pulmões. Os organismos álcool-ácido-resistentes intralesionais nos macrófagos não são tão abundantes quanto na tuberculose bovina.

Pneumonias Parasitárias de Ovinos e Caprinos

A infecção por *Dictyocaulus filaria* é uma séria doença parasitária dos pulmões, de

distribuição mundial, mais comumente presente em cordeiros e cabritos, ocorrendo também em adultos. O ciclo de vida e as lesões são semelhantes às de *Dictyocaulus viviparus* em bovinos. Como observado em bovinos com *Dictyocaulus viviparus*, áreas de atelectasia secundárias à obstrução bronquiolar estão presentes particularmente ao longo dos aspectos dorsocaudais dos pulmões. Microscopicamente, os pulmões afetados são caracterizados por bronquite catarral, eosinofílica, com hiperplasia linfoide peribronquial e hiperplasia dos músculos lisos dos brônquios e bronquíolos. Bronquíolos e alvéolos podem conter líquido edematoso, eosinófilos, larvas e ovos do parasita. Os granulomas microscópicos causados por ovos aspirados podem ser observados no pulmão distal. Os sinais clínicos (tosse, dispneia moderada e perda de condição) e as lesões relacionam-se principalmente com a obstrução dos pequenos brônquios por parasitas adultos e filárias. Anemia de patogênese indeterminada e pneumonia bacteriana secundária são comuns em pequenos ruminantes com essa doença parasitária.

O *Muellerius capillaris,* também denominado *verme nodular do pulmão*, ocorre em ovinos e caprinos na maioria das regiões do mundo e é o parasita mais comum do pulmão de ovinos na Europa e norte da África. Requer lesmas ou caramujos como hospedeiros intermediários. As lesões nos ovinos são nódulos subpleurais, tipicamente multifocais, que tendem a ser mais numerosos nas áreas dorsais dos lobos caudais do pulmão (Fig. 9-81). Esses nódulos são macios e hemorrágicos nas fases iniciais, mas mais tarde tornam-se cinzento-esverdeados e duros ou mesmo calcificados. Microscopicamente, uma reação focal, eosinofílica e granulomatosa ocorre nos alvéolos subpleurais, onde os parasitas adultos, os ovos e as larvas enroladas residem (Fig. 9-81). Os sinais clínicos não são usualmente aparentes.

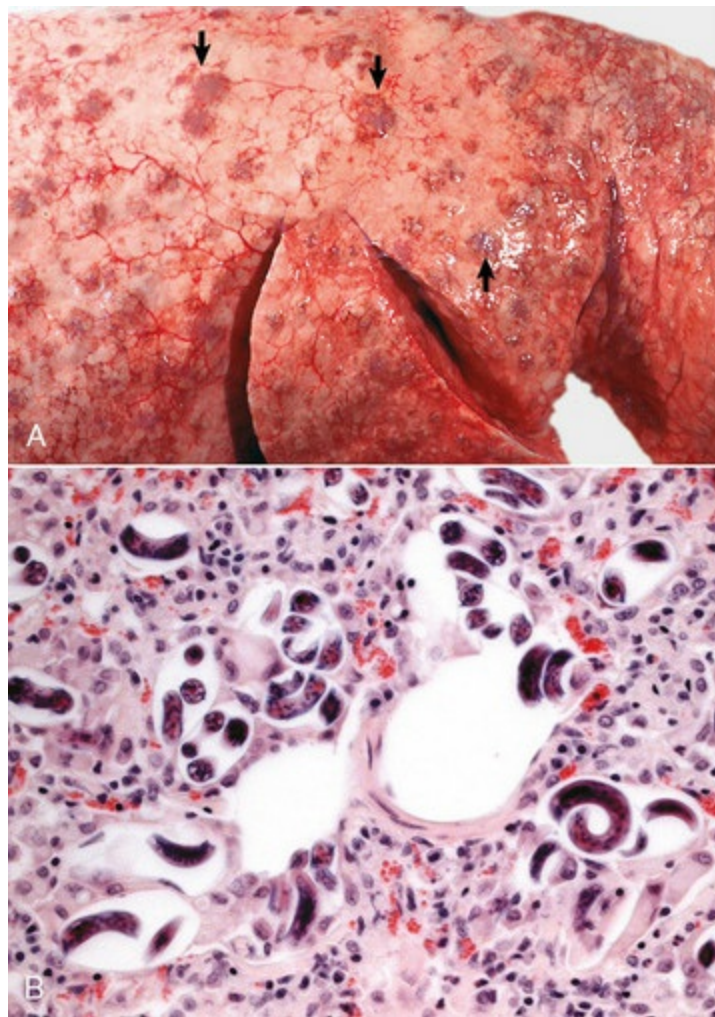



Fig. 9-81 Pneumonia granulomatosa multifocal, vermes pulmonares (*Muellerius* spp.), pulmões, ovelha.

A, Nódulos cinzentos múltiplos (granulomas) (*setas*) estão dispersos por todo o parênquima pulmonar. Na palpação, os pulmões têm textura nodular. **B,** Larvas enroladas de *Muellerius* spp. no pulmão. Observar todas as células mononucleares se estendendo no interstício pulmonar circunvizinho. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. J. Edwards, Texas A&M University, Olafson Short Course, Cornell Veterinary Medicine. **B,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

Os caprinos diferem dos ovinos por terem lesões mais difusas do que focais, e a reação aos parasitas vista microscopicamente varia de quase nenhuma lesão a pneumonia intersticial grave com infiltrado maciço de células mononucleares nas paredes alveolares que se assemelham à CAE ou às infecções por micoplasmas. Os efeitos secundários da infecção por *Muellerius capillaris* em ovinos e caprinos incluem ganho de peso diminuído e, possivelmente, infecções bacterianas secundárias.

Protostrongylus rufescens é um parasita de distribuição mundial de ovinos e caprinos e ruminantes selvagens. Exige um caramujo como hospedeiro intermediário.

A infecção é geralmente subclínica, mas os *Protostrongylus rufescens* podem ser patogênicos para cordeiros e cabritos, e causar anorexia, diarreia, perda de peso e descarga nasal mucopurulenta. O parasita adulto vive nos bronquíolos como *Dictyocaulus* spp., mas causa nódulos pulmonares semelhantes aos de *Muellerius capillaris*.

Pneumonias de Suínos

As pneumonias são, sem dúvida, um componente importante dos problemas que enfrenta a indústria contemporânea de suínos. A incidência, a prevalência e as taxas de mortalidade da pneumonia nos suínos são dependentes de uma série de interações multifatoriais complexas. Entre os elementos mais comumente reconhecidos ligados às pneumonias suínas estão os seguintes:

- Hospedeiro (idade, conformação genética, estado imune)
- Agentes infecciosos (vírus, bactérias, micoplasmas)
- Determinantes ambientais (umidade, temperatura, concentrações de amônia)
- Práticas de manejo (aglomerações, mistura de animais, qualidade do ar, nutrição, estresse)

Devido à natureza dessas interações multifatoriais, torna-se óbvio nos seguintes parágrafos que a maior parte das vezes um tipo específico de pneumonia frequentemente progride ou coexiste com outra. A expressão *complexo de doença respiratória suína* (PRDC) foi introduzida na prática clínica para descrever suínos com sinais de infecção respiratória envolvendo um ou mais vírus, bactérias e micoplasmas.

Influenza Suína (Gripe Suína)

Geralmente é aceito que a influenza suína resultou da adaptação do vírus influenza tipo A, a causa da pandemia de influenza humana durante a Primeira Guerra Mundial. A influenza suína é uma enzootia mundial, conhecida por infectar humanos que estiveram em contato próximo com suínos doentes. Em 2009, uma epidemia de influenza suíno-humana (H1N1), presumidamente transmitida de suínos aos

humanos, emergiu no México, rapidamente se alastrando para diversos países ao redor do mundo. Essa nova "pandemia" foi atribuída ao rearranjo triplo do vírus influenza A, contendo segmentos de genes das cepas suína, aviária eurasiana e humana. A infecção humana com essa nova cepa afetou especialmente crianças e adultos jovens, assim como indivíduos de qualquer idade com condição debilitante.

A transmissão entre os infectados de influenza e os suínos suscetíveis ocorre principalmente por vias aéreas e orais. A infecção das células epiteliais dissemina-se rapidamente por toda a mucosa nasal, traqueal e brônquica, com os surtos mais graves refletindo maior envolvimento das vias aéreas intrapulmonares e a infecção secundária com *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes* ou *Haemophilus* spp. Embora incomum, humanos infectados com influenza suína (H1N1) podem passar o vírus de volta aos suínos, de forma que os veterinários ou trabalhadores com doenças do tipo influenza permaneçam longe de fazendas de criação de suínos. A transmissão natural do H1N1 e do H5N1 dos humanos aos furões (*Mustela putorius furo)* e dos humanos aos gatos e cães foi relatada recentemente.

As lesões pulmonares causadas apenas pelo vírus da influenza são raramente vistas na sala de necropsia porque essa doença apresenta mortalidade muito baixa, a menos que complicada por infecções bacterianas secundárias. Macroscopicamente, inflamação catarral a mucopurulenta copiosa se estende das passagens nasais aos bronquíolos, e o volume de muco é suficiente para obstruir vias aéreas pequenas e causar atelectasia lobular ou multilobular nas regiões cranioventrais dos pulmões. A aparência macroscópica, embora não microscopicamente, pode ser bastante semelhante à do *Mycoplasma pneumoniae*. Os casos fatais têm edema pulmonar intersticial e alveolar acentuado. Microscopicamente, as lesões em casos não complicados são típicas de bronquite-bronquiolite necrosante induzida por vírus, que em casos graves se estende aos alvéolos como pneumonia broncointersticial. É caracterizada pelo espessamento e pela infiltração da parede alveolar por células mononucleares, e agregados de macrófagos, neutrófilos, muco e algumas células necróticas dentro do lúmen alveolar. Se essas alterações são suficientemente extensas, o lúmen dos bronquíolos pode ser fechado pelo exsudato, causando

atelectasia lobular. O antígeno viral pode ser demonstrado em células epiteliais infectadas por técnicas de imunoperoxidase. Nos estágios avançados de inflamação alveolar, os neutrófilos são substituídos progressivamente por macrófagos intra-alveolares, a menos que a pneumonia seja complicada por infecções bacterianas secundárias. Levantamentos sorológicos recentes indicam que a infecção também é prevalente em porcos selvagens.

Clinicamente, o aparecimento repentino de tosse dolorosa e frequentemente paroxística é seguido por sofrimento respiratório, descarga nasal, febre elevada, rigidez e fraqueza ou mesmo prostração em muitos animais ou no rebanho inteiro, incluindo animais de todas as idades. O surto passa praticamente sem mortalidade dentro de uma semana; as manifestações clínicas são muito mais alarmantes do que as alterações patológicas, a menos que os suínos tenham infecção secundária por bactérias. A infecção pode ser confirmada usando PCR nas secreções colhidas com cotonetes nasais. O efeito mais importante na maioria dos surtos de influenza é a acentuada perda de peso, mas as porcas prenhes podem abortar ou parir leitões fracos.

Síndrome Reprodutiva e Respiratória Suína

Uma doença originalmente denominada *doença misteriosa suína* foi finalmente reconhecida nos Estados Unidos em 1987. Em 1990, também foi observada na Europa, e então a PRRS foi relatada em diversos países da América Latina e da Ásia. Em 1991, investigadores holandeses isolaram um vírus como agente etiológico, atualmente classificado no grupo dos *Arterivirus*.

Como o seu nome indica, a síndrome reprodutiva e respiratória suína (PRRS) é caracterizada por abortos tardios, natimortos e problemas respiratórios em suínos novos. A forma respiratória geralmente é observada em lactantes ou suínos jovens. A patogênese não tem sido completamente elucidada, mas presume-se que haja uma porta de entrada nas mucosas com replicação de vírus em macrófagos locais, seguida por viremia transitória e finalmente disseminação de macrófagos infectados aos pulmões e a outros órgãos, como o timo, o fígado (células de Kupffer), o baço, todos

os linfonodos e o intestino. O vírus da PRRS induz a apoptose de diversas células, incluindo os macrófagos intravasculares pulmonares. O vírus também desregula a resposta imune adquirida, interferindo com os mecanismos de defesa normais em porcos predispostos a septicemia e pneumonia bacteriana. Os organismos oportunistas mais comuns são *Streptococcus suis*, *Haemophilus parasuis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Pasteurella multocida* e *Pneumocystis carinii.* Infecções duplas com vírus PRRS e circovírus-2 suíno (PCV-2) são bastante comuns em suínos.

Na necropsia, as lesões pulmonares variam de alterações muito leves caracterizadas pela falha do pulmão em colapsar quando o tórax é aberto e a presença de impressões das costelas (Fig. 9-61) a alterações acentuadas manifestadas pela consolidação do pulmão nos casos complicados com pneumonia bacteriana. Os linfonodos traqueobrônquicos e mediastínicos estão tipicamente aumentados. Microscopicamente, as alterações pulmonares são de pneumonia intersticial com espessamento das paredes alveolares por macrófagos e linfócitos infiltrativos, e hiperplasia discreta de pneumócitos tipo II. As células necrosadas estão dispersas no lúmen alveolar. Ao contrário de outras infecções virais, o epitélio bronquiolar parece não ser afetado. O diagnóstico de PRRS em tecidos colhidos na necropsia pode ser confirmado por técnicas de imuno-histoquímica e PCR. Os suínos infectados podem se tornar portadores e transmitir a infecção através dos fluidos corporais e do sêmen. Clinicamente, a PRRS é caracterizada por anorexia, dispneia, tosse e morte ocasional. Alguns leitões desenvolvem cianose acentuada do abdome e das orelhas, que explica por que essa síndrome foi chamada primeiramente na Europa, quando descrita, de *doença da orelha azul.*

Síndrome do Emaciamento Multissistêmico Pós-desmame

Outra síndrome suína recentemente reconhecida, caracterizada clinicamente por emaciação progressiva em suínos desmamados, foi descrita na década de 1990 no Canadá, Estados Unidos e Europa. Desde então, sofreu disseminação por diversos países, causando devastação econômica em fazendas de criação de suínos pelo mundo. Por causa dos sinais clínicos e das lesões em muitos órgãos, essa síndrome foi

denominada *síndrome do emaciamento multissistêmico pós-desmame* (PMWS); o circovírus-2 suíno (PCV-2) foi incriminado como o agente etiológico.

Na necropsia, os suínos afetados estão em condições corporais precárias, e as alterações mais notáveis, não considerando outras infecções secundárias possíveis, são aumento dos linfonodos superficiais e viscerais, e pneumonia intersticial discreta caracterizada pela falha de colapso pulmonar quando o tórax é aberto. Ocasionalmente observa- se icterícia. Microscopicamente, os linfonodos mostram necrose dos folículos linfoides, depleção de linfócitos e notável proliferação de macrófagos foliculares, alguns dos quais se fundem e formam células sinciciais (linfadenite granulomatosa). Em muitos casos, grandes corpúsculos de inclusão basofílicos, que lembram uvas, estão frequentemente presentes no citoplasma de macrófagos, particularmente nas placas de Peyer, baço e linfonodos. Inclusões similares são ocasionalmente observadas em células epiteliais bronquiais e renais. Os pulmões mostram espessamento das paredes alveolares devido à hiperplasia de pneumócitos tipo II e infiltrados intersticiais de células mononucleares, algumas com corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos. O antígeno do circovírus pode ser confirmado nos tecidos afetados por técnicas imuno-histoquímicas ou de PCR.

Infecções secundárias por *Pneumocystis carinii* são comuns nos suínos com PRRS e PMWS. Caracteristicamente, os alvéolos são preenchidos com exsudato espumoso típico que contém o organismo, não visível pela coloração HE, mas demonstrado facilmente com a coloração prata metenamina de Gomori (Fig. 9-82). Em seres humanos, a pneumonia por *Pneumocystis carinii* (pneumocistose) é uma das complicações mais comuns e frequentemente fatais em pacientes contaminados com o vírus da aids. Assim como em tais pacientes com aids, em potros e em suínos, populações anormais de linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$ têm sido incriminadas como o mecanismo subjacente que resulta em pneumocistose.

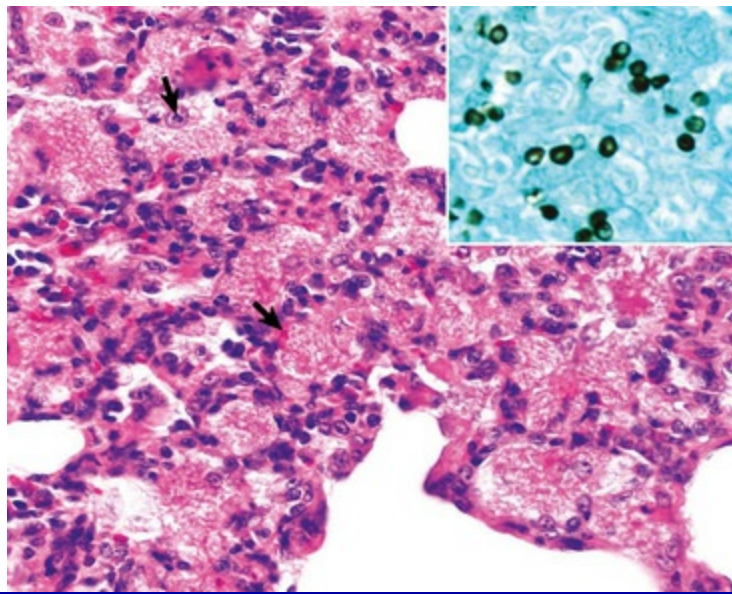



Fig. 9-82 Pneumocistose (*Pneumocystis carinii*), pulmão, porco.

Os alvéolos são preenchidos com material proteináceo eosinofílico espumoso em que os organismos puntiformes numerosos (*setas*) estão presentes. Coloração H&E. *Detalhe,* Corpos ovais corados pela prata típicos do *Pneumocystis carinii.* A pneumocistose é geralmente um diagnóstico microscópico porque essa doença não causa lesões macroscópicas notáveis. Coloração prata metenamina de Gomori.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Pneumonia Enzoótica Suína (Pneumonia Suína por Micoplasma)

A pneumonia enzoótica suína, uma doença altamente contagiosa dos suínos causada por *Mycoplasma hyopneumoniae*, é caracterizada macroscopicamente por broncopneumonia supurativa ou catarral (Fig. 9-83; consulte também a Figura Web 9-12 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Quando se considera a prevalência mundial e o efeito deletério dessa doença na conversão alimentar, ela é provavelmente a doença respiratória economicamente mais significativa dos suínos. Embora seja uma doença infecciosa, é muito influenciada pelo estado imunológico e fatores de manejo, como aglomerações (espaço aéreo e de chão), ventilação (quociente de troca de ar), concentrações de gases nocivos no ar (amônia, sulfeto de hidrogênio), umidade relativa, flutuações de temperatura e mistura de animais de várias origens. Foi demonstrado pela técnica de PCR que o *Mycoplasma hyopneumoniae* está presente no ar das fazendas infectadas.

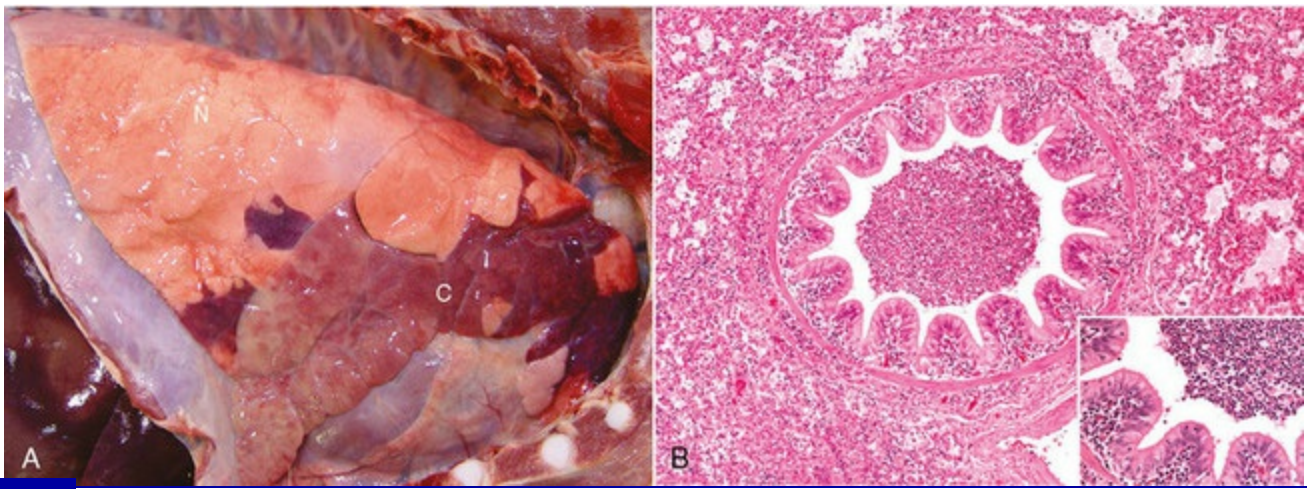



Fig. 9-83 Broncopneumonia crônica ativa (supurativa) (pneumonia enzoótica), pulmão, porco. **A,** Consolidação cranioventral de 40%-50% do parênquima pulmonar. O pulmão consolidado (*C*) é firme, e os contornos dos lóbulos são acentuados pelo edema dos septos interlobulares. *N,* pulmão normal. **B,** Os bronquíolos e os alvéolos contêm numerosos neutrófilos e macrófagos. Alguns dos neutrófilos estão migrando a partir dos capilares da lâmina própria dos bronquíolos para a sua luz. Os alvéolos estão edematosos e contêm células inflamatórias. Os septos alveolares estão alargados igualmente pela inflamação. Coloração H&E. *Detalhe,* Ampliação maior da parede do bronquíolo em **B.** Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

A causa da pneumonia enzoótica suína permaneceu obscura por muitos anos, e a doença era erradamente chamada de "pneumonia viral dos suínos" com base na suposição de que, se o agente era difícil de encontrar, deveria ser um vírus. O agente causador, o *Mycoplasma hyopneumoniae,* é um organismo melindroso e muito difícil de cultivar; por isso, o diagnóstico final é frequentemente baseado apenas na interpretação das lesões isoladas ou sustentado por testes auxiliares para detectar o micoplasma nos pulmões afetados, por imuno-histoquímica, imunofluorescência, ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA) ou técnicas de PCR. As lesões broncopneumônicas da pneumonia enzoótica suína são, na maioria dos casos, leves a moderadas; portanto, a mortalidade é baixa, a menos que ocorra complicação por patógenos secundários, como *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus* spp., *Mycoplasma hyorhinis* e outros micoplasmas e ureaplasmas. Embora a patogênese da pneumonia enzoótica suína não esteja completamente elucidada, sabe-se que primeiramente o *Mycoplasma hyopneumoniae* adere aos cílios dos brônquios e por meio de uma proteína adesiva singular produz ciliostase, para finalmente colonizar o sistema respiratório através

da união firme com as células epiteliais ciliadas da traqueia e dos brônquios das regiões cranioventrais dos pulmões. Uma vez aderido ao epitélio respiratório, o agente induz influxo de neutrófilos na mucosa traqueobronquial, causa perda extensa de cílios (desciliação), estimula hiperplasia linfocitária intensa do BALT e atrai células mononucleares para o interstício peribronquial, bronquiolar e alveolar. Fatores adicionais de virulência incluem a habilidade do *Mycoplasma hyopneumoniae* de reduzir a atividade fagocitária dos neutrófilos no pulmão e de alterar a composição química do muco. Todas essas alterações funcionais podem criar predisposição do pulmão às infecções bacterianas secundárias.

As lesões causadas pelo *Mycoplasma hyopneumoniae* iniciam como pneumonia broncointersticial caracterizada microscopicamente por infiltrados mononucleares nas paredes alveolares e alguns macrófagos e neutrófilos no lúmen bronquiolar e alveolar. Essa reação inflamatória progride para broncopneumonia supurativa ou mucopurulenta, uma vez que patógenos secundários, como *Pasteurella multocida*, *Bordetella bronchiseptica* ou *Arcanobacterium pyogenes*, estejam envolvidos (comumente vistos na necropsia). Na maioria dos suínos, as lesões macroscópicas afetam somente partes do lobos cranial e acessório, mas em suínos mais severamente afetados as lesões envolvem 50% ou mais das partes cranioventrais dos pulmões (Fig. 9-83). Os pulmões afetados são vermelho-escuros nas fases iniciais e têm aparência homogênea pálido-cinzenta ("carne de peixe") nos estágios mais crônicos da doença. Na superfície de corte, o exsudato pode ser facilmente expulso das vias aéreas e, dependendo do estágio das lesões e das infecções secundárias, o exsudato varia de purulento a mucopurulento a mucoide. As lesões microscópicas caracterizam-se por influxo de macrófagos e neutrófilos nos brônquios, nos bronquíolos e nos alvéolos, e, com o tempo, ocorre hiperplasia notável do BALT. Em alguns casos, a acumulação de exsudato pode ser suficientemente grave para causar oclusão dos bronquíolos e atelectasia de seus lóbulos (Fig. 9-83). A broncopneumonia supurativa pode ser acompanhada de pleurite flbrinosa leve, que é frequentemente mais grave se outros organismos, como *Mycoplasma hyorhinis*, *Pasteurella multocida* ou *Actinobacillus pleuropneumoniae*, estiverem também envolvidos. Os abscessos e as aderências

fibrosas pleurais são sequelas de infecções complicadas crônicas.

Clinicamente, a pneumonia enzoótica ocorre como um problema no rebanho sob duas formas. Uma infecção adquirida recentemente em rebanho previamente livre causa a doença em todas as faixas etárias, resultando em distúrbio respiratório agudo e baixa mortalidade. Em rebanho cronicamente contaminado, os animais maduros são imunes, e os sinais clínicos são geralmente aparentes apenas em suínos em crescimento, em momentos de particular estresse, como no desmame. Nesses rebanhos, a tosse e a taxa reduzida de ganho de peso são os sinais mais notáveis.

Pasteurelose Suína

A pasteurelose suína consiste em um complexo de doença infecciosa com patogênese obscura que inclui as infecções primárias causadas apenas por *Pasteurella multocida* ou, mais frequentemente, que ocorre como infecção secundária quando bactérias oportunistas secundárias colonizam o pulmão após os mecanismos de defesa estarem danificados (pasteurelose pneumônica suína). Em alguns raros casos, a *Pasteurella multocida* causa septicemias agudas fatais nos suínos. É importante recordar que os sorotipos A e D da *Pasteurella multocida* são parte da flora nasal normal e agentes causais da broncopneumonia, pleurite e rinite atrófica nos suínos.

A *Pasteurella multocida* é um dos mais comuns patógenos secundários isolado dos pulmões dos suínos com influenza suína, PRRS, infecção suína por circovírus 2 (PCV-2), pseudorraiva, peste suína clássica (cólera suína), pneumonia enzoótica e pleuropneumonia suína. Infecções secundárias por *Pasteurella multocida* mudam notavelmente a reação broncointersticial inicial e discreta das pneumonias enzoóticas e virais em broncopneumonia supurativa grave com abscessos múltiplos e, às vezes, pleurite. Outro papel importante da *Pasteurella multocida* na pneumonia suína é como causa de broncopneumonia cranioventral e fibrinosa fulminante (pleuropneumonia) após infecção pelo vírus influenza ou estresse associado com ventilação deficiente com elevados níveis de amônia no ar. A natureza da lesão e os fatores predisponentes do manejo inadequado ou de infecções virais coexistentes sugerem que a pasteurelose suína fulminante tenha patogênese semelhante à da mannheimiose pneumônica dos

bovinos. Faringite com edema cervical subcutâneo, poliartrite fibrino- hemorrágica e nefrite intersticial linfocítica focal também estão presentes na pasteurelose pneumônica suína. Necessita de elucidação se essa doença é uma forma separada da pasteurelose (septicêmica) ou uma alteração para broncopneumonia. Sequelas da pasteurelose pneumônica suína incluem pleurite e pericardite fibrosas, abscessos pulmonares, os denominados sequestros e geralmente morte. Em contraste aos ruminantes, a *Mannheimia haemolytica* não é um patógeno respiratório para suínos, mas, em alguns casos, pode causar aborto nas porcas.

Pleuropneumonia Suína

A pleuropneumonia suína é uma doença altamente contagiosa dos suínos, mundialmente distribuída, causada por *Actinobacillus pleuropneumoniae* (*Haemophilus pleuropneumoniae*), caracterizada por broncopneumonia fibrinosa grave frequentemente fatal com pleurite extensa (pleuropneumonia). Os sobreviventes comumente desenvolvem lesões residuais notáveis e transformam-se em portadores dos organismos. A pleuropneumonia suína é uma causa cada vez mais importante de pneumonias agudas e crônicas, particularmente em suínos de criações intensivas (2-5 meses de idade). A transmissão do *Actinobacillus pleuropneumoniae* ocorre por via respiratória, e a doença pode ser reproduzida experimentalmente pela inoculação intranasal da bactéria. Considerado como um patógeno primário, o *Actinobacillus pleuropneumoniae* pode esporadicamente produzir septicemia em suínos novos e otite média e interna com síndrome vestibular em leitões desmamados. Doze sorotipos do organismo, a maioria dos quais pode causar a doença, foram identificados. A patogênese não é bem compreendida, mas fatores de virulência específicos, como toxinas RTX e Apx, fatores capsulares, fímbrias e adesinas, lipopolissacarídios, hemolisinas, citotoxinas e fatores de permeabilidade já foram identificados. Esses fatores permitem ao *Actinobacillus pleuropneumoniae* aderir às células, produzir orifícios nas membranas das células, danificar capilares e paredes alveolares, tendo como resultado o vazamento vascular e a trombose, prejudicar a função fagocitária e produzir falência dos mecanismos de limpeza.

As lesões macroscópicas na forma aguda consistem em broncopneumonia fibrinosa caracterizada por consolidação acentuada e exsudato fibrinoso na superfície pleural. Embora todos os lobos possam ser afetados, um local comum é a área dorsal dos lobos caudais. De fato, uma grande área da pleuropneumonia fibrinosa que envolve o lobo caudal do pulmão do suíno é considerada quase diagnóstica para essa doença (Fig. 9-84). Na superfície de corte, os pulmões consolidados têm septos interlobulares notavelmente dilatados e irregulares, e áreas bem circunscritas de necrose coagulativa causadas por poderosas citotoxinas produzidas pelo *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Exceto pela distribuição, as lesões pulmonares da pleuropneumonia suína são idênticas às da mannheimiose pneumônica dos bovinos. As lesões microscópicas são também muito similares às da necrose coagulativa e incluem áreas de necrose rodeadas por agrupamento denso de "leucócitos em redemoinho" (grão de aveia) e distensão notável dos septos interlobulares devido a edema acentuado e trombose dos vasos linfáticos. Os bronquíolos e alvéolos são preenchidos com fluido edematoso, fibrina, neutrófilos e alguns macrófagos (Fig. 9-84). Os suínos com a forma crônica têm múltiplos abscessos pulmonares e grandes porções (2-10 cm) de pulmão necrosados encapsulados por tecido conjuntivo, alterações frequentemente vistas nos abatedouros.

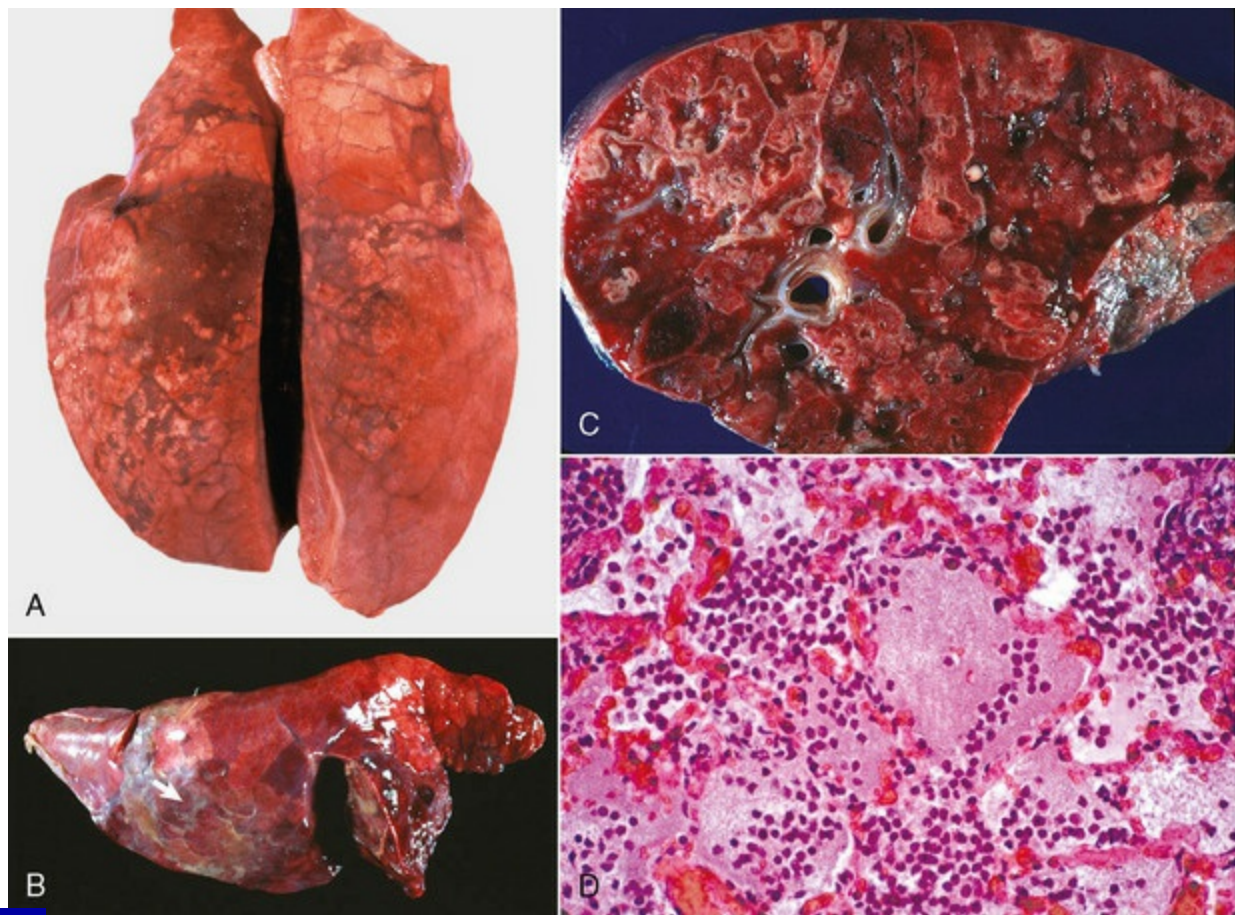



Fig. 9-84 Pleuropneumonia suína (*Actinobacillus pleuropneumoniae*), pulmão, porco.

A, Na pleuropneumonia suína hiperaguda, as lesões pneumônicas são localmente extensas nos aspectos dorsais dos lobos caudais do pulmão. Há congestão lobular, consolidação e edema interlobular. **B,** À medida que a doença progride e torna-se aguda a subaguda, as lesões se expandem em tamanho e severidade. Note a grande área da broncopneumonia fibrinosa necrosante hemorrágica. A fibrina é abundante (*seta*) na superfície pleural e nos septos interlobulares. **C,** A superfície de corte tem numerosas zonas discretas e coalescentes de inflamação lobular e necrose (*superior esquerdo*), que são cor-de-rosa pálidas a brancas e cercadas frequentemente por uma margem branca (inflamação). Há congestão extensa (hiperemia ativa) e hemorragia por toda a secção. **D,** Alvéolos são preenchidos com fibrina, líquido do edema e neutrófilos. Os capilares em septos alveolares estão congestionados (hiperemia ativa) e, em muitos casos, há necrose dos septos alveolares (não visíveis nessa ampliação). Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College. **B,** cortesia de Dr. J. Render, College of Veterinary Medicine e Animal Health Diagnostic Laboratory, Michigan State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** e **D,** cortesia de Dr. A.R. Doster, University of Nebraska; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Clinicamente, a pleuropneumonia suína pode variar de uma forma aguda com morte súbita e espuma sanguinolenta nas narinas e na boca a uma forma subaguda caracterizada por tosse e dispneia acompanhada por sinais clínicos de sepse, como febre elevada, hipoxemia, anorexia e letargia. A forma crônica é caracterizada por

diminuição da taxa de crescimento e por tosse persistente. Os animais que sobrevivem frequentemente são portadores do organismo nas tonsilas, de onde o excretam, e contaminam suínos suscetíveis.

Pneumonia por *Haemophilus*

Além da doença de Glasser caracterizada por polisserosite (pericardite, pleurite, peritonite, poliartrite e meningite), alguns sorotipos de *Haemophilus parasuis* (originalmente *Haemophilus parasuis suis*) podem causar broncopneumonia supurativa que, em alguns casos graves, pode ser fatal. O organismo causador, o *Haemophilus parasuis*, está geralmente presente na nasofaringe de suínos normais e requer condições anormais como fatores de estresse (desmame, clima frio) ou infecções virais (influenza suína ou PCV-2). Suínos livres de patógenos específicos (SPF) parecem ser particularmente suscetíveis à doença de Glasser (artrite e serosite) mas não à infecção pulmonar (broncopneumonia).

Pneumonia Estreptocócica

O *Streptococcus suis* é causa comum de doença suína em todo o mundo e uma zoonose séria capaz de causar a morte por choque ou por meningite séptica e surdez residual em açougueiros, veterinários e criadores de suínos. Tipicamente, o *Streptococcus suis* penetra em suínos jovens suscetíveis através da mucosa orofaríngea e é carregado para as tonsilas, mucosa nasal e linfonodos mandibulares de animais saudáveis, particularmente em sobreviventes de um surto. As porcas contaminadas podem abortar ou transmitir as infecções verticalmente à sua descendência. Alguns sorotipos de *Streptococcus suis* causam septicemia neonatal, e esta pode resultar em meningite supurativa, otite, artrite, polisserosite, miocardite, endocardite valvular e pneumonia embólica (Fig. 9-85). Outros sorotipos do *Streptococcus suis* podem alcançar o pulmão pela via aerógena e causar broncopneumonia supurativa, em combinação com *Pasteurella multocida*, *Escherichia coli* ou *Mycoplasma hyopneumoniae*, ou em combinação com *Actinobacillus pleuropneumoniae*, que causa uma broncopneumonia fibrinosa.

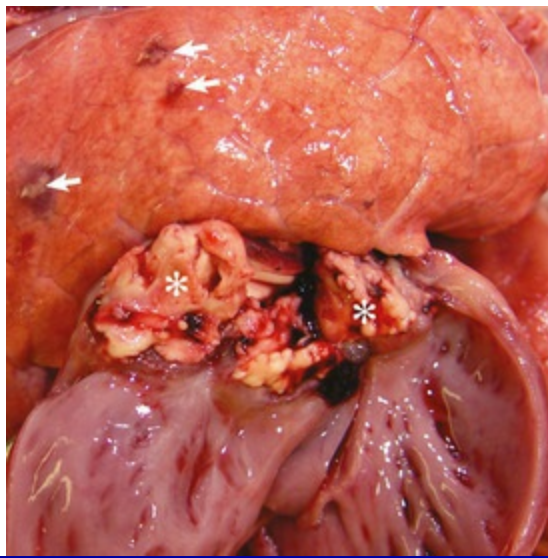



Fig. 9-85 Endocardite vegetante, coração e lesões embólicas múltiplas, pulmão, porco. Observar a grande massa vegetante (em formato de couve-flor) aderida à valva tricúspide (*asteriscos*). O pulmão (*metade superior da figura*) exibe nódulos bem delineados multifocais (*setas*), resultantes de êmbolos liberados da valva tricúspide.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Tuberculose

A tuberculose é uma doença importante nos suínos domésticos e selvagens, que, em muitos países, incluindo aqueles da América do Norte, tem prevalência maior nos suínos do que nos bovinos ou em outros mamíferos domésticos. A tuberculose suína é atribuída à infecção por *Mycobacterium bovis* e pelo complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*. Uma cena comum em pequenas criações mistas é o diagnóstico de tuberculose aviária por ocasião do abate de suínos, sendo a fonte a ingestão de galinhas tuberculosas ou cama contaminada. Como seria esperado, são encontrados granulomas nos linfonodos mesentéricos, mandibulares e retrofaríngeos, e em menor grau no intestino, fígado e baço, e somente em casos raros no pulmão. A via de infecção na tuberculose pulmonar e em micobacterioses dos suínos é mais frequentemente a hematógena após exposição oral e infecção intestinal. As lesões pulmonares são aquelas de uma pneumonia granulomatosa. As lesões microscópicas são basicamente aquelas dos tubérculos, mas o grau de encapsulamento, caseificação e calcificação varia com o tipo de micobactéria, idade da lesão e resposta imune do hospedeiro.

Outras Pneumonias Infecciosas dos Suínos

O coronavírus respiratório suíno (PRCV) é incriminado esporadicamente em pneumonias de suínos. A pneumonia viral é geralmente leve, e a maioria dos suínos recupera-se inteiramente se a pneumonia não for complicada com outras infecções. As lesões no pulmão são de pneumonia intersticial com bronquiolite necrosante. Curiosamente, as infecções com coronavírus suínos e outros coronavírus respiratórios têm sido usadas para investigar a patogênese da síndrome respiratória aguda severa (SARS), uma condição emergente e altamente contagiosa recentemente relatada em seres humanos e atribuída a um novo coronavírus humano (SARS-CoV). A relação entre SARS-CoV e coronavírus animais está ainda sob investigação.

Septicemias nos suínos frequentemente causam hemorragias petequiais no pulmão e edema pulmonar, e essas lesões podem ser componentes da peste suína africana, peste suína clássica (cólera suína), pseudorraiva e de outras doenças. *Salmonellae, Escherichia coli* e *Listeria monocytogenes* podem causar pneumonia intersticial severa em animais muito novos. A *Salmonella choleraesuis* causa pneumonia fibrinosa necrosante semelhante à pleuropneumonia suina, e a *Salmonella typhisuis causa uma* broncopneumonia supurativa crônica.

Pneumonia granulomatosa por corpo estranho ocorre frequentemente em suínos depois da inalação de material vegetal (pneumonia do amido), presumivelmente de alimento em pó (não peletizado). As lesões são clinicamente silenciosas, mas frequentemente confundidas com outros processos pneumônicos durante a inspeção em abatedouros. Microscopicamente, as alterações pulmonares são típicas de inflamação granulomatosa por corpo estranho nas quais partículas alimentares de tamanhos variados são rodeadas por macrófagos e neutrófilos, e frequentemente são fagocitadas por células gigantes multinucleadas. As partículas alimentares (vegetais) aparecem como células poligonais de paredes espessas que coram positivamente com PAS devido ao seu rico conteúdo de carboidratos (amido).

Pneumonias Parasitárias de Suínos

O *Metastrongylus apri* (*elongatus*), *o Metastrongylus salmi* e o *Metastrongylus*

pudendotectus (vermes pulmonares) de suínos domésticos e selvagens ocorrem em todo o mundo e requerem minhocas como hospedeiros intermediários para a transmissão. Parasitas pulmonares podem transmitir o vírus da influenza suína. A importância dos parasitas pulmonares do suíno deve-se, principalmente, ao fato de a infecção resultar em retardo do crescimento do hospedeiro. Os sinais clínicos incluem tosse devida à bronquite parasitária.

As lesões macroscópicas, quando detectáveis, consistem em pequenos nódulos cinzentos, particularmente ao longo das bordas ventrais dos lobos caudais. Os parasitas adultos são macroscopicamente visíveis nos brônquios e microscopicamente causam inflamação catarral com infiltração de eosinófilos e atelectasia lobular (Fig. 9-86).

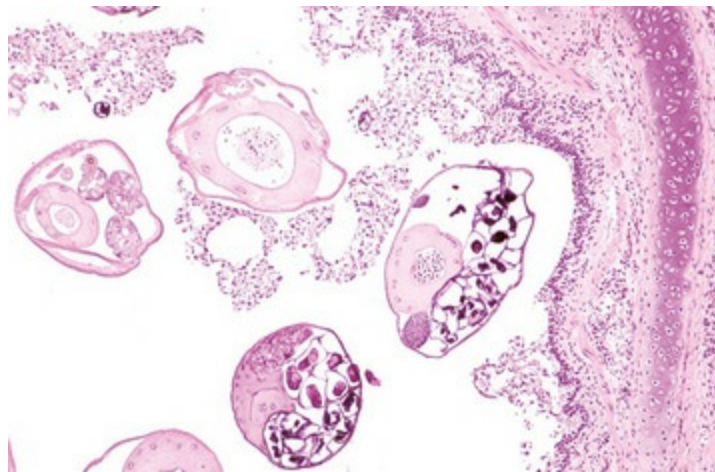



Fig. 9-86 Bronquite verminótica aguda (*Metastrongylus apri*), brônquio, secção transversal, porco. Diversas secções de nematódeos (*Metastrongylus apri*) misturadas com muco, neutrófilos e eosinófilos (não visíveis nessa ampliação) estão presentes na luz do brônquio. Coloração H&E.

(Cortesia de Armed Forces Institute of Pathology e do Dr. G. Conboy, Atlantic Veterinary College.)

As larvas do *Ascaris suum* podem causar edema, hemorragia subpleural focal e inflamação intersticial (Fig. 9-62). Ao longo dos tratos da migração larval, podem também ocorrer hemorragias no fígado e, após fibrose, tornam-se grandes “manchas leitosas” brancas vistas frequentemente como achados incidentais na necropsia. Foi relatado recentemente que o *Ascaris suum* pode causar imunossupressão em suínos acentuadamente afetados.

Pneumonias de Cães

Em geral, as doenças inflamatórias dos pulmões são um problema menor nos cães do que nas espécies produtoras de alimentos e podem ser subdivididas em dois grupos principais de pneumonias: as infecciosas e as não infecciosas. Sobre o tipo de infecção, contabilizam-se duas doenças para a maioria dos casos: a traqueobronquite infecciosa (tosse dos canis), que foi discutida previamente, e a cinomose. A uremia e a intoxicação por paraquat são talvez as duas causas não infecciosas mais notáveis.

Cinomose

A cinomose é uma doença infecciosa importante e ubíqua de cães e outros canídeos, felinos selvagens, mustelídeos e mamíferos marinhos em todo o mundo. É causada por um morbilivírus antigenicamente relacionado aos vírus do sarampo, da peste bovina e da peste de *petit ruminants* e da cinomose das focas. O vírus da cinomose é transmitido aos filhotes suscetíveis através de fluidos corporais infectados. O vírus da cinomose invade o trato respiratório superior e a conjuntiva, prolifera nos linfonodos regionais, torna-se virêmico e, em cães com resposta inadequada por anticorpos, infecta quase todos os tecidos do corpo (infecção pantrópica), particularmente as células epiteliais. O vírus da cinomose atrasa a resposta imune, parecendo regular negativamente a produção de citosina, persistindo por longo tempo em alguns tecidos. Esse vírus pode atacar os pulmões diretamente como pneumonia viral ou por seus efeitos imunossupressores, que tornam os pulmões suscetíveis às infecções secundárias por bactérias e por protozoários ou a uma coinfecção com outros vírus, como o CAV.

As lesões macroscópicas nos estágios agudos incluem nasofaringite e conjuntivite serosa a catarral e mucopurulenta. Os pulmões estão edematosos e com pneumonia intersticial difusa (Fig. 9-87) caracterizada microscopicamente por bronquiolite necrosante, necrose e esfoliação dos pneumócitos, edema alveolar leve e, muitas horas mais tarde, espessamento das paredes alveolares devido a infiltrados mononucleares intersticiais e hiperplasia de pneumócitos tipo II. Infecções secundárias por *Bordetella bronchiseptica* e micoplasmas são comuns e induzem à broncopneumonia supurativa com risco de vida. O timo pode estar relativamente

pequeno em relação à idade do animal devido à linfólise induzida pelo vírus.

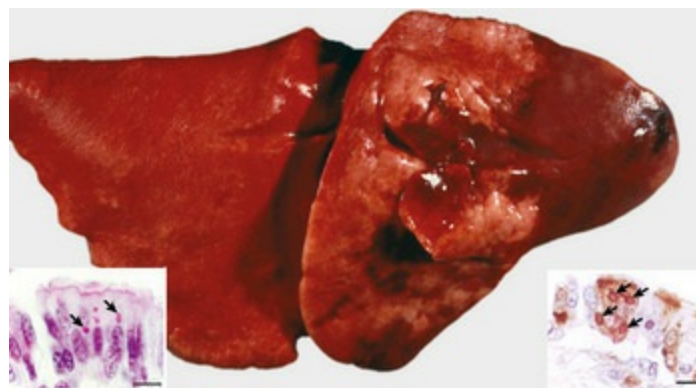



Fig. 9-87 Pneumonia intersticial, cinomose, pulmões, cão.

Os pulmões estão pesados, edematosos e elásticos, com impressões costais (costelas) na superfície pleural. *Detalhe, esquerda*: Epitélio brônquico contendo corpúsculos de inclusão eosinofílicos intracitoplasmáticos (*setas*). Coloração H&E. *Detalhe, direita*: Técnica de imunoperoxidase revela o antígeno do morbilivírus canino no citoplasma e nas margens apicais das células epiteliais brônquicas (*setas*). Imunoperoxidase. Barras = 20 µm.

(De Berrocal A, López A: J Vet Diagn Invest 15:292-294, 2003.)

Microscopicamente, inclusões eosinofílicas estão presentes nas células epiteliais de muitos tecidos, no núcleo, no citoplasma ou em ambos (Fig. 9-87). Aparecem inicialmente no epitélio bronquiolar, mas são mais proeminentes no epitélio do pulmão, estômago, pelve renal e bexiga urinária, tornando esses tecidos boas escolhas para exame com fins diagnósticos. As inclusões virais são raramente observadas nos estágios finais da doença. As broncopneumonias secundárias supurativas comumente mascaram a detecção de lesões virais no pulmão, particularmente porque as células bronquiolares que contêm corpúsculos de inclusão descamam e se misturam com neutrófilos recrutados pela infecção bacteriana. Os antígenos do vírus da cinomose podem ser rapidamente demonstrados em células infectadas através da técnica da imunoperoxidase (Fig. 9-87), que pode também ser utilizada em biópsias de pele no diagnóstico *antemortem* da cinomose canina.

O vírus da cinomose tende a afetar o desenvolvimento de brotos dentários e ameloblastos, causando hipoplasia do esmalte nos cães que se recuperam da infecção. De todas as lesões da cinomose, a encefalomielite desmielinizante, que se desenvolve mais tarde, é a mais devastadora (Cap. 14). As sequelas da cinomose incluem as complicações nervosas e pneumônicas mencionadas previamente e infecções

sistêmicas, como a toxoplasmose e a sarcocistose devida à depressão da imunidade. A infecção viral persistente ocorre em alguns cães que sobrevivem à doença, podendo eles tornarem-se portadores e fonte de infecção para outros animais suscetíveis.

Os sinais clínicos consistem em febre bifásica, diarreia, vômito, perda de peso, descarga oculonasal mucopurulenta, tosse, distúrbios respiratórios e possível perda de visão. Semanas mais tarde, observa- se hiperceratose dos coxins plantares ("coxins duros") e do nariz, junto com sinais nervosos que incluem ataxia, paralisia, convulsões ou mioclonias residuais (contrações musculares, tremores e tiques).

Infecção por Adenovírus Canino Tipo II

O CAV-2 é uma doença contagiosa transitória comum do trato respiratório dos cães, com febre suave, descarga oculonasal, tosse e pouco ganho de peso. A porta de entrada é comumente pela inalação de aerossóis infectados seguida pela replicação viral nos pneumócitos. As lesões pulmonares são inicialmente de pneumonia broncointersticial, com necrose e esfoliação do epitélio bronquiolar e alveolar e edema, e alguns dias mais tarde proliferação de pneumócitos tipo II, infiltração leve de neutrófilos e linfócitos no interstício alveolar e bronquite e bronquiolite hiperplásicas. Grandes inclusões virais basofílicas intranucleares são vistas nas células epiteliais bronquiolares e alveolares (Fig. 9-88). A doença é, às vezes, associada ou pode ser confundida com o complexo da traqueobronquite infecciosa (tosse dos canis). A infecção com o adenovírus canino é clinicamente discreta, exceto quando complicada por infecção bacteriana secundária ou coinfecções com outros vírus, como o da cinomose canina. Trabalhos experimentais sugerem que a reinfecção com CAV-2 pode levar à hiper-reatividade das vias aéreas, uma condição não específica na qual a mucosa bronquial se torna altamente "responsiva" a irritações, como as causadas por ar frio, gases ou fumaça de cigarros. Entretanto, não está claro se esse desfecho é verdadeiro em infecções naturais.

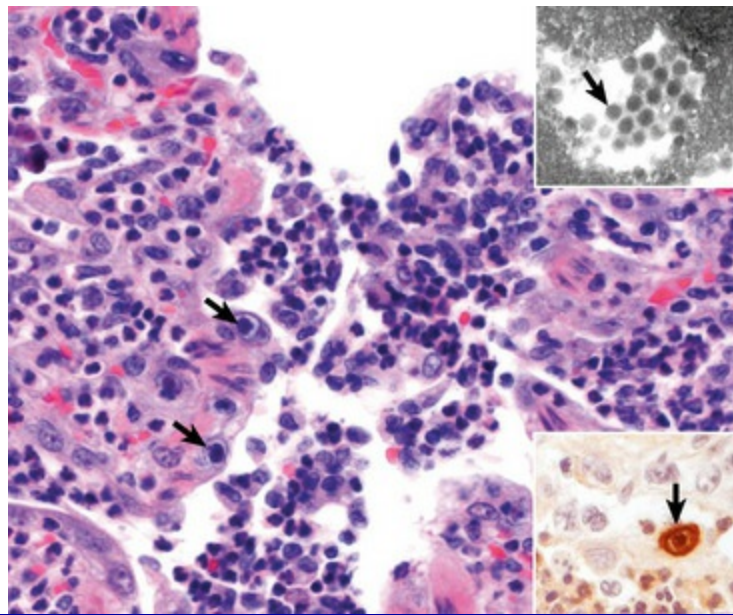



Fig. 9-88 Bronquiolite necrosante, adenovírus canino 2 (CAV-2), filhote.
Observar necrose e descamação das células epiteliais bronquiolares e os neutrófilos infiltrados na mucosa e no lúmen bronquiolar. Grandes corpúsculos de inclusão basofílicos estão presentes nos núcleos de algumas células bronquiolares (*setas*). Coloração H&E. *Detalhe do canto inferior direito,* Coloração imunopositiva para o antígeno CAV-2 (*seta*). Imunoperoxidase. *Detalhe do canto superior direito,* Disposição paracristalina de partículas eletrodensas típicas do adenovírus (*seta*) em fotomicrografia eletrônica de transmissão. Contraste por citrato de uranila e acetato de chumbo.

(De Rodríguez LE, Ramírez-Romero R, Valdez-Nava Y, et al: Can Vet J 48:632-634, 2007.)

Herpesvírus Canino 1

O herpesvírus canino (CHV-1) pode causar doença generalizada fatal em filhotes recém-nascidos, sendo provavelmente parte da variedade de fatores que resultam na "síndrome do filhote pálido". A hipotermia foi sugerida como um componente essencial na patogênese das infecções fatais em filhotes. Muitos cães são soropositivos, sugerindo que as infecções transitórias ou subclínicas sejam mais comuns do que as verificadas; o vírus permanece latente no trigêmeo e outros gânglios nervosos, e pode ser reativado após estresse, resultando em transmissão assintomática do vírus CHV-1 à prole através da placenta, com aborto ou natimortos. Em filhotes, o CHV-1 causa traqueíte ulcerativa, pneumonia intersticial, necrose focal e inflamação nos rins, fígado e cérebro. O CHV-1 foi também identificado como causa da ceratoconjuntivite ulcerativa em cães idosos.

Influenza Canina (Gripe Canina)

A influenza canina é uma infecção respiratória contagiosa emergente de cães recentemente descrita nos Estados Unidos. Ela apresenta morbidade elevada (perto de 100%), mas a mortalidade, como na maioria de outras infecções de influenza, é relativamente baixa (menos de 8%). A doença foi primeiramente diagnosticada em galgos, sendo causada por um novo vírus influenza A, que aparenta ser mutação de uma cepa previamente reconhecida do vírus da influenza equina, a cepa H3N8. Ocorre a transmissão de cão a cão e, portanto, essa infecção deve ser diferenciada da tosse dos canis. As lesões pulmonares são geralmente suaves e transitórias, mas os cães infectados são suscetíveis à broncopneumonia bacteriana secundária. As lesões mais relevantes nos cães que morrem inesperadamente da influenza canina são hemorragias pleurais e pulmonares. Microscopicamente, há traqueíte, bronquite e bronquiolite necrosante com exsudação de neutrófilos e macrófagos. Vasculite e trombose são observadas ocasionalmente nos pulmões. O antígeno da influenza pode ser demonstrado por imuno-histoquímica no epitélio das vias aéreas e em macrófagos alveolares. Clinicamente, os cães com influenza canina se apresentam letárgicos, sem apetite e hipertérmicos, com tosse frequente, e exibem descarga nasal. Esses sinais se assemelham àqueles observados em cães com tosse dos canis ou pneumonia bacteriana secundária. Além disso, existem casos confirmados de influenza canina causadas pela influenza suína H1N1, presumivelmente transmitidos por proprietários infectados dos animais.

Pneumonias Bacterianas dos Cães

Os cães geralmente têm pneumonias bacterianas quando os mecanismos de defesa pulmonares foram danificados. *Pasteurella multocida*, *Streptococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Bordetella bronchiseptica* podem estar envolvidas na pneumonia secundária à cinomose ou após a aspiração de conteúdos gástricos (Fig. 9-89; consulte também a Figura Web 9-13 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). O *Streptococcus zooepidemicus* também causa pleuropneumonia hemorrágica aguda e fatal com efusão pleural hemorrágica em cães. A morte geralmente é uma consequência de sepse grave e choque séptico ou de

bacteriemia de *Streptococci* β-hemolíticos, causando bacteriemia e embolia, afetando pulmões, fígado, encéfalo e linfonodos. A fonte primária da infecção não pode ser determinada na maioria dos casos. Doença dental nos cães pode ser fonte de infecção sistêmica e pulmonar, o que não é um conceito novo, já que foi reconhecido em medicina humana há muitos anos. O papel dos micoplasmas na pneumonia canina é ainda incerto porque esses organismos são frequentemente isolados da flora nasofaringiana normal.

Fig. 9-89 Pneumonia por aspiração, broncopneumonia, pulmão direito, cão.
Broncopneumonia subaguda a crônica. As partes cranioventrais do pulmão estão firmes e contêm exsudato purulento (*áreas amarelas*). A pneumonia por aspiração começa como bronquite e bronquiolite necrosante agudas causadas pela aspiração de materiais irritantes, como ácido gástrico ou material cáustico administrado pela boca. O aspirado também contém bactérias potencialmente patogênicas e pelo fato de o aparato mucociliar estar danificado e essas bactérias não serem removidas estabelecem-se nas porções ventrais do pulmão (pela gravidade) e provocam broncopneumonia fibrinossupurativa.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

A tuberculose é rara em cães porque esses animais parecem ser bastante resistentes à infecção; a maioria dos casos ocorre em cães imunocomprometidos ou que vivem com seres humanos infectados. Os cães são suscetíveis a cepas de *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* e do complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, e, consequentemente, a infecção canina pressupõe o contato com tuberculose humana ou animal. A manifestação clinicopatológica é pulmonar após

inalação ou alimentar após exposição oral, mas, na maioria dos casos, a infecção é disseminada aos linfonodos e órgãos viscerais. As lesões macroscópicas são nódulos multifocais, firmes, com os centros necróticos, vistos mais comumente nos pulmões, nos linfonodos, nos rins e no fígado. Pleurite e pericardite granulomatosas difusas com efusão serofibrinosa ou sanguinolenta abundante são comuns. Microscopicamente, os granulomas são formados por macrófagos compactados, mas com muito pouco tecido conjuntivo.

Pneumonias Micóticas de Cães

Pneumonias micóticas são doenças graves comumente vistas em animais de algumas regiões. Existem dois tipos principais: as causadas por fungos oportunistas e as causadas por um grupo de fungos associados com micoses sistêmicas "profundas". Todos esses fungos afetam os seres humanos e a maioria dos animais domésticos, mas provavelmente não são transmitidos entre as espécies.

Fungos oportunistas, como o *Aspergillus fumigatus*, são importantes em aves, mas em animais domésticos afetam principalmente os imunossuprimidos ou aqueles em antibioticoterapia prolongada. A lesão pulmonar é uma pneumonia multifocal, nodular, piogranulomatosa ou granulomatosa. Microscopicamente, ocorre necrose e infiltração de neutrófilos, macrófagos e linfócitos, e a proliferação de fibroblastos finalmente leva à encapsulação do granuloma. As hifas fúngicas são geralmente visíveis no centro da lesão e nas paredes dos casos sanguíneos.

As micoses sistêmicas (profundas) são causadas por *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* e *Cryptococcus neoformans* (Fig. 9-90). A blastomicose afeta principalmente cães e é discutida aqui, enquanto a criptococose é discutida na seção e Pneumonias de Gatos. Em contraste com outros fungos, como *Aspergillus* spp., os organismos do grupo das micoses sistêmicas são patógenos primários de seres humanos e de animais e, assim, não exigem necessariamente imunossupressão precedente para causar doença. Esses fungos têm fatores de virulência que favorecem a disseminação hematógena e a evasão das respostas imune e fagocitária. A disseminação sistêmica é frequentemente agravada pela

administração de fármacos imunossupressores como os corticosteroides. Esses fungos são usualmente detectados por avaliação citológica dos tecidos afetados.

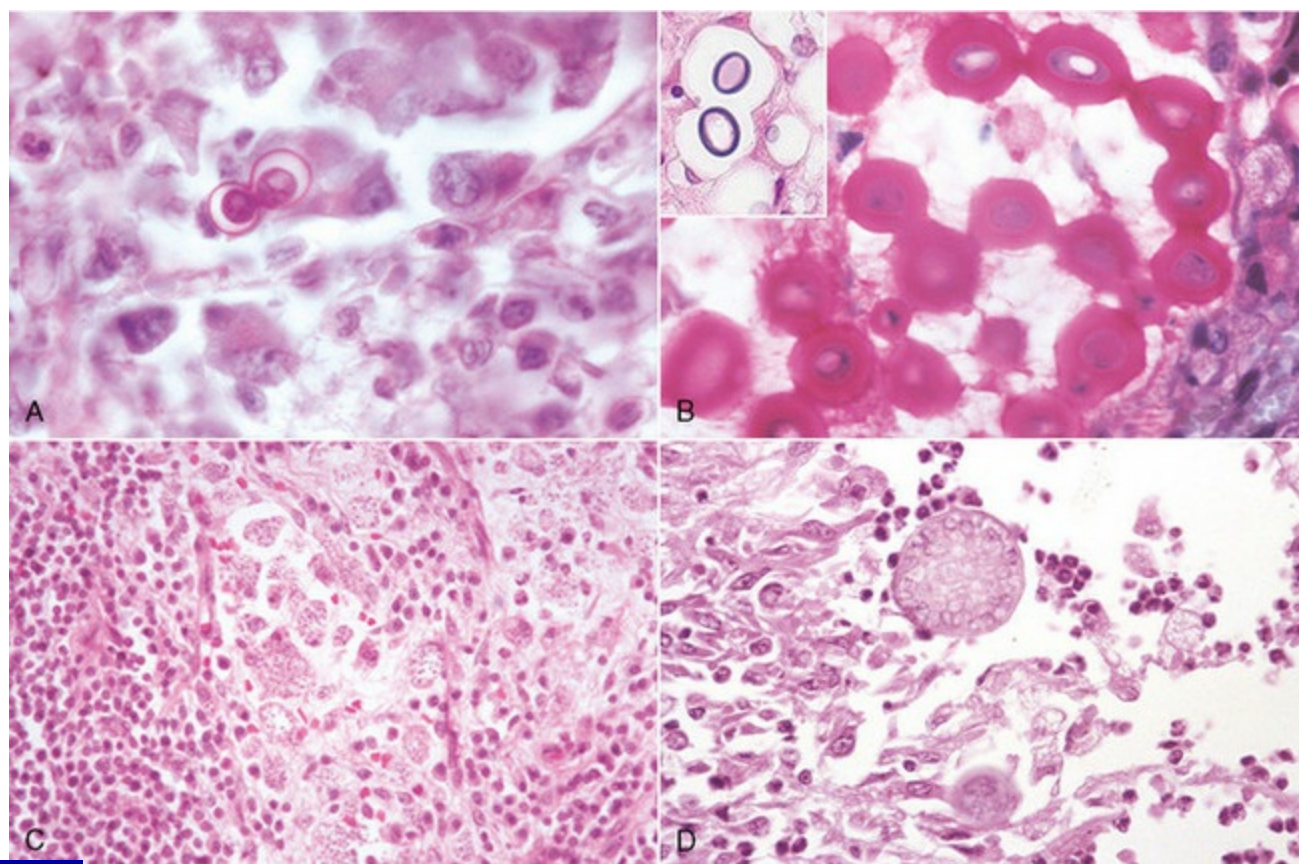



Fig. 9-90 Micoses (profundas) sistêmicas.

A, *Blastomyces dermatitidis,* 8-25 μm de diâmetro, organismos tipo leveduras esféricas com brotamento em base larga, com localização intracelular ou extracelular. Coloração H&E. **B,** *Cryptococcus neoformans,* esféricos, 2-10 μm de diâmetro, usualmente cercados por uma cápsula mucosa espessa, que pode aumentar o diâmetro total até 30 μm, localização intracelular ou extracelular. A cápsula do muco não cora com coloração H&E (*detalhe*), mas é corada pela mucicarmina. Com montagens rotineiras, a cápsula encolhe e distorce, mas esse efeito tem sido impedido aqui usando um meio aquoso de montagem. Coloração mucicarmina de Mayer, meio aquoso de montagem. *Detalhe,* Secções coradas com coloração H&E, a cápsula não é visível mas aparece como um halo em torno do corpo da célula. **C,** *Histoplasma capsulatum* encontrado intracelularmente, é esférico, ligeiramente alongado, 5-6 μm de diâmetro. Coloração H&E. **D,** *Coccidioides immitis,* esférulas, 20-30 μm de diâmetro, contendo endósporos (<5 μm de diâmetro), localização intracelular ou extracelular. Coloração H&E.

*(**A, B, C,** e detalhe, cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **D,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

A blastomicose ocorre em muitos países da América do Norte, África e Oriente Médio, e ocasionalmente na Europa. Nos Estados Unidos, é mais prevalente nos estados do Atlântico e nos vales dos rios St. Lawrence e Ohio-Mississippi do que na

região das montanhas e do Pacífico. O *Blastomyces dermatitidis* é um fungo dimórfico (micélios e leveduras) visto principalmente em cães novos e ocasionalmente em gatos. Esse fungo está presente no solo, e a inalação dos esporos é considerada a via principal de infecção; portanto, são mais afetados cães ao ar livre e de caça. Do pulmão, a infecção dissemina- se por via hematógena para outros órgãos, principalmente ossos, pele, encéfalo e provavelmente os olhos.

As lesões pulmonares são caracterizadas por pneumonia granulomatosa multifocal a coalescente, geralmente com nódulos firmes (piogranulomas) dispersos pelos pulmões (Fig. 9-66). Microscopicamente, os nódulos são granulomas com numerosos macrófagos (células epitelioides), alguns neutrófilos, células gigantes multinucleadas e leveduras de paredes espessas (Fig. 9-91; ver também a Fig. 9-90, *A*). As leveduras têm 5-25 μm de diâmetro e são mais bem visualizadas quando coradas com as reações de PAS ou prata metenamina de Gomori. Os nódulos podem estar presentes em outros tecidos, principalmente linfonodos, pele, baço, fígado, rins, ossos, testículos, próstata e olhos. Esse fungo pode ser facilmente identificado em lavados intratraqueais e aspirados de linfonodos apropriadamente preparados e corados.

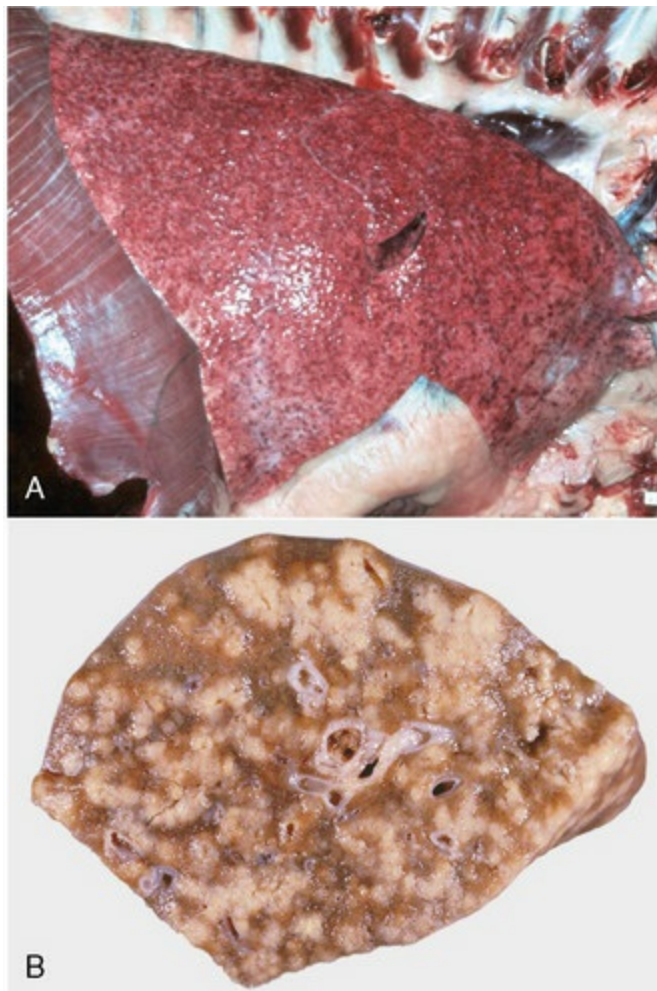



Fig. 9-91 Pneumonia granulomatosa, blastomicose (*Blastomyces dermatitidis*), pulmão direito, cão. **A,** O pulmão contém grande número de granulomas pequenos distribuídos por todos os lobos pulmonares. **B,** A superfície de corte do pulmão mostra granulomas múltiplos, discretos e branco-acizentados coalescentes distribuídos aleatoriamente por todo o pulmão.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Os sinais clínicos podem refletir o envolvimento de virtualmente qualquer tecido do corpo; os efeitos pulmonares incluem tosse, tolerância diminuída ao exercício e angústia respiratória terminal.

A coccidioidomicose (febre do vale de San Joaquin), causada pelo fungo dimórfico *Coccidioides immitis*, ocorre principalmente em animais que vivem em regiões áridas do sudoeste dos Estados Unidos, no México e Américas Central e do Sul. É uma infecção primária do trato respiratório (aerógena) comumente vista em abatedouros, em bovinos confinados clinicamente normais. Em cães, a coccidioidomicose também tem porta de entrada aerógena e, após, dissemina-se sistemicamente a outros órgãos. Os sinais clínicos nos cães relacionam-se com a localização das lesões, podendo apresentar distúrbios respiratórios, claudicação,

linfadenopatia generalizada ou lesões cutâneas, entre outros.

As lesões causadas por *Coccidioides immitis* consistem em granulomas ou piogranulomas focais que podem ter centros supurativos ou caseosos. Os organismos fúngicos são facilmente visualizados em preparações histológicas ou citológicas como grandes esférulas (10-80 μm de diâmetro) de parede dupla e altamente refrativas (Fig. 9-90, *D)*.

A histoplasmose é uma infecção sistêmica que resulta da inalação de outro fungo dimórfico, o *Histoplasma capsulatum*. A histoplasmose ocorre esporadicamente em cães e seres humanos, e em menor grau em gatos e equinos. Morcegos frequentemente eliminam o *Histoplasma capsulatum* nas fezes, e o excremento de morcegos e aves, particularmente pombos, promove fortemente o crescimento e a sobrevivência desse fungo no solo de áreas enzoóticas.

As lesões pulmonares são caracterizadas macroscopicamente por granulomas mal encapsulados, firmes e de tamanhos variáveis e, às vezes, por envolvimento mais difuso dos pulmões. Microscopicamente, o tecido granulomatoso tem muitos macrófagos preenchidos com pequenos corpúsculos (1-3 μm) ovais escuros (leveduras), intracitoplasmáticos, puntiformes, demonstrados melhor pelas reações de PAS (Fig. 9-90, *C)* ou prata metenamina de Gomori. Nódulos similares podem estar presentes em outros tecidos, principalmente linfonodos, baço, intestinos e fígado.

Pneumonias Parasitárias de Cães

A toxoplasmose é uma doença de distribuição mundial causada por um parasita intracelular obrigatório, o protozoário *Toxoplasma gondii*. Gatos e outros felinos são hospedeiros definitivos, nos quais o parasita maduro se divide sexualmente na mucosa intestinal. Seres humanos, cães, gatos e muitos mamíferos selvagens podem tornar-se hospedeiros intermediários após a ingestão acidental de oocistos férteis excretados nas fezes de gatos ou os fetos podem ser infectados pela via transplacentária pelas fêmeas infectadas. Na maioria das vezes, o parasita infecta muitas células de diferentes tecidos, induzindo uma resposta pelo anticorpo (animais soropositivos), mas não causa a doença clínica. A toxoplasmose é frequentemente

provocada por imunossupressão, como a causada pelo vírus da cinomose. A toxoplasmose é caracterizada por necrose focal em torno do protozoário.

As lesões pulmonares são pneumonia intersticial necrosante multifocal grave, com proliferação marcada de pneumócitos tipo II e infiltrados de macrófagos e neutrófilos. Outras lesões da toxoplasmose disseminada incluem hepatite necrosante focal, miocardite, esplenite, miosite, encefalite e oftalmite. Os parasitas aparecem microscopicamente como pequenos cistos basofílicos (3-6 μm) que podem ser encontrados livres em tecidos afetados ou dentro do citoplasma de muitas células epiteliais e macrófagos. Achados semelhantes podem ser vistos esporadicamente em cães infectados com *Sarcocystis canis*, e requer-se imuno-histoquímica para diferenciar esse protozoário do *Toxoplasma gondii*.

O *Pneumocystis carinii* tem sido relatado como causa esporádica de pneumonia intersticial crônica em cães com o sistema imune comprometido (ver Pneumonia de Equinos; Fig. 9-82).

O *Filaroides hirthi,* um parasita pulmonar dos alvéolos e bronquíolos de cães, é conhecido há muito tempo como causa de infecção subclínica leve em grandes colônias de cães Beagle nos Estados Unidos. Entretanto, ocasionalmente, pode causar doença grave e mesmo fatal em animais de estimação, presumivelmente em consequência de imunossupressão. Os sinais clínicos podem incluir tosse e angústia respiratória terminal. Macroscopicamente, as lesões são nódulos subpleurais multifocais, dispersos por todo o pulmão, frequentemente com tonalidade verde devida aos eosinófilos. Microscopicamente, esses nódulos são granulomas eosinofílicos surgidos do interstício alveolar, associados com larvas ou parasitas mortos, já que pouca reação se desenvolve ao redor dos adultos vivos.

O *Crenosoma vulpis* é um parasita pulmonar, visto comumente em raposas e esporadicamente em cães com acesso a lesmas e caramujos, seus hospedeiros intermediários. Os parasitas adultos vivem nos pequenos brônquios e bronquíolos, causando bronquite catarral e eosinofílica manifestada macroscopicamente como áreas cinzentas de inflamação e atelectasia nos lobos caudais. Em alguns animais, o *Crenosoma vulpis* causa metaplasia de células caliciformes bronquiolares e obstrução

da mucosa, resultando em atelectasia lobular devida ao efeito de válvula do êmbolo mucoso.

O *Eucoleus aerophilus* (*Capillaria aerophila*) consiste em um parasita nematódeo que é encontrado tipicamente na traqueia e nos brônquios de carnívoros selvagens e domésticos. Em alguns casos, o parasita pode envolver as passagens nasais e os seios. Embora geralmente assintomáticos, alguns cães tossem por causa da irritação local causada pelos parasitas na mucosa traqueal ou brônquica.

O *Paragonimus kellicotti* na América do Norte e o *Paragonimus westermani* na Ásia causam infecções assintomáticas por trematódeos em espécies que se alimentam de peixe; gatos e cães as adquirem na América do Norte ingerindo camarão de água doce. As lesões macroscópicas são hemorragias pleurais quando as metacercárias migram nos pulmões. Mais tarde, pleurite eosinofílica multifocal e cistos subpleurais de até 7 mm de comprimento contendo pares de trematódeos adultos são encontrados junto com granulomas eosinofílicos, ao redor de agregados de ovos. Como muitas outras pneumonias parasitárias, as lesões e as cicatrizes são mais frequentes nos lobos caudais. Pneumotórax pode ocorrer se um cisto que se comunica com as vias aéreas se romper na superfície pleural.

O *Angiostrongylus vasorum* e a *Dirofilaria immitis* são parasitas das artérias pulmonares e do ventrículo direito e, dependendo do estágio, podem produzir diferentes formas de lesões pulmonares. Os parasitas adultos podem causar arterite crônica que resulta em hipertensão pulmonar, trombose arterial pulmonar, pneumonia intersticial (eosinofílica) granulomatosa, fibrose intersticial pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva do lado direito e, finalmente, síndrome da veia cava caudal. Outras lesões incluem hemorragias petequiais pleurais e, nos estados avançados, hemossiderose pulmonar difusa, granulomas parasitários ao redor de ovos e larvas, e infartos pulmonares multifocais. As larvas causam lesão alveolar, espessamento das paredes alveolares com eosinófilos e linfócitos (pneumonia intersticial) e granulomas multifocais ou coalescentes com células gigantes.

Pneumonia por Aspiração em Cães

A pneumonia por aspiração é uma importante forma de pneumonia em cães quando materiais vomitados ou regurgitados são aspirados para os pulmões ou quando fármacos ou meios de contraste radiográficos são introduzidos acidentalmente nas vias aéreas. Como em outras espécies animais, a pneumonia por aspiração pode ser unilateral ou afetar com mais frequência o lobo cranial direito (Fig. 9-89). A severidade das lesões depende muito da composição química e microbiológica do material aspirado. Geralmente, a aspiração em animais monogástricos, particularmente cães e gatos, é mais grave devido ao baixo pH do conteúdo gástrico (pneumonite química). Em casos graves, os cães e os gatos morrem rapidamente de choque séptico e SARA (Fig. 9-45), que é caracterizado microscopicamente por dano alveolar difuso, edema pulmonar rico em proteína, alveolite neutrofílica e formação de membranas hialinas típicas junto às paredes alveolares (Fig. 9-92). Nos animais que sobrevivem aos estágios agudos da aspiração, as lesões pulmonares progridem para broncopneumonia. A pneumonia por aspiração é uma sequela comum da fenda palatina, do megaesôfago em cães, secundário à miastenia grave, ou do arco aórtico direito persistente. Consiste também em uma complicação importante de anestesia ou doenças neurológicas que afetam a função da laringe.

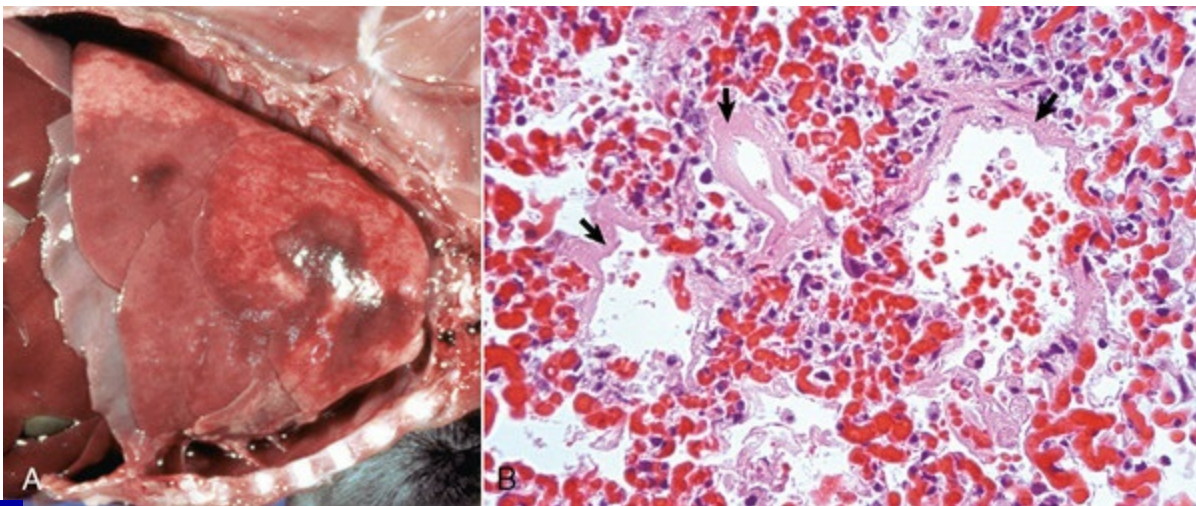



Fig. 9-92 Broncopneumonia hemorrágica aguda, síndrome de angústia respiratória aguda (SARA), pulmões, filhote de cão com quatro semanas de idade.

A, Note que os pulmões não colabaram quando o tórax foi aberto (perda de pressão negativa) e, em consequência, há preenchimento de quase toda a cavidade torácica. Os aspectos cranioventrais do pulmão estão consolidados com hemorragia. **B,** Congestão capilar alveolar, membranas hialinas espessas ao longo dos septos alveolares (*setas*) e hemorragia intra-alveolar. Essas mudanças microscópicas são típicas do dano alveolar difuso considerado nos pulmões com SARA. Coloração

H&E.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Pneumonias Tóxicas em Cães

O paraquat, um herbicida de amplo espectro, amplamente utilizado na jardinagem e na agricultura, pode causar pneumonia intersticial tóxica grave e frequentemente fatal (pneumonite) em cães, gatos, seres humanos e outras espécies. Após a ingestão ou inalação, esse herbicida se acumula seletivamente no pulmão, e metabólitos do paraquat são produzidos por células de Clara. Esses metabólitos promovem a liberação local de radicais livres no pulmão, que causam lesão extensa das células de Clara e à barreira hematoaérea, presumivelmente por peroxidação lipídica de pneumócitos tipos I e II e células endoteliais alveolares (Fig. 9-75). A intoxicação por paraquat tem sido usada como modelo experimental de lesão alveolar e fibrose pulmonar induzidas por oxidantes. Logo após o envenenamento, os pulmões estão pesados, edematosos e hemorrágicos devido à necrose extensa de células epiteliais e endoteliais nas paredes alveolares. Os pulmões dos animais que sobrevivem à intoxicação aguda por paraquat estão pálidos, não colabam quando o tórax é aberto e têm enfisema intersticial, enfisema bolhoso e podem apresentar pneumomediastino. As constatações microscópicas nas fases aguda e subaguda incluem necrose de pneumócitos tipo I, edema intersticial e alveolar, hemorragia intra-alveolar e proliferação de pneumócitos tipo II. Nos estágios crônicos (4-8 semanas mais tarde), as lesões são caracterizadas tipicamente por fibrose intra-alveolar e intersticial acentuada.

A pneumonopatia urêmica (pneumonite) é uma das muitas lesões extrarrenais vistas em cães com uremia crônica. As lesões são caracterizadas por uma combinação de edema pulmonar e calcificação do músculo liso vascular e da membrana basal alveolar. Em casos graves, a calcificação alveolar impede o colapso do pulmão quando o tórax é aberto. Em casos mais avançados, os pulmões estão difusamente distendidos, de coloração rosa ou vermelha e com superfície pleural áspera com impressão das costelas (Fig. 9-33). Na palpação, o parênquima pulmonar tem uma

típica textura “arenosa” devido à mineralização das paredes alveolares e vasculares, que é visualizada melhor microscopicamente usando-se colorações especiais, como o von Kossa (Fig. 9-33). Como não é primariamente uma lesão inflamatória, o termo *pneumonite* não deve ser usado.

Pneumonias de Gatos

Embora as infecções do trato respiratório superior sejam comuns e importantes em gatos, as pneumonias são raras exceto quando existe imunossupressão ou aspiração de conteúdo gástrico. Infecções virais como a rinotraqueíte felina e a calicivirose podem causar lesões nos pulmões, mas a menos que haja invasão bacteriana secundária não causam pneumonia fatal (ver Doenças Específicas da Cavidade Nasal e Seios).

Pneumonite Felina

A expressão *pneumonite felina* é imprópria, pois as lesões maiores causadas por *Chlamydophila* (*psittaci*) *felis* são conjuntivite grave e rinite (ver Doenças Específicas da Cavidade Nasal e Seios). A elucidação da importância da rinotraqueíte viral felina e da calicivirose felina tem removido a *Chlamydophila felis* de sua importância previamente exagerada como patógeno pulmonar.

Pneumonias Bacterianas de Gatos

Bactérias da flora nasal, como *Pasteurella multocida* e organismos semelhantes à *Pasteurella*, são ocasionalmente associados com broncopneumonia secundária em gatos (Fig. 9-93). A *Pasteurella multocida* causa otite média e meningite, mas seu papel como patógeno respiratório está principalmente associado com piotórax. Curiosamente, existem relatos de pneumonia por *Pasteurella multocida* em seres humanos mais velhos ou imunossuprimidos, adquirida pelo contato com gatos domésticos. Micoplasmas são frequentemente isolados de pulmões de gatos com lesões pulmonares, mas não foram estabelecidos definitivamente como patógenos primários nas pneumonias felinas.

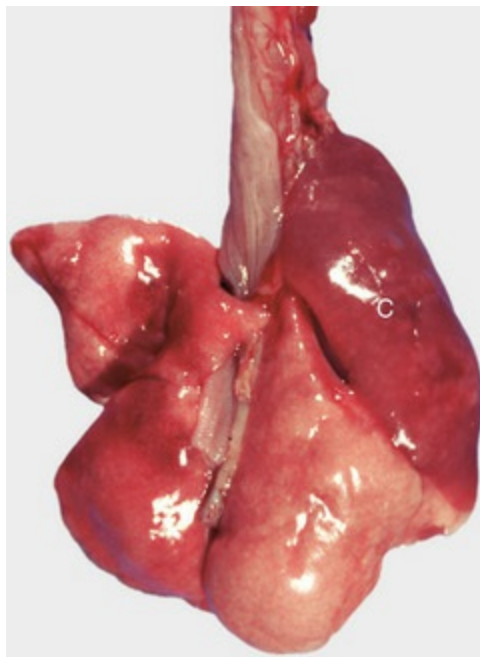



Fig. 9-93 Broncopneumonia fibrinopurulenta, pulmões, filhote de gato com cinco meses de idade com história de conjuntivite, rinite e pneumonia bacteriana.

A consolidação cranioventral (*C*) do pulmão direito envolve aproximadamente 40% do seu parênquima. O pulmão consolidado é firme e, na superfície de corte, algum exsudato está presente nos brônquios principais.

(Cortesia de Dr. S. McBurney, Atlantic Veterinary College.)

Os gatos são suscetíveis a três tipos de infecções micobacterianas: tuberculose clássica, lepra felina e micobacteriose atípica. A tuberculose clássica nos gatos é rara e geralmente causada por *Mycobacterium bovis*, mas também em menor grau por *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium*. A via usual de infecção para a tuberculose felina é a oral, através de leite não pasteurizado ou carne infectada, portanto as lesões granulomatosas ocorrem principalmente no intestino e linfonodos mesentéricos, de onde podem se disseminar através de fagócitos infectados para outros órgãos. A aparência sólida e não caseosa dos nódulos tuberculosos é macroscopicamente semelhante a neoplasmas; portanto, devem ser diferenciados de neoplasmas pulmonares (p. ex., linfossarcoma). A tuberculose clássica com lesões cutâneas em gatos deve ser diferenciada da lepra felina (granulomas cutâneos localizados) causada por *Mycobacterium lepraemurium* e por outras espécies não cultiváveis de bacilos álcool-ácido-resistentes. A micobacteriose atípica é causada pela contaminação de feridas cutâneas com micobactérias saprófitas e não saprófitas, como as do complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*. Os avanços nas técnicas de

PCR reduziram notavelmente o tempo exigido para o diagnóstico etiológico da micobacteriose em laboratórios de diagnóstico veterinários.

Pneumonias Micóticas de Gatos

A criptococose (*Cryptococcus neoformans* pulmonar) é a micose sistêmica mais frequente em gatos, e as lesões são parecidas com as discutidas na seção Pneumonias de Cães, Pneumonias Micóticas. Ocorre no mundo inteiro em todas as espécies, mas é diagnosticada mais frequentemente em gatos, cães, equinos e seres humanos. Alguns cães e gatos saudáveis abrigam *Cryptococcus neoformans* na cavidade nasal e se tornam portadores assintomáticos. Os gatos comprometidos imunologicamente por FeLV, FIV e má nutrição ou tratamento com corticosteroides são os mais suscetíveis à infecção clínica. As lesões podem ocorrer em quase todos os tecidos, tendo por resultado ampla variedade de sinais clínicos. Entretanto, os mais comuns são rinite granulomatosa, sinusite, otite média e interna, pneumonia, dermatite ulcerativa e meningoencefalite.

A lesão pulmonar na criptococose é uma pneumonia granulomatosa multifocal e, à semelhança da que ocorre em outros órgãos internos, são pequenos focos brancos gelatinosos. A aparência gelatinosa é devida à cápsula mucosa abundante em torno da levedura (Fig. 9-90, *B)*. Microscopicamente, as lesões contêm grande número de organismos fúngicos (4-10 μm de diâmetro sem a cápsula) e somente alguns poucos macrófagos, linfócitos e células gigantes multinucleadas. Essa cápsula espessa de polissacarídios não cora bem com H&E, e existe amplo espaço vazio ou halo em torno da levedura.

Outras Pneumonias de Gatos

Pneumonia lipídica (lipoide) endógena

A pneumonia lipídica endógena consiste em uma doença pulmonar subclínica obscura de gatos, e ocasionalmente de cães, não relacionada com aspiração de material estranho. Embora a patogênese não seja compreendida, presume-se que lipídios do surfactante pulmonar e de células degeneradas se acumulem dentro dos

macrófagos alveolares, alguns dos quais saem do pulmão através do elevador mucociliar. As lesões macroscópicas são nódulos firmes multifocais brancos dispersos por todo o pulmão. Microscopicamente, os alvéolos estão preenchidos com macrófagos espumosos carregados de lipídios acompanhados de infiltração intersticial de linfócitos e plasmócitos, fibrose e epitelização alveolar.

A pneumonia lipídica (lipoide) ocorre frequentemente na proximidade de lesões cancerosas do pulmão em seres humanos, gatos e cães. A razão para essa associação permanece desconhecida e frequentemente não reconhecida por patologistas. Investigações recentes sugerem que os lipídios sejam produtos de degradação das células neoplásicas.

Pneumonia lipídica exógena

Outra forma de pneumonia lipídica ocorre acidentalmente em gatos que receberam óleo mineral de seus proprietários na tentativa de remover bolas de pelo (pneumonia por aspiração).

Pneumonias por aspiração

A pneumonia por aspiração consiste em uma condição comum em gatos em consequência de vômito, regurgitação, disfagia, complicação anestésica ou depois da administração acidental de alimento, medicamentos orais ou de meios de contraste na traqueia (iatrogênica). As lesões pulmonares são semelhantes às descritas para cães, sendo que o tipo de lesão pulmonar depende da composição química e bacteriana do material aspirado (ver a seção Pneumonias por Aspiração em Cães).

Fibrose pulmonar idiopática felina

A fibrose pulmonar idiopática felina consiste em uma rara doença de felinos, de etiologia incerta, caracterizada por nódulos fibróticos no pulmão e subpleurais, resultando em que a superfície pleural se assemelha à cirrose nodular do fígado (Fig. 9-94). Microscopicamente, os interstícios alveolares e peribronquiolares afetados se apresentam espessados pela fibrose excessiva e deposição abundante de ECM. As paredes alveolares ficam revestidas difusamente por pneumócitos tipo II

hiperplásicos cuboides, e o lúmen alveolar contém com frequência células esfoliadas e resíduos necróticos. Essa condição felina possui características morfológicas similares à “fibrose pulmonar multinodular equina” e à “fibrose pulmonar criptogênica” nos humanos.

Fig. 9-94 Fibrose pulmonar nodular idiopática, pulmão, gato.

O pulmão contém grande quantidade de nódulos distribuídos em todos os lobos pulmonares. Esses nódulos são formados por áreas focais de fibrose com retração do parênquima pulmonar misturado com áreas focais de hiperinflação pulmonar. O gato possui histórico de problemas respiratórios crônicos.

(Cortesia de Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México.)

Pneumonias Parasitárias de Gatos

O *Aelurostrongylus abstrusus*, conhecido como *verme pulmonar felino*, é um parasita que ocorre em gatos onde existem lesmas e caramujos, necessários como hospedeiros intermediários. Pode causar doença respiratória crônica com tosse e perda de peso e, às vezes, dispneia grave e morte, particularmente se existem infecções bacterianas secundárias. As lesões macroscópicas são nódulos subpleurais multifocais granulomatosos, de cor âmbar, de até 1 cm de diâmetro distribuídos nos pulmões. Na incisão, esses nódulos podem conter exsudato viscoso. Microscopicamente, os parasitas e seus ovos e larvas enroladas estão nos bronquíolos e nos alvéolos, onde causam bronquiolite catarral, hiperplasia das glândulas submucosas e, mais tardiamente, alveolite granulomatosa, fibrose alveolar e hiperplasia fibromuscular. Durante o exame rotineiro dos pulmões felinos, é bastante comum encontrar hiperplasia fibromuscular de bronquíolos e de arteríolas em gatos saudáveis. Alegou-se no passado que essa hiperplasia fibromuscular era uma sequela de longo prazo da

infecção subclínica por *Aelurostrongylus abstrusus*. Entretanto, essa visão tem sido contestada; portanto, a patogênese e o significado da hiperplasia fibromuscular pulmonar em gatos saudáveis permanecem incertos.

Toxoplasma gondii, *Paragonimus kellicotti* e *Dirofilaria immitis* podem igualmente afetar gatos (ver a seção Pneumonias Parasitárias de Cães).

Pneumonias Fetais e Perinatais

Pneumonias Fetais

A pneumonia é uma das lesões mais frequentes encontradas nos fetos necropsiados, particularmente potros e animais de produção de alimentos. Devido à autólise, falta de inflação e vários estágios de desenvolvimento pulmonar, as lesões passam frequentemente despercebidas ou são mal diagnosticadas. No pulmão fetal não ventilado, os espaços broncoalveolares são preenchidos com um líquido viscoso, localmente produzido conhecido como *fluido pulmonar* ou *líquido pulmonar*. Tem sido estimado que, a cada hora, um feto ovino produz aproximadamente 2,5 mL de "fluido" do pulmão por quilo de peso corporal. No feto, esse líquido move-se normalmente ao longo da árvore traqueobronquial alcançando a orofaringe e é deglutido ou expelido no trato gastrointestinal, sendo uma pequena porção liberada no fluido amniótico. Por ocasião do nascimento, o líquido do pulmão é rapidamente reabsorvido dos pulmões pela absorção alveolar e pela drenagem linfática.

A aspiração do líquido amniótico contaminado com mecônio e bactérias provenientes de placentite é a via mais comum de chegada dos patógenos aos pulmões fetais. Essa forma de pneumonia é secundária a hipóxia e acidose fetal ("angústia fetal"), que fazem com que o feto relaxe o esfíncter anal, liberando mecônio no líquido amniótico e, nos estágios terminais, inspire profundamente com a glote aberta, o que resulta na aspiração do líquido contaminado (consulte a Figura Web 9-14 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As lesões macroscópicas são raramente reconhecidas, mas as alterações microscópicas são semelhantes às de uma broncopneumonia. Microscopicamente, os espaços

broncoalveolares contêm número variável de neutrófilos, macrófagos e fragmentos de mecônio que aparecem como material amarelo-brilhante devido ao seu conteúdo de bile. Em contraste com a broncopneumonia pós-natal, as lesões nos fetos não são restritas aos aspectos cranioventrais dos pulmões, mas envolvem tipicamente todos os lobos pulmonares.

No gado, a *Brucella abortus* e o *Arcanobacterium pyogenes* (*Actinomyces*) são duas bactérias comumente isoladas dos pulmões de fetos bovinos abortados. Essas bactérias estão geralmente presentes em grande número no líquido amniótico de vacas com placentite bacteriana. A inflamação da placenta interfere com a troca do oxigênio entre o tecido fetal e materno, e a hipóxia fetal resultante induz o feto a "respirar" com a glote aberta e a aspirar o líquido amniótico. *Aspergillus* spp. (aborto micótico) e *Ureaplasma diversum* causam casos esporádicos de placentite, que resulta em pneumonia fetal e aborto.

Além da rota respiratória (aspiração), os patógenos, tais como bactérias e vírus, podem alcançar os pulmões através do sangue fetal e causar pneumonia intersticial. Listeriose (*Listeria monocytogenes*), salmonelose (*Salmonella* spp.) e clamidiose (*Chlamydophila psittaci*) são os exemplos mais conhecidos de doenças de origem hematógena que causam pneumonia fetal em animais de fazenda. As lesões macroscópicas nos pulmões são raramente detectadas, mas as lesões microscópicas incluem pneumonia intersticial necrosante focal e necrose focal do fígado, baço ou encéfalo. A pneumonia broncointersticial fetal ocorre em alguns abortos virais, como os causados pelos vírus da IBR e PI-3 em bovinos e da rinopneumonite equina viral (REV) em equinos. As pneumonias fetais em cães e gatos são descritas infrequentemente, talvez porque os filhotes abortados dessas espécies raramente sejam necropsiados. Com os avanços das técnicas de biologia molecular, o diagnóstico etiológico dos abortos e sua associação com as lesões pulmonares do feto estão melhorando rapidamente.

Pneumonias e Septicemias Neonatais

Essas condições são bastante comuns em animais recém-nascidos sem imunidade passiva por hipogamaglobulinemia devida à falta de ingestão ou de absorção do

colostro materno (falha de transferência passiva). Além de septicemias que causam pneumonia intersticial, os animais de fazenda com hipogamaglobulinemia podem desenvolver broncopneumonia por inalação de patógenos bacterianos. Elas incluem *Histophilus somni* e *Pasteurella multocida* em bezerros, *Streptococcus* spp. em potros e *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus suis* em suínos.

Síndrome da Aspiração de Mecônio

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Neoplasmas dos Pulmões

Considerações Gerais

O câncer de pulmão é raro em animais, ao contrário dos seres humanos, nos quais a incidência é alarmante e continua a ser a causa número um de mortes por câncer no Canadá, Estados Unidos e Europa. Curiosamente, o câncer prostático e o de mama, tão temidos por homens e mulheres, constituem um distante segundo lugar. Dizer que o fumo de cigarro seja responsável pela epidemia de câncer de pulmão é desnecessário. Embora os cães tenham sido propostos como "sentinelas" valiosos para perigos ambientais, como exposição ao fumo passivo, a asbestos, a tintas e inseticidas, não se sabe se a prevalência de tumores pulmonares caninos tem aumentado em áreas geográficas com alta contaminação. Nos últimos anos, as alterações nos genes (oncogenes) e nos cromossomos, e as mudanças em moléculas biologicamente ativas, foram ligadas ao câncer pulmonar. Como em muitas outras formas de câncer, os estudos epidemiológicos indicam que a incidência de neoplasmas pulmonares aumenta com a idade, mas os dados são ainda insuficientes para confirmar que determinadas raças caninas ou felinas tenham predisposição mais elevada para os neoplasmas espontâneos do pulmão.

Falta uma nomenclatura-padrão de neoplasmas pulmonares em animais domésticos e, consequentemente, multiplicidade de nomes e sinônimos ocorrem na literatura veterinária. Algumas classificações baseiam-se no sítio primário, enquanto

outras enfatizam mais o tipo histomorfológico. Os tipos mais comuns de neoplasmas pulmonares benignos e malignos em mamíferos domésticos estão listados no Quadro 9-2.

Quadro 9-2 Classificação de Neoplasmas Pulmonares

Origem epitelial primária

Benigno

Adenoma papilar

Adenoma bronquioloalveolar

Maligno

Adenocarcinoma (acinar ou papilar)

Carcinoma de celulas escamosas
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma bronquioloalveolar
Carcinomas de células pequenas e grandes
Carcinoma anaplásico (não diferenciado)
Tumor carcinoide (neuroendócrino)
Carcinoma pulmonar ovino (retroviral)

Origem mesenquimal primária

Benigno

Hemangioma

Maligno

Osteossarcoma, condrossarcoma

Hemangiossarcoma
Histiocitose maligna
Granulomatose linfomatoide
Tumor de células granulares
Mesotelioma

Tumores pulmonares secundários (Metastáticos)

Qualquer tumor maligno metastático de outra localização no corpo (p. ex., osteossarcoma em cães, carcinoma uterino em vacas, melanoma maligno em cavalos)

Clinicamente, os sinais de neoplasia pulmonar variam com o grau de invasividade, quantidade de parênquima envolvido e localizações de metástases. Os sinais podem ser vagos, como tosse, letargia, anorexia, perda de peso e, talvez, dispneia. Adicionalmente, síndromes paraneoplásicas como hipercalcemia, endocrinopatias e osteoartropatia hipertrófica pulmonares têm sido associadas com neoplasmas pulmonares.

Neoplamas Primários dos Pulmões

Os neoplasmas primários dos pulmões surgem a partir de células normalmente presentes no tecido pulmonar e podem ser epiteliais ou mesenquimais, embora os últimos sejam raros. Os neoplasmas benignos primários dos pulmões, como os adenomas pulmonares, são altamente incomuns em animais domésticos. A maioria dos neoplasmas primários são malignos e aparecem como massas solitárias de tamanho variável que, com o tempo, podem metastatizar para outras áreas dos pulmões e órgãos distantes. Às vezes é difícil diferenciar nos exames macroscópicos e microscópicos o câncer pulmonar primário das metástases pulmonares que resultam de neoplasmas malignos de outras partes do corpo.

É frequentemente difícil determinar a origem topográfica precisa de um neoplasma dentro do pulmão, por exemplo, se ele se origina no sistema condutor (carcinoma broncogênico), no sistema de transição (carcinoma bronquiolar), no sistema de troca (carcinoma alveolar) ou nas glândulas brônquicas (adenocarcinoma brônquico).

De acordo com a literatura, os carcinomas pulmonares nos animais surgem geralmente das células de Clara ou pneumócitos tipo II da região bronquíolo-alveolar, ao contrário dos neoplasmas em seres humanos, que são na maior parte broncogênicos. Os tumores localizados no hilo geralmente se originam dos brônquios principais e tendem a ser uma grande massa solitária com ocasionais pequenas metástases para a periferia do pulmão. Ao contrário, os tumores originários da região bronquíolo-alveolar são frequentemente multicêntricos com metástases periféricas numerosas no parênquima pulmonar. Devido à arquitetura histológica e

independente de seu local de origem, muitos neoplasmas epiteliais malignos são classificados sob o nome genérico de adenocarcinomas pulmonares.

Cães e gatos são as espécies mais frequentemente afetadas com neoplasmas pulmonares primários, na maior parte carcinomas, geralmente em animais mais velhos. A idade média para tumores primários do pulmão é de 11 anos para cães e de 12 anos para gatos. Os carcinomas pulmonares em outros animais domésticos são menos comuns, possivelmente porque têm menos oportunidade de completar a duração natural da vida. Esses neoplasmas podem ser invasivos ou expansivos, apresentam variação de cor (branca, castanho-amarelada ou cinza) e textura (macia ou firme), e com frequência apresentam áreas de necrose e de hemorragia que resultam em aparência "crateriforme" ou "umbilicada". Essa aparência umbilicada é vista frequentemente nos carcinomas de crescimento rápido nos quais o centro da massa tumoral sofre necrose em consequência de isquemia. Alguns neoplasmas do pulmão se assemelham à consolidação pulmonar ou a grandes granulomas. Gatos com neoplasmas moderadamente diferenciados tiveram tempo de sobrevida significativamente mais longo (média de 698 dias) do que gatos com neoplasmas pobremente diferenciados (média de 75 dias). Cães com neoplasmas primários de pulmão, dos graus I, II e III, tiveram tempo de sobrevida de 790, 251 e cinco dias, respectivamente.

Carcinoma Pulmonar Ovino (Adenomatose Pulmonar Ovina)

Essa doença, também conhecida como *adenomatose pulmonar* e *jaagsiekte* (palavra sul-africana que significa "doença da condução"), é um neoplasma pulmonar transmissível, induzido por retrovírus em pulmões de ovinos. Ocorre em ovinos em todo o mundo, com a exceção notável de Austrália e Nova Zelândia; sua incidência é grande na Escócia, África do Sul e Peru, sendo desconhecida, mas provavelmente baixa, na América do Norte. Esse carcinoma pulmonar comporta-se mais como uma pneumonia crônica, e o "retrovírus ovino da *jaagsiekte*" compartilha muitas semelhanças epidemiológicas com o lentivírus ovino responsável pela *maedi* e o retrovírus responsável pelo carcinoma nasal enzoótico em ruminantes. A

adenomatose pulmonar tem sido transmitida experimentalmente a caprinos, mas não se conhece a doença espontânea nessa espécie.

Essa doença afeta principalmente ovinos adultos, mas pode ocasionalmente afetar o rebanho jovem. A criação intensiva provavelmente facilita a transmissão horizontal através de descarga nasal copiosa e explica por que a doença ocorre na Islândia como epizootias devastadoras com mortalidade de 5%-80%. O diagnóstico diferencial entre *maedi* e adenomatose pulmonar é de dificuldade comprovada porque ambas as doenças coexistem frequentemente no mesmo rebanho ou no mesmo animal. A morte é inevitável vários meses após o início dos sinais respiratórios, e uma resposta imune humoral específica ao retrovírus ovino da *jaagsiekte* é indetectável em ovinos afetados.

Durante as fases iniciais do carcinoma pulmonar ovino, os pulmões estão aumentados, pesados e úmidos, e apresentam vários nódulos firmes, cinzentos e de tamanho variável que tendem a situar-se nos lobos cranioventrais (Fig. 9-95, *A)*. Nos estágios avançados, os nódulos tornam-se confluentes e grandes segmentos de ambos os pulmões estão difusamente, mas não simetricamente, infiltrados por células neoplásicas. Em secções transversais, líquido edematoso e copiosa secreção mucoide estão presentes na tranqueia e brônquios (Fig. 9-95, *B)*. Microscopicamente, os nódulos consistem em células epiteliais cuboides ou colunares que revestem as vias aéreas e alvéolos, formando estruturas papilares ou acinares (semelhantes a glândulas) (Fig. 9-95, *detalhe A)*. Devido às células terem sido identificadas ultraestruturalmente como originárias de células epiteliais alveolares tipo II e células de Clara, o neoplasma é considerado um carcinoma “bronquíolo-alveolar”. As sequelas frequentemente incluem broncopneumonia secundária, abscessos e aderências pleurais fibrosas. As metástases ocorrem nos linfonodos traqueobrônquicos e mediastínicos, e em menor grau em outros tecidos, como pleura, músculo, fígado e rins.

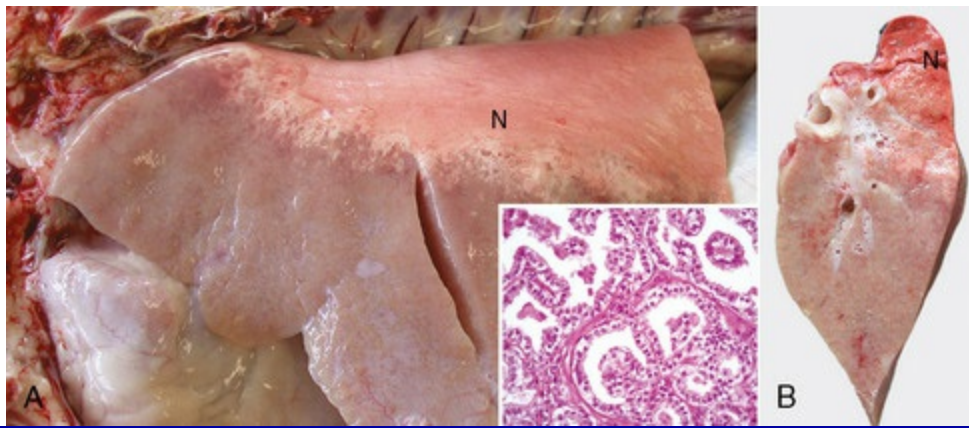



Fig. 9-95 Carcinoma pulmonar ovino (adenomatose pulmonar, *jaagsiekte*), pulmão, ovino com três anos de idade.

A, Infiltração de células neoplásicas envolvendo as porções cranial e ventral do pulmão e principalmente poupando as porções dorsais do lobo caudal do pulmão (*N*). O pulmão afetado está ampliado e firme. *Detalhe,* Proliferação papilar de células epiteliais cuboides (supostos pneumócitos tipo II). Coloração H&E. **B,** Secção transversal do lobo cranial. Note a aparência sólida da parte ventral (*parte inferior*) do pulmão e do líquido espumoso (edema) que se origina nas paredes alveolares. *N*, pulmão normal.

(Cortesia de Dr. M. Heras, Facultad de Veterinaria, Universidad de Zaragoza, Espanha.)

Clinicamente, a adenomatose pulmonar é caracterizada por perda gradual da condição corporal, às vezes tosse e angústia respiratória, especialmente após o exercício (como ao pastorear ou conduzir). O apetite e a temperatura são normais, a menos que haja infecções bacterianas secundárias. Uma característica diferenciadora importante da *maedi* (pneumonia intersticial) pode ser observada se os animais, com adenomatose pulmonar forem levantados pelos membros traseiros; fluido mucoide, fino, copioso, produzido pelas células neoplásicas nos pulmões, jorra das narinas de alguns animais.

Tumor Carcinoide (Neuroendócrino) dos Pulmões

O tumor carcinoide dos pulmões consiste em um neoplasma presumivelmente oriundo de células neuroendócrinas, que é visto esporadicamente em cães como massas pulmonares múltiplas, grandes e firmes, próximo ao entroncamento principal dos brônquios. Ele tem sido também relatado na cavidade nasal de equinos. As células tumorais são geralmente poligonais com citoplasma finamente granulado, pálido ou ligeiramente eosinofílico. Os núcleos são pequenos, e as figuras mitóticas são ausentes ou raras.

Tumor de Células Granulares

O tumor de células granulares é um tumor raro e invasivo relatado principalmente em humanos e cavalos idosos. A origem celular desse tumor foi suposta como sendo o mioblasto, mas atualmente se presume como sendo as células de Schwann, que estão normalmente presentes nos feixes broncovasculares do pulmão. Microscopicamente, as células neoplásicas são grandes, em formato de poliedro com citoplasma abundante contendo numerosos grânulos acidofílicos, que são positivos para a proteína S-100. Apesar de o tumor poder causar obstrução bronquial e sinais respiratórios, na maioria dos casos consiste em uma constatação incidental em cavalos idosos submetidos a necropsia.

Granulomatose Linfomatoide

A granulomatose linfomatoide é uma doença rara, mas interessante em seres humanos, cães e gatos, caracterizada por nódulos ou grandes massas sólidas em um ou vários lobos pulmonares. Elas frequentemente metastatizam aos linfonodos, rins e fígado. Microscopicamente, os tumores são formados por grandes células mononucleares pleomórficas (linfomatoides) com taxa mitótica elevada e frequente formação de células bi/multinucleadas. As células tumorais têm tendência peculiar a crescer em torno dos vasos sanguíneos e destruir as paredes vasculares. A granulomatose linfomatoide tem alguma semelhança com os linfomas, e marcações fenotípicas confirmam que as células neoplásicas são uma população mista de plasmócitos, linfócitos B e T, e histiócitos.

Neoplasmas Secundários dos Pulmões

Os neoplasmas secundários dos pulmões são todos malignos por definição por serem o resultado da metástase aos pulmões a partir de neoplasmas malignos originários de outros locais. Devido aos capilares pulmonares serem o primeiro filtro encontrado pelos êmbolos tumorais liberados na veia cava ou nas artérias pulmonares, os neoplasmas secundários no pulmão são relativamente comuns em comparação com os primários. Os tumores secundários também podem ser de origem epitelial ou

mesenquimal. Os tumores metastáticos comuns de origem epitelial são carcinomas mamários, de tireoide (Fig. 9-96) e uterinos. Os tumores de origem mesenquinal são o osteossarcoma (Fig. 9-97, *A)*; hemangiossarcoma (Fig. 9-97, *B;* consulte também a Figura Web 9-15 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult); melanoma maligno em cães, linfoma maligno em bovinos, suínos, cães e gatos (Fig. 9-98); e o fibrossarcoma recentemente relatado nos locais de vacinação em gatos. Usualmente, os neoplasmas pulmonares secundários são múltiplos, dispersos em todos os lobos pulmonares (disseminação hematógena), de tamanho variável, e, de acordo com o padrão de crescimento, podem ser nodulares, difusos ou radiados.

Fig. 9-96 Carcinoma metastático da tireoide, pulmões, cão adulto.

Os pulmões contêm nódulos metastáticos múltiplos distribuídos aleatoriamente, que se originaram da glândula tireoide esquerda ampliada e neoplásica.

(Cortesia de Dr. J.M. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

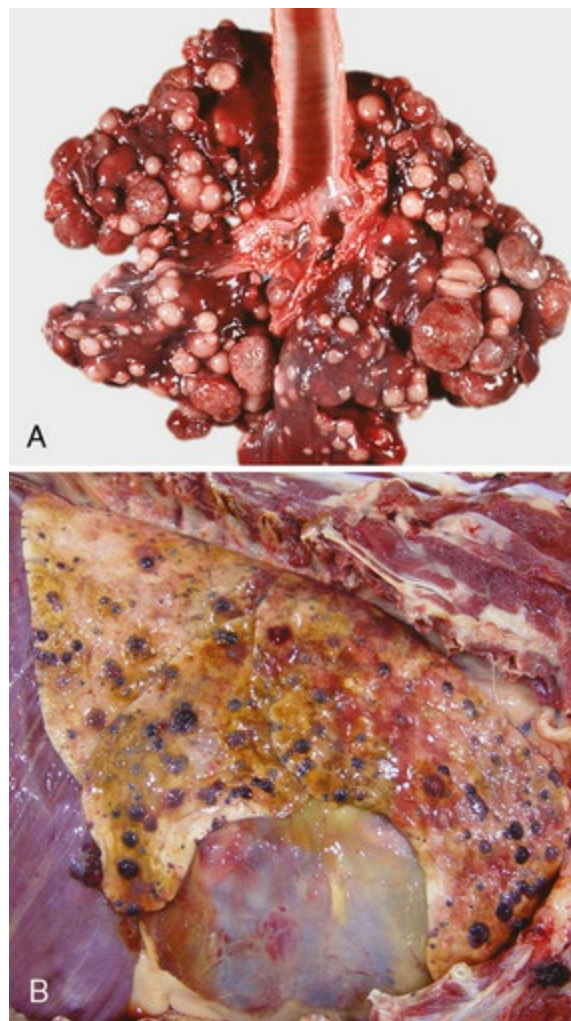



Fig. 9-97 Pulmão, cão.

A, Sarcoma metastático (local primário desconhecido). Grande número de nódulos metastáticos distribui-se aleatoriamente por todos os lobos do pulmão. **B,** Hemangiossarcoma metastático. Note as massas vermelhas a vermelho-escuras em todo o parênquima pulmonar. Se essas massas forem pretas, o melanoma metastático deve ser o diagnóstico provável.

*(**A,** cortesia de Dr. J.M. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B,** cortesia de Dr. A. Bourque e do Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)*

Fig. 9-98 Linfoma metastático (linfossarcoma), pulmões, superfície de corte, vaca.

Note os numerosos nódulos metastáticos discretos e confluentes com textura lisa e cor cinzenta características do linfoma.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A aparência dos neoplasmas metastáticos difere de acordo com o tipo de neoplasma. Por exemplo, nódulos císticos vermelho-escuros que contêm sangue são indicativos de hemangiossarcoma; nódulos sólidos pretos, de melanoma; e nódulos sólidos duros (cores branca, amarela ou castanho-amarelada) com espículas ósseas, de osteossarcoma. As aparências macroscópicas dos carcinomas metastáticos são geralmente similares às dos neoplasmas primários e têm, às vezes, centros umbilicados. Diagnósticos apropriados de neoplasmas pulmonares em animais vivos requerem história, sinais clínicos, radiografias, análise citológica do líquido do BAL e, quando necessário, biópsia do pulmão. A identificação de uma linhagem específica de células neoplásicas na biópsia ou em amostras pós-morte é frequentemente difícil e requer técnicas de microscopia eletrônica ou de imuno-histoquímica. A microscopia eletrônica permite a identificação de componentes celulares característicos, como corpos nefríticos fosfolipídicos lamelares osmofílicos nas células epiteliais alveolares tipo II ou melanossomos nos melanomas. A marcação imuno-histoquímica de filamentos intermediários é igualmente útil para identificar células tumorais; por exemplo, um neurofibrossarcorna metastático pode ser distinguido de um hemangiossarcoma anaplásico pela presença da proteína S-100 e marcadores relacionados ao fator VIII.

Pleura e cavidade torácica

A parede torácica, o diafragma e o mediastino são revestidos pela pleura parietal, que se reflete no hilo pulmonar e continua como pleura visceral, cobrindo toda a superfície pulmonar exceto no hilo, onde entram os brônquios e os vasos sanguíneos. O espaço entre a pleura parietal e a visceral (espaço pleural) é mínimo e, sob circunstâncias normais, contém somente traços de líquido claro, um lubrificante, com algumas células descamadas. Amostras desse líquido são obtidas por toracocentese, um procedimento simples no qual uma agulha é introduzida na cavidade pleural.

Alterações volumétricas, bioquímicas e citológicas nesse líquido lubrificante são usadas rotineiramente em diagnósticos veterinários.

Anomalias

Defeitos congênitos são raros e geralmente de pouco significado clínico. Cistos no mediastino de cães podem ser suficientemente grandes para comprometer a função pulmonar ou mimetizar neoplasia em radiografias torácicas. Esses cistos podem se originar do timo (cistos branquiais tímicos), de tecidos perinéfricos (pseudocistos perinéfricos), dos brônquios ou a partir de remanescentes de bolsas branquiais e são, geralmente, revestidos por epitélio e cercados por cápsula de tecido estromal. As anomalias do ducto torácico causam alguns casos de quilotórax.

Distúrbios Degenerativos

Calcificação Pleural

A calcificação pleural é comumente encontrada em cães com uremia crônica. As lesões aparecem como listras brancas lineares na pleura parietal, principalmente sobre os músculos intercostais da região cranial da cavidade torácica. As lesões não são funcionalmente significativas, mas indicam um problema renal subjacente grave. Intoxicação por vitamina D (hipervitaminose D) e ingestão de substâncias hipercalcêmicas, como análogos da vitamina D, podem causar a calcificação da pleura e de outros órgãos.

Pneumotórax

O pneumotórax consiste na presença de ar na cavidade torácica onde deveria normalmente haver pressão negativa para facilitar a inspiração. Os seres humanos têm mediastino completo e forte, de modo que o pneumotórax é geralmente unilateral e não constitui um problema grave. Nos cães, a barreira é variável, mas em geral menos completa, e há frequentemente alguma comunicação entre os lados esquerdo e direito.

Há duas formas principais de pneumotórax. No pneumotórax espontâneo, o ar

que escapa dos pulmões para a cavidade pleural ocorre sem nenhuma doença ou traumatismo subjacente conhecido. No pneumotórax secundário, o movimento do ar para a cavidade pleural resulta de doença subjacente, pulmonar ou da parede torácica. Causas comuns de pneumotórax secundário na medicina veterinária são feridas penetrantes na parede torácica, esôfago rompido, traumatismo iatrogênico ao tórax e ao pulmão durante biópsia transtorácica do pulmão ou toracoscopia, ruptura traqueal por intubação inadequada e ruptura de bolhas enfisematosas ou cistos pulmonares parasitários (*Paragonimus* spp.) que se comunicam com a cavidade torácica. Pneumotórax e pneumomediastino causados por elevação da pressão de ar (barotrauma) são bem documentados em gatos após falha do equipamento durante a anestesia. Os sinais clínicos do pneumotórax incluem distúrbios respiratórios, e a lesão é simplesmente um pulmão colapsado, atelectásico. O ar é rapidamente reabsorvido da cavidade se o local da entrada é selado.

Distúrbios Circulatórios e Linfáticos

Efusão Pleural

Efusão pleural é um termo geral, usado para descrever a acumulação de qualquer fluido (transudato, transudato modificado, exsudato, sangue, linfa ou quilo) na cavidade torácica. Avaliações citológicas e bioquímicas de efusões pleurais são às vezes úteis em sugerir uma possível patogênese. Com base na concentração de proteína e número total de células nucleadas, as efusões pleurais são divididas citologicamente em transudatos, transudatos modificados e exsudatos.

Hidrotórax

Quando o líquido é seroso, claro, inodoro e não coagula quando exposto ao ar, a condição é chamada *hidrotórax* (*transudato*). As causas do hidrotórax são as mesmas envolvidas na formação de edemas em outros órgãos; pressão hidrostática aumentada (insuficiência cardíaca), pressão oncótica diminuída (hipoproteinemia, como na doença hepática), alterações na permeabilidade vascular (intoxicação por α-naftiltioureia [ANTU]) ou obstrução da drenagem linfática (neoplasia). Nos casos nos

quais o vazamento é corrigido, se o líquido for um transudato é reabsorvido rapidamente. Se o líquido persiste, irrita a pleura e causa hiperplasia e fibrose mesotelial, o que espessa a pleura.

Em casos graves, a quantidade de líquido presente na cavidade torácica pode ser considerável. Por exemplo, um cão de tamanho médio pode ter dois litros de líquido, e um bovino pode acumular 25 litros ou mais. O líquido excessivo no tórax causa atelectasia compressiva, que resulta em distúrbio respiratório (Fig. 9-36). O hidrotórax é mais comumente observado em gado com insuficiência cardíaca do lado direito ou *cor pulmonale* (hidrostático); cães com insuficiência cardíaca congestiva (hidrostático, consulte a Figura Web 9-16 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult), doença hepática crônica (hidrotórax hepático, Fig. 9-99) ou síndrome nefrótica (hipoproteinemia); suínos com doença do "coração de amora" (permeabilidade vascular aumentada); e equinos com doença do cavalo africano (permeabilidade vascular aumentada).

Fig. 9-99 Hidrotórax, cavidade pleural, cão com oito anos de idade.

A cavidade pleural contém grande quantidade de transudato amarelo-escuro (*asterisco*) (ventralmente). Focos esparsos de atelectasia são visíveis na superfície do pulmão. O fluido na cavidade pleural usualmente comprime as porções ventrais do pulmão, resultando em atelectasia compressiva. Igualmente note a superfície nodular do fígado cirrótico (*L*).

(Cortesia de Dr. S. McBurney, Atlantic Veterinary College.)

Hemotórax

Sangue na cavidade torácica é chamado *hemotórax,* mas o termo é usado para o exsudato com componente sanguíneo. As causas incluem ruptura de vaso sanguíneo principal em consequência de trauma torácico grave (p. ex., batida de carro); erosão de parede vascular por células malignas ou inflamação (p. ex., aortite causada por *Spirocerca lupi*); aneurismas aórticos rompidos; defeitos da coagulação, incluindo coagulopatias como na intoxicação por warfarina; coagulação intravascular disseminada (coagulopatia de consumo); e trombocitopenia causada por supressão da medula óssea. O hemotórax é geralmente agudo e fatal. No exame macroscópico, a cavidade torácica pode estar preenchida por sangue e os pulmões parcial ou completamente atelectásicos (Fig. 9-100).

Fig. 9-100 Hemotórax, cavidade pleural direita, cão.

A cavidade pleural direita é preenchida com grande coágulo de sangue a partir do rompimento do aneurisma aórtico torácico, que causou morte súbita. Os aneurismas aórticos caninos estão associados com a migração de larvas de *Spirocerca lupi* ao longo da parede aórtica antes de sua migração final na parede do esôfago adjacente. Em outros casos como o desse cão, a causa permanece desconhecida (aneurisma aórtico idiopático).

(Cortesia de Dr. L. Gabor e do Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

Quilotórax

A acumulação de quilo (linfa rica em triglicerídios) na cavidade torácica (Fig. 9-101) é o resultado da ruptura de vasos linfáticos principais, usualmente o ducto torácico ou o ducto linfático direito. Os efeitos clínicos e patológicos do quilotórax são similares aos de outras efusões pleurais. As causas incluem neoplasia torácica (a causa mais

comum em humanos, mas a segunda mais distante das causas idiopáticas em cães), trauma, anomalias congênitas de vasos linfáticos, infecções fúngicas nos vasos linfáticos, dirofilariose e ruptura iatrogênica do ducto torácico durante cirurgia. A fonte do vazamento de quilo raramente é encontrada na necropsia. Quando o vazamento de quilo ocorre na cavidade abdominal, a condição é denominada *quiloabdome*. Exame citológico e bioquímico do fluido coletado por toracocentese revela tipicamente grande número de linfócitos, poucos neutrófilos em casos crônicos e grande conteúdo de triglicerídios.

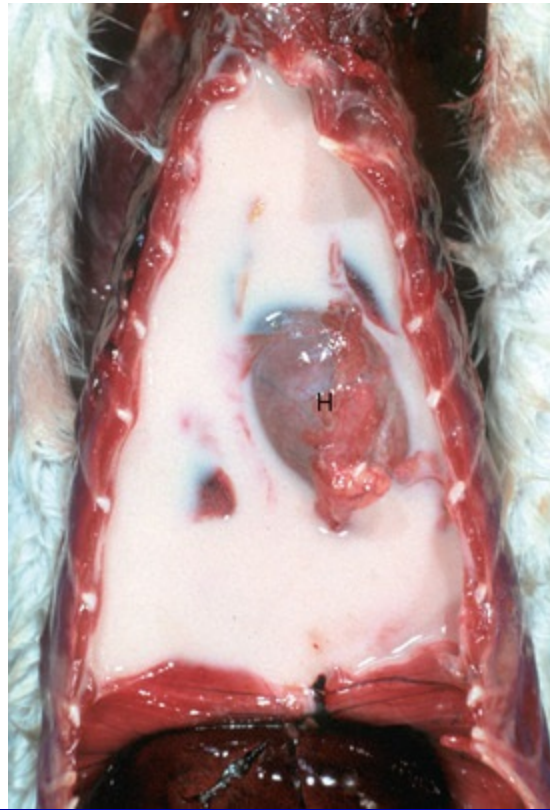



Fig. 9-101 Quilotórax (causa desconhecida), cavidade torácica (pleural), visão. A linfa (quilo) enche as cavidades pleurais esquerda e direita. O coração (*H*) e o pericárdio estão essencialmente normais porque a linfa não adere à superfície exterior do saco pericárdico, como acontece tipicamente com os exsudatos supurativos e fibrinosos na cavidade torácica.

(Cortesia de Western College of Veterinary Medicine.)

Inflamação da Pleura

O tecido pleural é muito suscetível a lesões causadas por implantação direta de um organismo através de ferida penetrante, torácica ou do diafragma, por disseminação hematógena de organismos infecciosos nas septicemias ou pela extensão direta de um

processo inflamatório adjacente, como na broncopneumonia fibrinosa ou de esôfago perfurado. Lesões crônicas tipicamente resultam em fibrose da serosa e aderências firmes entre as pleuras visceral e parietal. Quando extensas, essas aderências podem eliminar o espaço pleural.

Pleurite ou Pleurisia

A inflamação das pleuras viscerais ou parietais é chamada *pleurite*, e, de acordo com o tipo de exsudato, pode ser fibrinosa, supurativa, granulomatosa, hemorrágica ou uma combinação de exsudatos. Quando a pleurite supurativa resulta na acumulação de exsudato purulento na cavidade, a lesão é chamada de *piotórax* ou *empiema torácico* (Fig. 9-102). Clinicamente, a pleurite causa dor considerável e, além disso, o empiema pode resultar em toxemia grave. As aderências fibrosas pleurais (entre a pleura parietal e a visceral) e a fibrose pleural são as sequelas mais comuns da pleurite crônica e podem interferir marcadamente com a inflação dos pulmões.

Fig. 9-102 Piotórax (*Pasteurella multocida*), cavidade pleural direita, gato.
O pus na cavidade torácica é denominado piotórax ou empiema. O exsudato purulento também cobre as pleuras visceral e parietal. Essa lesão é chamada também de *pleurite supurativa*.

(Cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College.)

A pleurite pode ocorrer como extensão da pneumonia, particularmente em

broncopneumonias fibrinosas (pleuropneumonia) ou pode ocorrer sozinha, sem envolvimento pulmonar óbvio (Fig. 9-103). A mannheimiose pneumônica bovina e ovina e a pleuropneumonia suína e bovina são bons exemplos de pleurite associada com broncopneumonias fibrinosas. Polisserosite em suínos e empiema pleural, particularmente em gatos e equinos, são exemplos de inflamação pleural em que a participação dos pulmões pode não acompanhar a pleurite. A inflamação pleural é mais frequentemente causada por bactérias, que causam polisserosite, alcançando a pleura pela via hematógena. Essas bactérias incluem *Haemophilus parasuis* (doença de Glasser), *Streptococcus suis* tipo II e algumas cepas de *Pasteurella multocida* em suínos; *Streptococcus equi* ssp. *equi* e *Streptococcus zooepidemicus* ssp. *zooepidemicus* em equinos; *Escherichia coli* em bezerros; e *Mycoplasma* spp. e *Haemophilus* spp. em ovinos e caprinos. A contaminação das superfícies pleurais pode ser o resultado da extensão de um processo séptico (p. ex., feridas perfurantes da parede torácica e reticulopericardite traumática em bovinos) e abscessos pulmonares rompidos (p. ex., *Arcanobacterium* [*Actinomyces*] *pyogenes*).

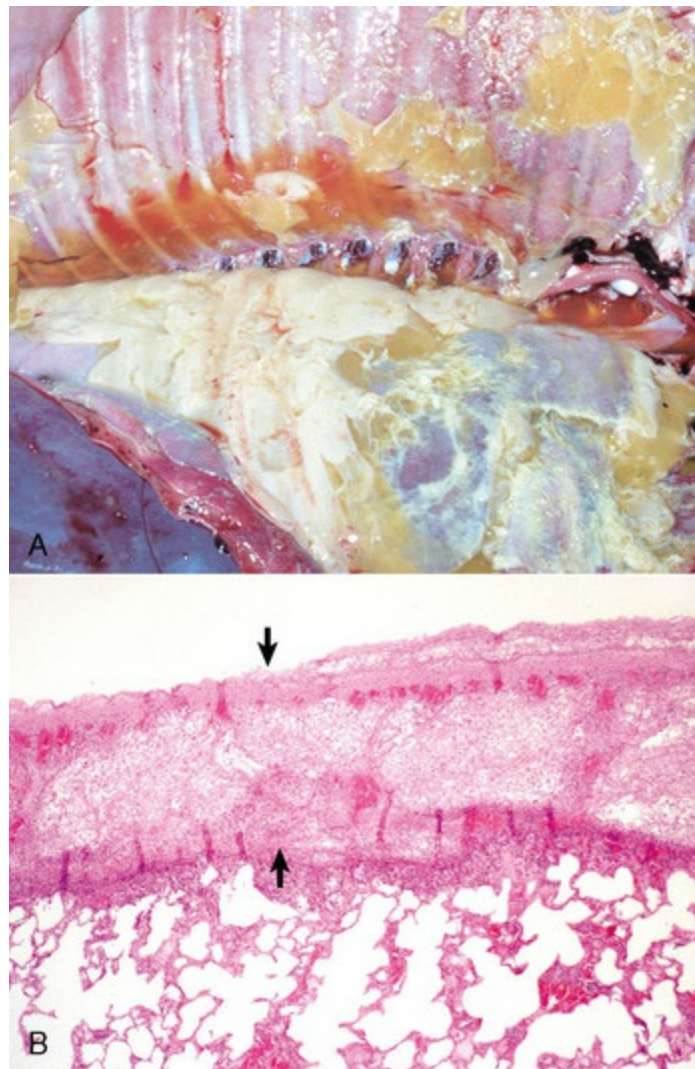



Fig. 9-103 Pleurite fibrinosa, cavidade pleural direita, cavalo.

A, Grandes massas de fibrina amarela cobrem as pleuras visceral e parietal. Os pulmões estão normais. **B,** A pleura visceral é coberta por camada grossa de fibrina (entre as setas). Os alvéolos subjacentes estão essencialmente normais. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. A. López, Atlantic Veterinary College. **B,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Em cães e gatos, bactérias (como *Nocardia, Actinomyces* e *Bacteroides)* podem causar pleurite piogranulomatosa, caracterizada pela acumulação de pus sanguinolento ("sopa de tomate") na cavidade torácica. Esse exsudato geralmente contém pontos amarelados chamados *grânulos de enxofre* (Fig. 9-104), embora sejam menos comuns no empiema por *Nocardia* em gatos. Muitas espécies de bactérias, como *Escherichia coli*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Pasteurella multocida* e *Fusobacterium necrophorum*, podem estar presentes no piotórax de cães e gatos. Essas bactérias ocorrem sozinhas ou em infecções mistas. A patogênese do empiema pleural em gatos é ainda discutível, mas a ferida por mordida ou a penetração de material estranho

(praganas migratórias) é provável. Pleurite piogranulomatosa com empiema ocorre ocasionalmente em cães, presumivelmente associada com a inalação de pequenos materiais vegetais, praganas vegetais penetrantes (migratórias). Devido à sua forma física (farpada) e ajudadas pelo movimento respiratório, as praganas podem penetrar as vias aéreas, mover-se através do parênquima pulmonar e finalmente perfurar a pleura visceral causando pleurite piogranulomatosa.

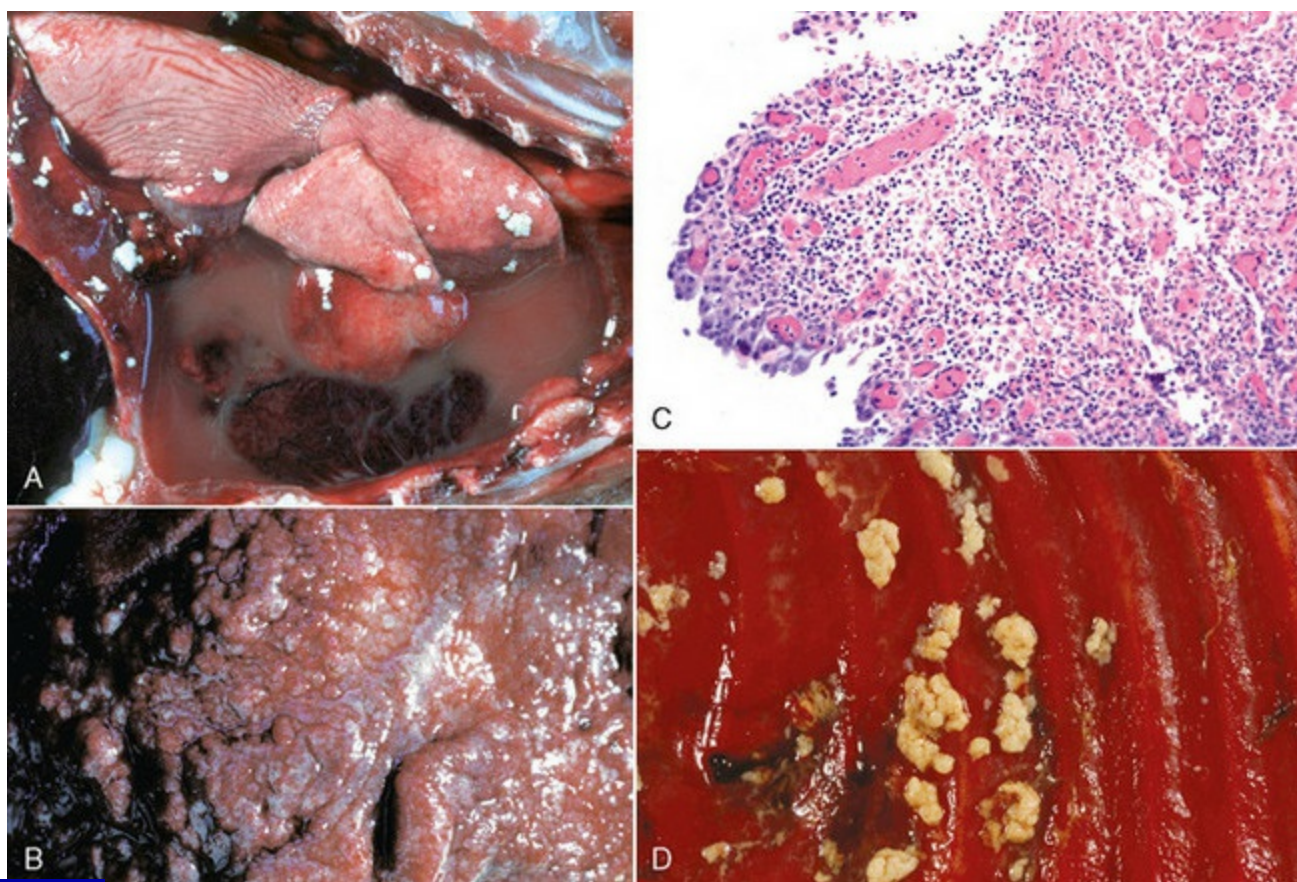



Fig. 9-104 Nocardiose.

A, Pleurite crônica (*Nocardia asteroides*), cavidade pleural, gato. A cavidade pleural mantém exsudato vermelho-marrom abundante ("sopa de tomate"). Uma vez considerado patognomônico de infecção por *Nocardia,* já não é visto como diagnóstico de nocardiose. O líquido contém células inflamatórias granulomatosas e grânulos de enxofre. **B,** Pleurite crônica (*Nocardia asteroides*), pleura visceral, cão. A pleura espessada tem aparência granular devido à inflamação granulomatosa e à proliferação de tecido fibrovascular da pleura. **C,** Pleurite crônica (*Nocardia asteroides*), caixa torácica, cão. A pleura foi lançada acima em projeções parecidas com vilosidades compostas por tecido fibrovascular abundante e inflamação granulomatosa. O escape a partir de neocapilares do tecido fibrovascular é responsável pela aparência hemorrágica do exsudato pleural. Coloração H&E. **D,** Pleurite crônica (*Nocardia asteroides*), pleura parietal, gato. Grandes fragmentos de exsudato que contêm grânulos de enxofre estão presentes na pleura espessada.

*(**A, B** e **C,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **D,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Gatos com a forma não efusiva (“seca”) da peritonite infecciosa felina têm frequentemente pleurite piogranulomatosa focal, em contraste com aqueles com a forma “úmida” ou “efusiva”, nos quais a participação torácica é primariamente a de efusão pleural. A avaliação citológica da efusão mostra tipicamente celularidade elevada com muitos leucócitos degenerados, linfócitos, macrófagos e células mesoteliais, e um fundo granulado cor-de-rosa em consequência do alto conteúdo de proteína.

A pleurite é um problema importante em equinos. *Nocardia asteroides* e *Nocardia brasiliensis* podem causar pneumonia fibrinopurulenta e piotórax com os característicos grânulos de enxofre. Embora o *Mycoplasma felis* possa ser isolado do trato respiratório de equinos normais, é isolado também de equinos com pleurite e efusão pleurais, particularmente durante as fases iniciais de infecção. A porta de entrada dessa infecção é presumivelmente aerógena, primeiro para o pulmão e posteriormente para a pleura.

Neoplasmas

A superfície pleural do pulmão está frequentemente envolvida em neoplasmas que metastatizaram de outros órgãos para o parênquima pulmonar e que rompem a pleura visceral para se implantar na cavidade pleural. O mesotelioma é o único neoplasma primário da pleura.

Mesotelioma

O mesentelioma é um neoplasma raro do mesotélio torácico, pericárdico e peritoneal de seres humanos e é visto mais comumente nos bezerros, podendo ser congênito. Em seres humanos, ele tem sido por muito tempo associado com a inalação de determinados tipos de fibras de asbestos (mineração de asbestos, construção de navios) sozinha ou com o fumo de cigarro como provável cocarcinógeno; nenhuma associação entre a incidência do mesotelioma e a exposição a asbestos tem sido feita de modo convincente em animais domésticos. Em animais, pode haver uma efusão pleural que resulta em distúrbio respiratório, tosse e perda de peso.

O mesotelioma frequentemente começa causando uma efusão torácica, mas o diagnóstico citológico pode ser difícil devido à semelhança morfológica entre células mesoteliais malignas e reativas. Durante a inflamação, as células mesoteliais tornam-se reativas e aumentam não somente em número, mas tornam-se também pleomórficas e formam células multinucleadas que podem citologicamente ser confundidas com as células de um carcinoma.

Macroscopicamente, o mesotelioma aparece como nódulos múltiplos, distintos ou arborescentes, que se espalham sobre a superfície pleural (Fig. 9-105). Microscopicamente, tanto as células da cobertura mesotelial como o tecido de sustentação podem ser o componente maligno predominante, de modo que o neoplasma pode aparecer microscopicamente como carcinoma ou fibrossarcoma. Embora considerado maligno, o mesotelioma raramente faz metástase para órgãos distantes.

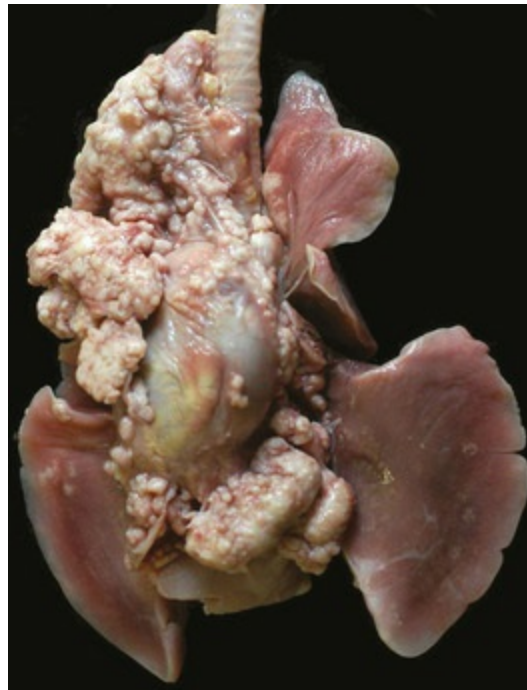



Fig. 9-105 Mesotelioma (*M*), pulmões e coração, gato.

O tumor (*superior esquerda*) proliferou e se estendeu pela pleura parietal ventral e pericárdio. O saco pericárdico foi depois aberto (não mostrado aqui), e o epicárdio aparentou estar normal, indicando que o tumor, apesar de estar no pericárdio, não invadiu o saco do pericárdio para envolver o epicárdio.

(Cortesia de Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México.)

Tumores secundários podem espalhar-se sobre a pleura visceral e parietal.

Timomas são neoplasmas raros que crescem no mediastino cranial de cães adultos e idosos, gatos, suínos, bovinos e ovinos. Os timomas são compostos de epitélio tímico e linfócitos (Cap. 13).

Agradecimentos

Sou grato ao Dr. William Yates (da *Canadian Food Inspection Agency*) por ter fornecido os fundamentos deste capítulo; a todos os patologistas do *Atlantic Veterinary College,* por terem cedido o material com casos de exemplos; ao Dr. Julio Martinez-Burnes, da *University of Tamaulipas*, no México, por suas sugestões; e ao Dr. Shannon Martinson, do *Atlantic Veterinary College*, por revisar o texto. Por fim, quero atestar meu reconhecimento ao Dr. Reginald G. Thomson (*in memoriam*), ex-reitor do *Atlantic Veterinary College* e ao Dr. M. Grant Maxie, da *University of Guelph*, pelos anos de aconselhamento e inspiração, e a Rosalie e Adriana por seu apoio.

Leituras sugeridas

As sugestões de leitura estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Capítulo 10

Sistema Cardiovascular e Vasos Linfáticos

Lisa M. Miller, John F. Van Vleet, Arnon Gal*,

Estrutura

Desenvolvimento do coração e grandes vasos

O coração é um órgão muscular cônico, que nos mamíferos e aves evoluiu para uma bomba com quatro câmaras e quatro válvulas. Durante o início do desenvolvimento fetal, o coração é convertido de um tubo muscular alongado para uma estrutura em forma de C por um processo denominado *torção* (Fig. 10-1). Subsequentemente ocorre uma septação, levando à formação das câmaras atriais e ventriculares direitas e esquerdas e à separação dos troncos arteriais comuns nas artérias aorta e pulmonar, respectivamente. O coração é interposto como uma bomba no sistema vascular, sendo que o lado direito supre a circulação pulmonar, e o lado esquerdo, a circulação sistêmica (consulte a Figura Web 10-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; ver também o Capítulo 2). O sistema vascular é subdividido nos segmentos arterial, capilar, venoso e linfático. As artérias são classificadas em três tipos: artérias elásticas, artérias musculares e arteríolas. Os vasos venosos são denominados *vênulas* e *veias*. A vasculatura linfática inclui os capilares linfáticos e os vasos linfáticos. Interpostos entre os segmentos arterial e venoso encontram-se os leitos capilares. Um segmento vascular denominado *microcirculação* (leitos capilares sistêmicos) inclui arteríolas, capilares e vênulas, e constitui a principal área de trocas entre o sangue circulante e o tecido periférico (consulte a Figura Web 10-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; ver também o Capítulo 2).

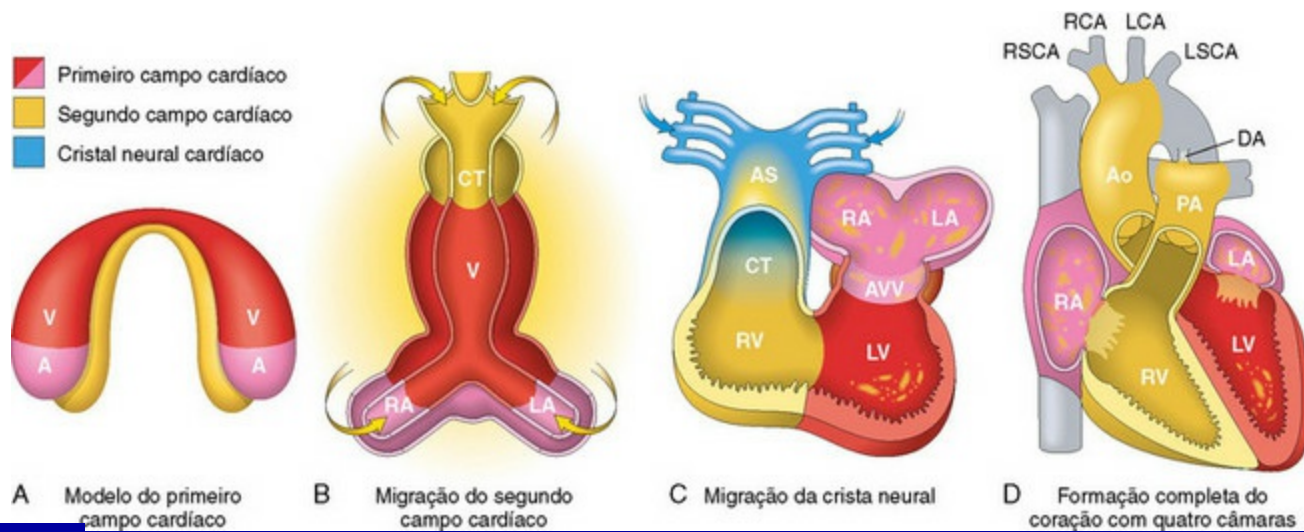



Fig. 10-1 Desenvolvimento cardíaco, enfatizando as três fontes de células.

A, Dia 15. Células do primeiro campo cardíaco (*FHF*) (*mostradas em vermelho*) formam um crescente na porção anterior do embrião com as células do segundo campo cardíaco (*SHF*) (*mostradas em amarelo*) próximas ao FHF. **B,** Dia 21. As células SHF residem dorsais ao tubo cardíaco reto, começando a migrar (*setas*) nas extremidades anterior e posterior do tubo para formar o ventrículo direito (*RV*), o bulbo arterial (*CT*) e parte dos átrios (*A*). **C,** Dia 28. Seguindo um *loop* à direita do tubo cardíaco, células do cristal neural cardíaco (*mostradas em azul*) também migram (*seta*) pelo trato do fluxo de saída a partir da dobra neural para septar o trato do fluxo de saída e criar o padrão bilateral simétrico das artérias do arco aórtico (III, IV e VI). **D,** Dia 50. A septação dos ventrículos, átrios e válvulas atrioventriculares (*AVV*) resulta no coração de quatro câmaras apropriadamente configurado. *Ao,* aorta; *AS,* saco da aorta; *DA,* ducto arterioso; *LA,* átrio esquerdo; *LCA,* artéria carótida esquerda; *LSCA,*artéria subclávia esquerda; *LV,* ventrículo esquerdo; *PA,* artéria pulmonar; *RA,* átrio direito; *RCA,* artéria carótida direita; *RSCA,* artéria subclávia direita; *V,* ventrículo.

(Modificada de Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis, Cell 126:1037, 2006. In Kumar V, Abbas A, Fausto N et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed. 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Estrutura macroscópica

O coração reside em um saco fribroelástico denominado *pericárdio*, sendo as paredes do coração compostas de três camadas: epicárdio, miocárdio e endocárdio (Fig. 10-2). Estruturalmente, o coração contém, na ordem do fluxo sanguíneo, quatro vasos sanguíneos maiores (veia cava, artéria pulmonar, veia pulmonar e aorta), quatro câmaras (átrio/aurícula direito, ventrículo direito, átrio/aurícula esquerdo e ventrículo esquerdo) e quatro válvulas (tricúspide, válvula pulmonar, mitral e válvula aórtica) (Fig. 10-3).

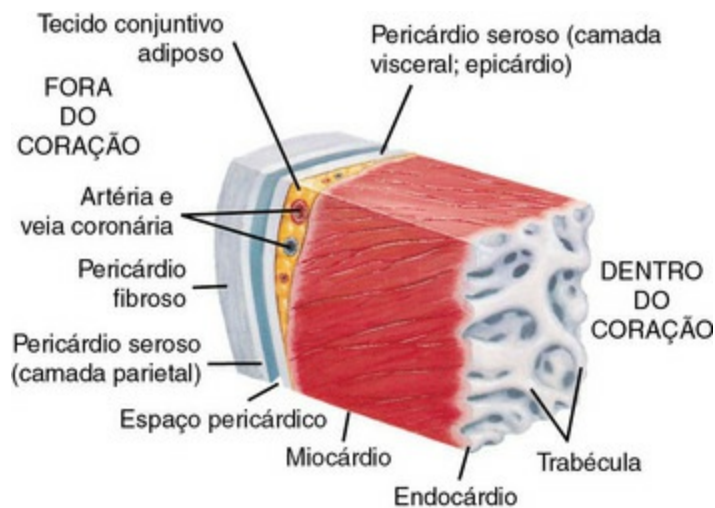



Fig. 10-2 Parede do coração.

Esse corte da parede do coração mostra o pericárdio fibroso, a camada parietal e a visceral do pericárdio seroso (com o espaço do pericárdio entre elas), o miocárdio e o endocárdio. Observe o tecido conjuntivo adiposo entre a camada visceral do pericárdio seroso (epicárdio) e o miocárdio. Observe também que o endocárdio cobre as projeções do tipo feixe do tecido muscular do miocárdio denominadas *trabéculas*.

(De Huether SE, McCance KL: Understanding pathophysiology, ed 4, St Louis, 2007, Mosby.)

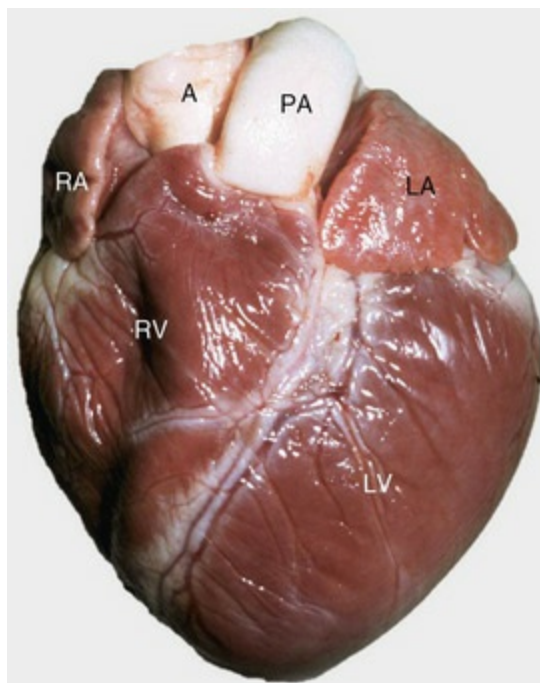



Fig. 10-3 Coração normal, suíno.

A, aorta; *LA,* átrio esquerdo; *LV,* ventrículo esquerdo; *PA,* artéria pulmonar; *RA,* átrio direito; *RV,* ventrículo direito.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Pericárdio e Epicárdio

O pericárdio, que normalmente contém uma pequena quantidade de fluido claro,

seroso (Fig. 10-2) é composto de um componente fibroso externo e de uma camada serosa interna, que forma o saco ao redor do coração. O componente externo é contínuo com a pleura mediastinal. A base do pericárdio fibroso circunda e se mistura com o revestimento externo das grandes artérias e veias que saem do coração e entram nele. O pericárdio seroso forma um saco fechado ao redor do coração.

O epicárdio (também conhecido como *pericárdio visceral*), consiste na camada mais externa do coração, se unindo ao pericárdio parietal na base do coração. O pericárdio parietal é fundido com o pericárdio fibroso. Toda a superfície interna da cavidade pericárdica é revestida por mesotélio. A camada subepicárdica adere ao miocárdio, consistindo em uma fina camada de tecido conjuntivo fibroso, quantidades variáveis, mas geralmente abundantes (em animais bem nutridos), de tecido adiposo e inúmeros vasos sanguíneos, linfáticos e nervos.

Miocárdio

O miocárdio consiste na camada muscular do coração. Ele consiste em células musculares cardíacas (miócitos cardíacos [também denominadas *rabdomiócitos cardíacos*]) dispostos em padrões de espiral sobrepostos. Essas camadas de células estão ancoradas no esqueleto fibroso do coração, que circunda as válvulas atrioventriculares e as origens das artérias aorta e pulmonar. A espessura do miocárdio está relacionada à pressão presente em cada câmara; portanto, os átrios possuem paredes finas e os ventrículos são mais espessos. Em animais adultos, a espessura da parede livre do ventrículo esquerdo é aproximadamente três vezes aquela do ventrículo direito, medida pela seção transversal através do ponto médio dos ventrículos, pois a pressão é maior na circulação sistêmica do que no circuito pulmonar.

O suprimento arterial do coração é constituído pelas artérias coronárias direita e esquerda, que se originam da aorta, nos seios de Valsalva, atrás das cúspides direita e esquerda das válvulas aórticas. As artérias percorrem o coração no subepicárdio e originam as artérias intramiocárdicas perfurantes, que suprem um rico leito capilar por todo o miocárdio. Há várias anastomoses entre os capilares cujos cursos tendem a ser paralelos às células musculares cardíacas alongadas. A proporção entre a área dos capilares e aquela das células musculares é de 1:1, o que se evidencia quando o miocárdio é observado histologicamente em seção transversal.

Sistema de Condução Cardíaca

O coração é uma bomba muscular de quatro câmaras que fornece sangue

simultaneamente aos leitos circulatórios sistêmico e pulmonar (consulte a Figura Web 10-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; e também a Figura 2-1). O bombeamento mecânico é composto de contração sequencial (sístole) e relaxamento (diástole), que devem ser precedidos por um processo eletrofisiológico que dispara uma sequência cronológica coordenada de eventos elétricos, resultando em contrações musculares. Esse processo eletrofisiológico torna-se possível através de uma rede de fibras condutoras especiais que são denominadas coletivamente *sistema de condução cardíaca.*

O sistema de condução cardíaca é raramente avaliado nos animais, por ser um processo bastante trabalhoso. Os casos com alterações eletrocardiográficas documentadas de origem indeterminada são exceções. Os componentes incluem (1) o nó sinoatrial (SA) na junção da veia cava cranial com o átrio direito; (2) o nó atrioventricular (AV), localizado abaixo da cúspide septal da válvula tricúspide e o feixe AV, atravessando do septo atrial inferior à porção distal do septo interventricular muscular; e (3) os ramos direito e esquerdo do feixe, que descendem por ambos os lados do septo interventricular muscular, ramificando-se eventualmente na rede de fibras de Purkinje no miocárdio ventricular.

O maior marca-passo do sistema de condução cardíaca é o nó sinoatrial. Essa estrutura discoide reside entre a parede da veia cava cranial e a parede externa do apêndice auricular direito. Quatro vias internodais conectam o nó sinoatrial com o AV. O AV está presente na parede do átrio direito, dorsalmente à cúspide septal da válvula tricúspide. Para o átrio ser isolado eletricamente dos ventrículos, de forma que não ocorra condição de ondas ectópicas indesejadas que não ativem os ventrículos (ou vice-versa) e causem interrupção dos eventos síncronos do ciclo cardíaco, um esqueleto cardíaco fibroso, composto de uma camada de colágeno denso (corpo fibroso central [CFB]), assim como placas ocasionais de metaplasia condroide e óssea, separa o átrio do miocárdio ventricular. Esse esqueleto forma dois anéis fibrosos ao redor dos orifícios AV e dos orifícios da aorta e da pulmonar. As fibras condutoras que chegam do AV, conhecidas como *feixe de His* ou *feixe AV*, penetram através do CFB nos ventrículos, continuando ao longo do subendocárdio do septo intraventricular. O feixe de His então se divide nas ramificações direita e esquerda, que posteriormente se dividem e se ramificam em várias outras ramificações menores, que se fundem ao miocárdio ventricular. As fibras de Purkinje constituem o feixe de His e as vias de condução a jusante.

Endocário e Válvulas Cardíacas

O endocárdio é a camada mais interna do coração, que reveste as câmaras, estendendo-se sobre as estruturas projetadas, como as válvulas, cordas tendíneas e

músculos papilares. O endocárdio atrial é mais espesso do que o ventricular e, portanto, normalmente parece cinza a branco na avaliação macroscópica. A superfície do endocárdio é constituída por endotélio revestindo uma fina camada de tecido conjuntivo vascularizado; a camada subendocárdica contém vasos sanguíneos, nervos e tecido conjuntivo. As fibras de Purkinje estão distribuídas ao longo do subendocárdio de ambos os ventrículos. As válvulas cardíacas (tricúspide [válvula atrioventricular direita], mitral [válvula atrioventricular esquerda], aórtica e pulmonar) aderem a anéis fibrosos e possuem delgadas cúspides avasculares. As válvulas abrem e fecham, regulando o fluxo sanguíneo através do coração. Durante a embriogênese, os coxins endocárdicos (tecido mesenquimal revestido por endotélio) são precursores das cúspides valvulares. Por um processo de remodelagem, crescimento e alongamento, os coxins tornam-se cúspides delgadas e maduras, compostas por tecido conjuntivo revestido por endotélio.

Sistemas Vasculares Sanguíneo e Linfático

Vasos Sanguíneos

A aorta é originada do ventrículo esquerdo, fornecendo sangue oxigenado ao corpo inteiro por meio das artérias. Em forma de árvore, as artérias ramificam e se tornam arteríolas menores, que entram nos leitos capilares (consulte a Figura Web 10-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; ver também o Capítulo 2). Esses leitos e vênulas pós-capilares fornecem o local para a troca de oxigênio, dióxido de carbono, nutrientes e resíduos. As pequenas vênulas retornam o fluido trocado e o sangue às veias maiores e, eventualmente, às veias cava cranial e caudal, drenando ao átrio direito. O sangue com oxigenação deficiente entra na artéria pulmonar do ventrículo direito. A troca de oxigênio ocorre nos capilares do pulmão, retornando o sangue oxigenado ao coração por meio das veias pulmonares ao átrio esquerdo.

Vasos Linfáticos

Os vasos linfáticos possuem paredes finas, canais endoteliais que se originam próximos aos leitos capilares, servindo como um sistema de drenagem para o retorno do fluido tecidual intersticial e de células inflamatórias ao sangue. Os vasos linfáticos aferentes drenam a linfa aos linfonodos regionais, que então a filtram, fornecendo a vigilância imunológica da linfa, de suas células e materiais estranhos contidos. A linfa filtrada continua aos vasos linfáticos aferentes maiores, que a drenam ao sangue da cava através do ducto torácico. Tanto os vasos linfáticos como as veias possuem válvulas para prevenir o fluxo reverso de fluido. Pode ser encontrada uma descrição mais completa no Capítulo 2.

Estrutura microscópica

Pericárdio e Epicárdio

O saco do pericárdio é composto de pericárdio parietal e visceral, ambos cobertos de mesotélio. Debaixo do mesotélio visceral existe uma camada fina de tecido conjuntivo fibroso, adipócitos e estruturas vasculares. Essa organização forma o subepicárdio e se mescla ao miocárdio. O pericárdio parietal é composto de uma camada interna de mesotélio que se mescla com o tecido conjuntivo denso, formando o saco pericárdico externo.

Miocárdio

O miocárdio consiste em células musculares cardíacas que são envoltas por componentes intersticiais, que incluem vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e células do tecido conjuntivo, como fibroblastos, histiócitos, mastócitos, pericitos, células-tronco mesenquimais primitivas e elementos da matriz extracelular do tecido conjuntivo, incluindo fibrilas de colágeno, fibras elásticas e mucopolissacarídeos ácidos. As células musculares cardíacas podem ser divididas em duas populações: os miócitos cardíacos e as fibras especializadas do sistema de condução. O miócito cardíaco contrátil é uma fibra estriada ramificada de formato cilíndrico irregular, que mede 60-100 μm de comprimento com 10-20 μm em diâmetro, com núcleos alongados, localizados centralmente. Os miócitos dos animais jovens são menores e apresentam quantidades pequenas de sarcoplasma. Os miócitos atriais são menores que os ventriculares. Os miócitos adjacentes são unidos por suas extremidades, por junções especializadas, conhecidas como *discos intercalares* e, com menor frequência, lado a lado, por conexões denominadas *junções laterais*. No coração de suínos em crescimento, observa-se, com frequência, fibras multinucleadas, com os núcleos dispostos em fileiras centrais (Fig. 10-4). Os miócitos de animais idosos apresentam, comumente, grandes núcleos poliploides. O citoplasma (sarcoplasma) dos miócitos é ocupado, em grande parte, pelas proteínas contráteis, que são altamente organizadas em sarcômeros, unidades contráteis repetidas das miofibrilas (Figs. 15-3 e 15-8). As miofibrilas são formadas pela junção de diversos sarcômeros por suas extremidades. A aparência estriada ou em bandas dos miócitos resulta da organização sarcomérica em bandas A, compostas por miosina, na forma de filamentos “espessos” (12-16 nm de diâmetro); bandas I, compostas por actina, na forma de filamentos “finos” (5-8 nm de diâmetro); e bandas Z, densas, na extremidade de cada sarcômero. Os filamentos finos e espessos se interdigitam, formando a base do mecanismo deslizante da contração muscular. Os miócitos são circundados pelo sarcolema, constituído pela

membrana plasmática e pela lâmina basal que a reveste (lâmina externa). Os demais componentes importantes das células musculares cardíacas, em geral, tornam-se aparentes apenas à microscopia eletrônica e incluem mitocôndrias abundantes, uma rede altamente organizada de túbulos intracelulares, denominada *retículo sarcoplasmático*, invaginações cilíndricas da membrana plasmática, denominadas *túbulos T*, ribossomos, filamentos citoesqueléticos, partículas de glicogênio, gotículas lipídicas, complexos de Golgi, grânulos atriais (que contêm o fator natriurético atrial), lisossomos e corpúsculos residuais (consulte a Figura Web 10-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

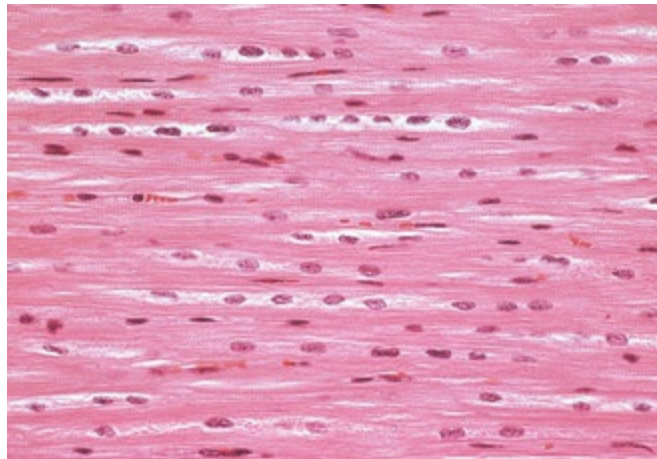



Fig. 10-4 Músculo cardíaco normal.

Miocárdio ventricular esquerdo, seção longitudinal, suíno jovem saudável. Os múltiplos núcleos do miócito são observados e avaliados facilmente na seção longitudinal. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Sistema de Condução Cardíaca

As características morfológicas das células musculares cardíacas que formam os tecidos condutores especializados, incluindo nó sinoatrial, AV, feixe de His e suas ramificações, variam consideravelmente em diferentes locais e entre as espécies animais, mas geralmente são células musculares de ramificação nodal delgadas com pouca miofibrila separada por tecido conjuntivo altamente vascularizado (Fig. 10-5; consulte também a Figura Web 10-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Estão contidas dentro do nó sinoatrial fibras do sistema nervoso autônomo. As fibras de Purkinje (fibras cardíacas condutoras) são distintas por seu diâmetro avantajado (em equinos e bovinos) e abundante sarcoplasma eosinofílico, pálido, rico em glicogênio e pobre em miofibrilas.

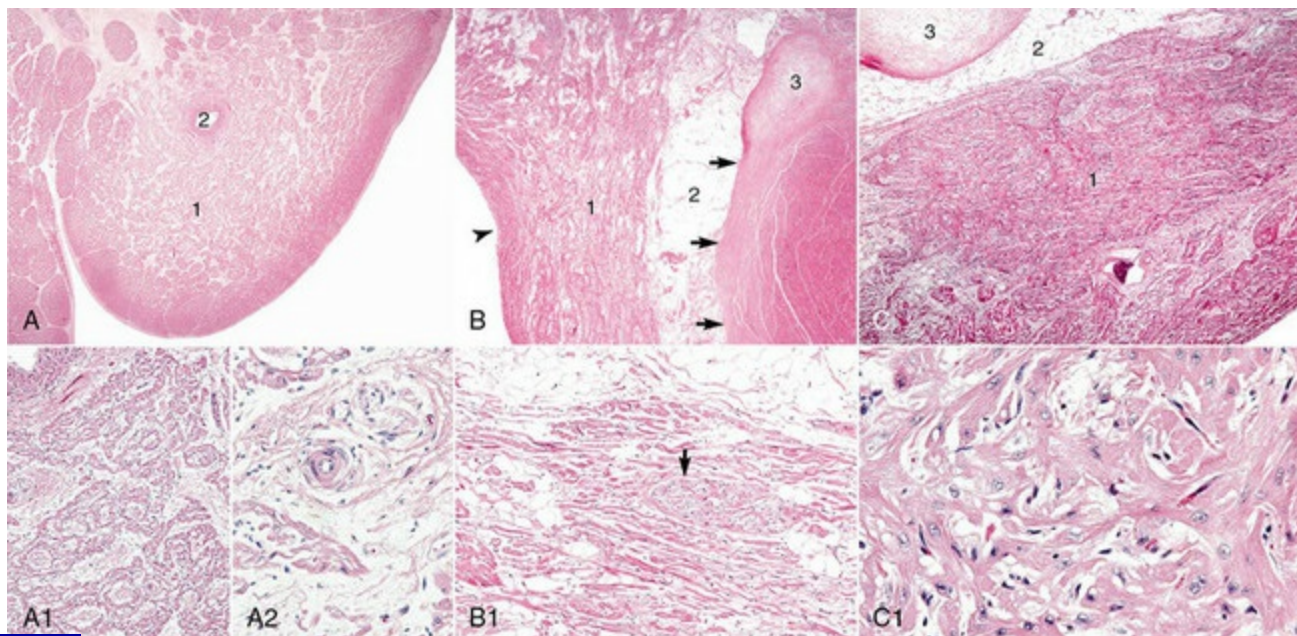



Fig. 10-5 Sistema de condução cardíaca.

A, Nó sinoatrial (*SA*), potro. O centro do nó sinoatrial (*1*) contém uma artéria nodal (*2*). Coloração H&E. **A1,** Ampliação maior. As miofibras com orientação aleatória estão entremadas por colágeno frouxo abundante e tecido conjuntivo elástico. Coloração H&E. **A2,** Ampliação maior. As miofibras nodais apresentam bordas celulares separadas, quantidade moderada de sarcoplasma ondulado e núcleos alongados. Coloração H&E. **B,** Nó atrioventricular (*AV*), cabra. O nó atrioventricular (AV) (*1*) é composto de fibras nodais interconectadas que são suportadas por estroma de colágeno frouxo e fibroso elástico. Observe que o nó está incrustado em tecido adiposo (*2*). Observe nessa ilustração que o nó atrioventricular é uma região mal demarcada (ver *B1* para mais detalhes), que se apresenta alongada (*achatada*) a partir do topo ao fundo, sendo seu tecido adiposo circunjacente posicionado adjacente ao esqueleto fibroso cardíaco (*setas*) que sofreu metaplasia condroide focal (*3*). A posição e a forma geral do nó AV em um corte histológico dependem do plano de corte. Endocárdio (*ponta da seta*). Coloração H&E. **B1,** Nó AV, cabra. Nessa ampliação maior do nó AV, *B,* as miofibras apresentam características eosinofílicas pálidas e sarcoplasma fino, com abundância de estriações distintas e núcleo oval curto a alongado, com cromatina dispersa. Um nervo mielinizado autonômico está presente no nó AV (*seta*). Coloração H&E. **C,** Feixe AV, cabra. O feixe AV (*1*) passa diagonalmente através do centro da figura a partir da margem inferior esquerda à margem superior direita. Ele é formado por um pseudossincício interondulante de miofibras cardíacas suportadas por estroma de colágeno solto a denso (ver *C1* para mais detalhes), podendo ser rodeado de tecido adiposo (*2*). Esqueleto cardíaco cartilaginoso (*3*). Coloração H&E. **C1,** Ampliação maior. As miofibras do feixe AV do pseudossincício possuem sarcoplasma eosinofílico pálido, de tamanho moderado a grande, com estriações proeminentes e núcleos grandes com cromatina fina pontilhada. Coloração H&E.

(Cortesia de Drs. A. Gal e J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Nó Sinoatrial

O nó sinoatrial está posicionado adjacente ao tecido adiposo epicárdico e é centralizado com frequência ao redor de uma ramificação da artéria coronária direita (Fig. 10-5, *A*). Diversos gânglios do sistema nervoso autônomo de tamanho avantajado podem ser observados se agrupando no epicárdio adjacente ao nó. O nó

sinoatrial não possui estrutura distinta, com bordas mal definidas se mesclando à parede atrial adjacente. Ele consiste estruturalmente em uma coleção de miofibras orientadas aleatoriamente que parece um pseudosincício, incrustado em abundante tecido de colágeno e conjuntivo elástico, com poucos centros de fibras de colágeno densas de orientação epicárdica (Fig. 10-5, *A1*). As miofibras do nó possuem borda celular distinta, quantidade moderada de sarcoplasma ondulado com miofibrilas esparsas e núcleo alongado, contendo grumos de cromatina grossa (Fig. 10-5, *A2*).

Nó Atrioventricular, Feixe Atrioventricular e Ramificações do Feixe

O nó sinoatrial reside dentro do subendocárdio atrial direito, consistindo em uma massa separada, compacta a frouxa, de miofibras de interconexão que estão frequentemente incrustadas em tecido adiposo. Estão presentes com frequência um pequeno nó arterial, gânglios parassimpáticos e grandes nervos autonômicos mielinizados no nó sinoatrial. As miofibras do nó que possuem característico sarcoplasma fracamente eosinofílico e delicado geralmente correm em paralelo umas às outras, mas ocasionalmente possuem um padrão emaranhado com fibras de colágeno soltas entrelaçadas. Essas miofibras contêm quantidade moderada de sarcoplasma com abundância de estriamento e núcleos ovais curtos a alongados com cromatina dispersa.

O feixe de His (Fig. 10-5, *B*) emerge do polo cranial do nó AV (Fig. 10-5, *B1*), penetrando através do CFB aproximadamente no nível do anel aórtico e das válvulas mitrais (Fig. 10-5, *B2*), tornando-se então as ramificações direita e esquerda do feixe. O tamanho das miofibras de um feixe de His aumenta progressivamente e sua citomorfologia sofre transição a partir miofibras pequenas, finas e fracamente eosinofílicas (morfologia tipo AC) para uma miofibra eosinófila, de aspecto espumoso a ceroso, grande, levemente retangular, desprovida de estrias transversais (uma morfologia celular do tipo Purkinje) (Fig. 10-5, *C*).

Sistema Nervoso Autônomo

Os nervos cardíacos são autonômicos, incluindo inervações simpáticas, parassimpáticas e não adrenérgicas, não colinérgicas. Histologicamente, podem ser observados grandes nervos no epicárdio e adjacentes aos vasos sanguíneos coronários, sendo necessário técnicas de corante especiais para a demonstração do tecido neural em si. O microscópio eletrônico e a imuno-histoquímica permitem a diferenciação entre os nervos simpáticos e parassimpáticos, que de outra forma não seriam distinguíveis com o coloração H&E. As fibras parassimpáticas pré-ganglionares passam para o coração através da ramificação cardíaca do nervo vagal, fazendo sinapse com os neurônios ganglionares parassimpáticos. Os neurônios pós-

ganglionares são distribuídos ao nó sinoatrial e AV, assim como ao miocárdio atrial, e em menor extensão ao miocárdio ventricular (contudo, o sistema condutor ventricular é bem suprido por inervação colinérgica). As fibras simpáticas pós-ganglionares que chegam dos gânglios cervicotorácicos e cervical intermediário inervam intensamente o nó sinoatrial e o AV, e em menor extensão o feixe de His. O endocárdio atrial, o miocárdio e o epicárdio são inervados uniformemente, sendo que os ventrículos são considerados menos inervados, e o epicárdio é mais preenchido por tecido neural que o endocárdio.

Endocárdio e Válvulas Cardíacas

O endocárdio, revestimento do átrio e ventrículos, consiste em endotélio contínuo, subendotélio e subendocárdio. A camada subendotelial contém fibroblastos irregulares densos misturados com colágeno e fibras de elastina e células musculares lisas esparsas. As fibras elásticas são abundantes dentro do subendocárdio dos átrios. A camada subendocárdica contém estruturas vasculares, bandas elásticas e de colágeno e fibroblastos, sendo contínua com o miocárdio. As fibras de Purkinje estão localizadas no subendocárdio. As válvulas cardíacas são dobras endocárdicas cobertas por endotélio com vascularização pobre. A camada subendotelial é composta de fibroblastos com abundância de fibras elásticas e de colágeno. As válvulas AV (AVVs) consistem em um estrato esponjoso e um estrato fibroso. O estrato esponjoso consiste em fibroblastos em disposição solta com quantidade moderada de fibras de colágeno e elastina e estruturas vasculares. O estrato fibroso contém fibroblastos e colágeno, que são contínuos com o esqueleto cardíaco e as cordas tendíneas.

Sistemas Vasculares Sanguíneo e Linfático

A estrutura geral dos vasos sanguíneos e linfáticos é similar, exceto pelo diâmetro luminal, a espessura da parede e a presença de outras características anatômicas, como as válvulas, que variam entre os diferentes segmentos. A superfície luminal de todos os vasos é revestida por células endoteliais alinhadas longitudinalmente, que cobrem uma lâmina basal. As paredes dos vasos são divididas em três camadas ou túnicas: íntima, média e adventícia. Entretanto, algumas das camadas podem estar ausentes ou todas as camadas podem estar adelgaçadas em alguns segmentos do sistema vascular, dependendo das pressões intravasculares. As grandes artérias elásticas, como a aorta, apresentam (1) íntima composta por endotélio e tecido conjuntivo subendotelial; (2) túnica média bastante espessa, composta por lâminas elásticas fenestradas, com células de músculo liso interpostas, e substância amorfa, sendo delimitadas internamente pela lâmina elástica interna e, externamente, pela lâmina elástica externa; e (3) túnica externa, a camada adventícia, composta por

colágeno, fibras elásticas e células de tecido conjuntivo com vasos sanguíneos penetrantes, denominados *vasa vasorum,* que fornece nutrientes à adventícia e à metade externa da média. Nas artérias e arteríolas musculares, a túnica média é composta, em grande parte, por células de músculo liso, dispostas em um padrão circunferencial. As arteríolas são os menores canais arteriais, em geral com menos de 100 μm de diâmetro e com 1-3 camadas de células musculares lisas na túnica média.

Os capilares possuem 5-10 μm de diâmetro, possuindo endotélio de um dos três tipos: (1) contínuo, (2) fenestrado (como nas glândulas endócrinas) ou (3) poroso (como nos glomérulos renais). O endotélio repousa sobre uma lâmina externa, circundada por pericitos. Os pericitos estão justapostos ao lúmen dos capilares e vênulas pós-capilares e, devido à sua localização, contratilidade e suas proteínas citoesqueléticas, desempenham um papel importante na regulação do fluxo sanguíneo capilar e venular.

As lesões do endotélio podem não ser evidenciadas pela microscopia óptica, havendo necessidade da microscopia eletrônica para sua caracterização.

As veias possuem paredes finas em relação ao seu tamanho luminal, quando comparadas às das artérias, nas quais a pressão sanguínea é maior. A adventícia é a camada mais espessa. As válvulas estão presentes para prevenir o fluxo retrógrado do sangue (isto é, para longe do coração).

Os capilares linfáticos não apresentam lâmina basal. Os grandes vasos linfáticos possuem estrutura similar à das veias e, geralmente, apresentam lumens amplos, paredes finas e válvulas na íntima, mas contêm linfa.

A morfologia de artérias maiores, veias, microvasculatura e vasos linfáticos é descrita no Capítulo 2, não sendo mais discutida neste capítulo.

Avaliação de necropsia de estruturas cardíacas e vasculares

Informações sobre este tópico, incluindo o Apêndice Web 10-1 e as Figuras Web 10-4 e 10-5, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Avaliação do sistema cardiovascular e vasos linfáticos à necropsia e coleta de fragmentos para avaliação histopatológica

Informações sobre este tópico, incluindo o Apêndice Web 10-2 e a Figura Web 10-6, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Função

A função primária do sistema cardiovascular e do linfático é manter um fornecimento adequado e uniforme de nutrientes, bem como facilitar a remoção de resíduos produzidos por todos os órgãos e tecidos do corpo. Os monócitos cardíacos fornecem a força de contração; o sistema condutor e o sistema nervoso controlam o fluxo e o volume.

Pericárdio e epicárdio

O pericárdio contém pequena quantidade de fluido seroso, que permite o movimento cardíaco sem atrito das superfícies mesoteliais do pericárdio e epicárdio entre si. O saco do pericárdio pode se adaptar às alterações no tamanho do coração no tempo adequado. O pericárdio funciona como um ambiente protetor da função cardíaca. O preenchimento rápido, anormal, com sangue (hemopericárdio), fluido (hidropericárdio) ou exsudato (piopericárdio) pode resultar na compressão do coração (tamponamento cardíaco), particularmente das veias maiores, átrio direito e ventrículo direito. Animais podem sobreviver sem saco do pericárdio.

Miocárdio

Os resultados da função cardíaca normal incluem a manutenção de um fluxo sanguíneo adequado, denominado débito cardíaco, para os tecidos periféricos, que promove o fornecimento de oxigênio e nutrientes, a remoção do dióxido de carbono e outros resíduos metabólicos, a distribuição de hormônios e outros reguladores celulares, e a manutenção de termorregulação e de pressão de filtração glomerular (débito urinário) adequadas. O coração normal apresenta capacidade de reserva funcional de 3-5 vezes, mas essa capacidade, eventualmente, pode ser perdida na doença cardíaca, resultando no comprometimento de sua função.

Fisiopatologia Cardíaca: Disfunção do Miocárdio

A disfunção cardiovascular é resultado de um ou mais mecanismos fisiopatológicos básicos (Quadro 10-1). Os mecanismos compensatórios operam tanto nos corações normais quanto nos acometidos por doenças, em uma tentativa de atender às demandas de curto e longo prazos para um débito cardíaco adequado. Esses mecanismos incluem a dilatação cardíaca, a hipertrofia miocárdica, o aumento da frequência cardíaca, o aumento da resistência periférica, o aumento do volume sanguíneo e a redistribuição do fluxo sanguíneo. Esses mecanismos compensatórios

podem manter o débito cardíaco adequado por algum tempo, mesmo em animais com doença cardíaca grave o suficiente para comprometer a função cardíaca pela perda de contratilidade do miocárdio, sobrecarga prolongada de pressão ou de volume. A dilatação cardíaca pode apresentar-se como lesão terminal em várias doenças cardíacas (Fig. 10-6, *A)*. Como resposta compensatória para alcançar aumento do débito cardíaco, a dilatação permite o estiramento das células musculares cardíacas, aumentando a sua força contrátil de acordo com o fenômeno de Frank-Starling e, consequentemente, aumentando o volume sistólico. Entretanto, o estiramento além de certos limites reduz a força contrátil. A hipertrofia do miocárdio é uma importante resposta compensatória de longo prazo do coração para a manutenção do débito cardíaco adequado frente a situações de sobrecarga de pressão ou volume (ver a discussão sobre o miocárdio na seção Respostas às Lesões) (Fig. 10-6, *B*).

Quadro 10-1 Mecanismos Fisiopatológicos Básicos da Disfunção Cardiovascular

- Falha do bombeamento: contratilidade e esvaziamento das câmaras deficientes, enchimento das câmaras prejudicado
- Obstrução do fluxo sanguíneo normal: estenose valvular, estreitamento vascular, hipertensão sistêmica ou pulmonar
- Fluxo de sangue regurgitante: sobrecarga de volume da câmara posterior à válvula afetada falhando
- Fluxos sanguíneos desviados por defeitos congênitos: defeitos do septo no coração, desvios entre vasos sanguíneos
- Ruptura do coração ou de um vaso maior: tamponamento cardíaco, hemorragia interna maciça
- Distúrbios de condução cardíaca (arritmias): falha na contração cardíaca sincronizada

Modificado de Schoen FJ, Mitchell RN: The heart. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N et al. editors: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Filadélfia, 2009, Saunders, p. 532.

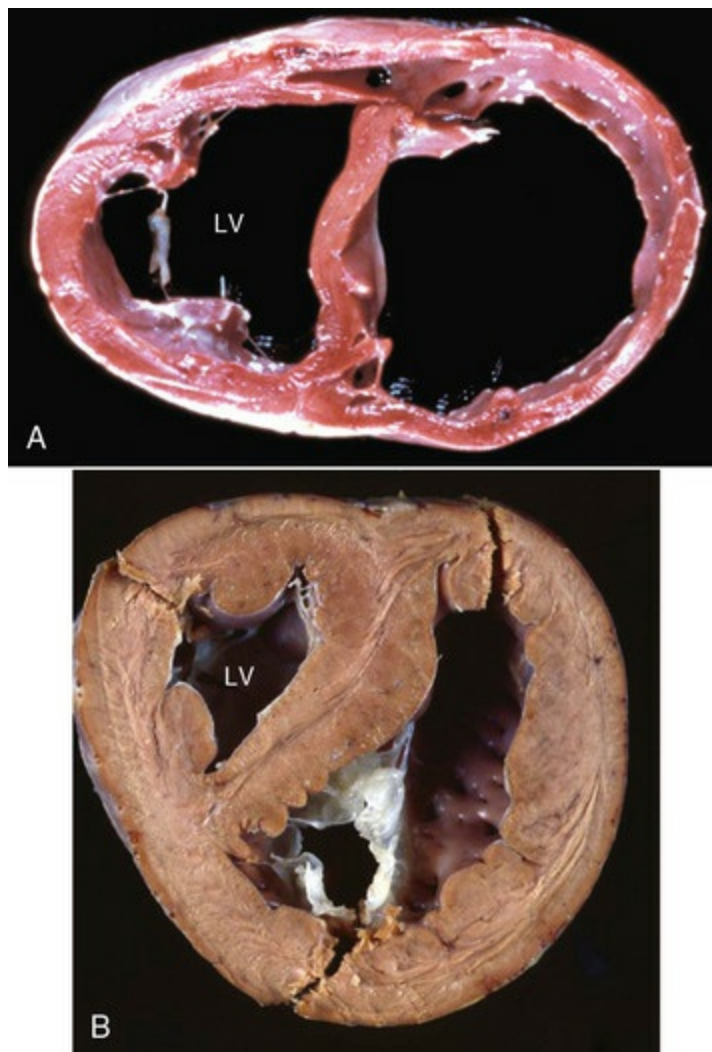



Fig. 10-6 Dilatação e hipertrofia cardíacas, coração, ventrículos em seção transversal, cão. **A,** Dilatação cardíaca. Observe as paredes delgadas de ambos os ventrículos dilatados. *LV,* ventrículo esquerdo. **B,** Hipertrofia cardíaca (*tecido fixado*). Observe que as paredes do ventrículo direito e do esquerdo (*LV*) são aproximadamente da mesma espessura, indicando que existe hipertrofia ventricular direita.

*(**A,** cortesia de Dr. Y. Niyo, College of Veterinary Medicine, Iowa State University, e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Florida; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Síndromes de Insuficiência Cardíaca ou Descompensação

Informações sobre este tópico, incluindo a Tabela Web 10-1, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Síncope Cardíaca

A síncope, uma expressão aguda da doença cardíaca, caracteriza-se clinicamente por colapso, perda da consciência e alterações extremas na frequência cardíaca e na pressão arterial, com ou sem lesões aparentes. A síncope pode ser causada pela

necrose miocárdica maciça, fibrilação ventricular, bloqueio cardíaco, arritmias e inibição cardíaca reflexa (p. ex., aquela associada ao bloqueio de porções iniciais do intestino).

Tipos de Insuficiência Cardíaca

Existe uma grande variedade de modelos experimentais de insuficiência cardíaca em animais (consulte o Quadro Web 10-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Tais modelos têm sido utilizados para que as doenças cardíacas em humanos possam ser compreendidas.

Insuficiência Cardíaca Congestiva

Em geral, a insuficiência cardíaca congestiva desenvolve-se lentamente, com perda gradual da eficácia de bombeamento cardíaco associada à sobrecarga de pressão ou volume ou, ainda, a lesão do miocárdio (Figs. 10-7 e 10-8; ver também Figs. 8-30 e 9-39). A fisiopatologia da insuficiência cardíaca congestiva inicia-se pelo desenvolvimento da doença cardíaca (miocárdica, valvular, congênita etc.) ou pelo aumento da carga de trabalho associada a doença pulmonar, renal ou vascular, levando à perda de reserva cardíaca e à redução do fluxo sanguíneo para os tecidos periféricos (insuficiência anterógrada) e ao acúmulo de sangue antes da câmara insuficiente (insuficiência retrógrada). A redução do fluxo sanguíneo renal leva à hipóxia nos rins, aumentando a liberação de renina pelo aparelho justaglomerular, resultando em estímulo à liberação de aldosterona pela zona glomerulosa do córtex adrenal. Os resultados da ação da aldosterona nos túbulos renais são a retenção de água e sódio, seguida pelo aumento do volume plasmático, como o acúmulo de líquido causando edema (principalmente nas cavidades corporais). A hipóxia também estimula o aumento da eritropoiese na medula óssea e em órgãos extramedulares, como o baço causando policitemia e consequentemente, o aumento da viscosidade sanguínea. A hipervolemia causada pela retenção de água, induzida pela aldosterona, aumenta a carga de trabalho do coração já insuficiente. Portanto, é iniciado um círculo vicioso de descompensação cardíaca, que poderá mesmo levar à morte por insuficiência cardíaca, a menos que haja intervenção terapêutica. A dilatação e a hipertrofia cardíacas e o aumento da frequência cardíaca podem compensar, de certo modo, o aumento da carga de trabalho.

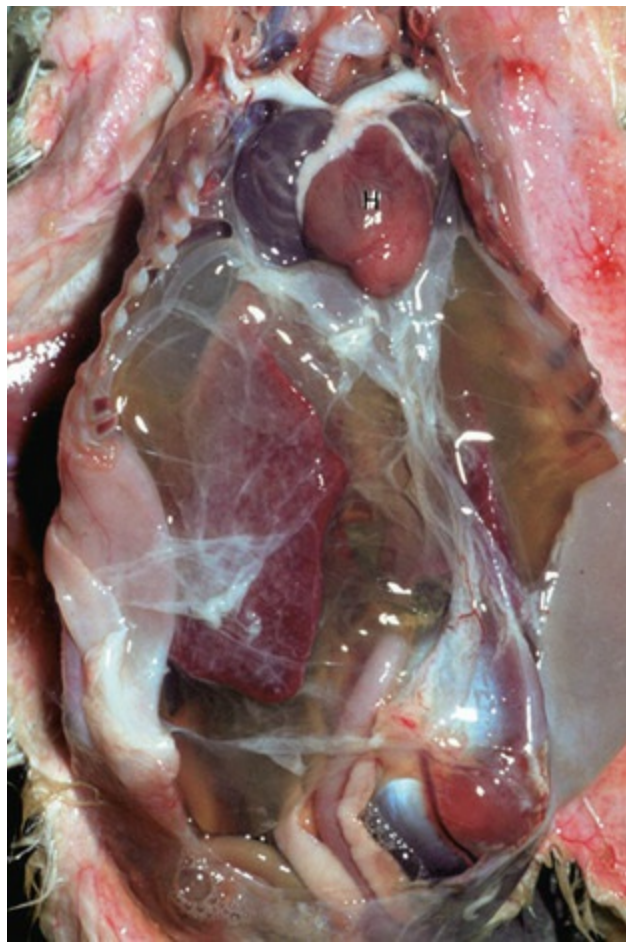



Fig. 10-7 Ascite, insuficiência cardíaca congestiva, cardiotoxicidade por furazolidona, coração e fígado, filhote de pato.

Observe o acúmulo proeminente de líquido seroso no abdome e os depósitos de fibrina na superfície do fígado. O coração (*H*) encontra-se dilatado.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Fig. 10-8 Edema subcutâneo, doença das grandes altitudes com insuficiência cardíaca congestiva ("doença do peito"), regiões pré-esternal, esternal e esternocefálica caudal e (peito), vaca.

O edema subcutâneo extenso é resultante da insuficiência cardíaca congestiva crônica.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Insuficiência Cardíaca Esquerda Aguda e Crônica

A insuficiência cardíaca aguda do lado esquerdo manifesta-se por congestão e edema pulmonares, enquanto a insuficiência cardíaca crônica do lado esquerdo manifesta-se na forma de congestão pulmonar passiva crônica, edema crônico, hemossiderose ("células do vício cardíaco"; Fig. 9-39) e fibrose. As causas mais comuns são (1) perda da contratilidade do miocárdio associada a miocardite, necrose do miocárdio ou cardiomiopatia; (2) disfunção das válvulas mitral ou aórtica; e (3) diversas doenças cardíacas congênitas.

Insuficiência Cardíaca Direita Aguda e Crônica

A insuficiência cardíaca aguda do lado direito resulta em congestão passiva aguda (Fig. 2-35), que leva à hepatomegalia e esplenomegalia (Figs. 2-35 e 13-50, *A*), enquanto a insuficiência cardíaca crônica do lado direito (Fig. 2-36) resulta em congestão hepática (fígado em noz-moscada) (Fig. 8-30) e em retenção de água e sódio mais grave do que na insuficiência cardíaca do lado esquerdo. O edema é evidenciado, predominantemente, na forma de edema subcutâneo ventral nos equinos e ruminantes (Fig. 10-8), ascite nos cães e hidrotórax nos felinos. As causas da insuficiência do lado direito incluem (1) hipertensão pulmonar, (2) cardiomiopatia e (3) doenças das válvulas tricúspide e pulmonar. (Ver os Caps. 8 e 9 para detalhes adicionais sobre as lesões hepáticas e pulmonares, respectivamente, associadas à insuficiência cardíaca congestiva.)

Procedimentos de Diagnóstico Clínico

Informações sobre este tópico, incluindo o Apêndice Web 10-3, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Sistema de condução cardíaca

As células do sistema de condução cardíaca são miofibras cardíacas modificadas capazes de despolarização espontânea, também denominada *autoexcitação*, e funcionam para (1) coordenar a sequência de eventos necessários para o preenchimento ventricular eficiente durante a diástole e a ejeção durante a sístole e (2) manter a pressão nos circuitos pulmonar e sistêmico (consulte a Figura Web 10-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

A despolarização da membrana nessas células de marca-passo é devida à permeabilidade rapidamente aumentada, temporariamente para os íons de sódio, e ligeiramente mais duradoura para os íons de cálcio, resultando em seu influxo ao

sarcoplasma das miofibras, mudando dessa forma o potencial da membrana (Cap. 14). Assim que essa permeabilidade temporária é perdida, os canais membranais de potássio se abrem, resultando em fluxo rápido de saída de potássio, criando a hiperpolarização membranosa da miofibra (juntamente com o efluxo de sódio e cálcio), levando finalmente o potencial da membrana de volta ao estado de "prontidão normal" (potencial em descanso). Durante esse período (período refratário), o miócito não pode despolarizar novamente devido a uma conformação especial dos canais de sódio da membrana que são perdidos temporariamente com a despolarização e recuperados apenas com a hiperpolarização. Intrinsecamente, o potencial de descanso da membrana das células de marca-passo é mais positivo que os cardiomiócitos em contração e ligeiramente mais negativo que o potencial de disparo da membrana. Essa diferença ocorre devido ao "vazamento" dos íons de sódio e cálcio pela membrana das células de marca-passo e ao influxo lento porém contínuo desses íons.

Assim, uma célula do marca-passo se despolariza, uma onda de despolarização se propaga através dos miócitos nos arredores, pois essas células estão conectadas umas com as outras através de poros especiais da membrana (junções comunicantes), que permitem a troca de íons entre as células adjacentes. O número de junções comunicantes entre as células do sistema de condução é, por essa razão, uma propriedade que afeta a velocidade da condução. Devido ao ciclo cardíaco ser coordenado rigidamente, de forma que tanto os átrios como os ventrículos se contraem e relaxam ao mesmo tempo, e ao fato de a contração atrial ocorrer simultaneamente ao último relaxamento ventricular, a onda de despolarização deve ser conduzida rapidamente em determinados pontos ao longo da via de condução e mais lentamente em outros. Ou seja, em diferentes regiões anatômicas ao longo da via de condução, o grau de interação entre as células determina uma morfologia celular ligeiramente diferente.

Quando um sinal elétrico (uma frente de despolarização em propagação) é gerado no nó sinoatrial e se difunde através dos átrios de célula em célula, alcançando eventualmente o AV, ele também é transportado através das fibras condutoras internodais especializadas. A condução nessas fibras é aproximadamente três vezes mais rápida que a das miofibras atriais. Pelo transporte do sinal através dessas fibras, ambos os átrios podem se contrair simultaneamente e de uma forma coordenada, que permite o processo de bombeamento de sangue aos ventrículos. Em correlação com suas funções especiais de condução rápida, essas células possuem morfologia do tipo Purkinje. A velocidade de condução então é reduzida durante a propagação através do AV. O tempo de duração da condução de sinal através do AV e dos feixes de penetração do AV é aproximadamente quatro vezes maior que o tempo

despendido para a condução do nó sinoatrial ao AV. Esse atraso na condução serve para o esvaziamento de sangue dos átrios antes de iniciar a contração dos ventrículos. Ele também contribui para o fluxo sanguíneo unidirecional entre os átrios e ventrículos, acima e além da função similar desempenhada pelos AVVs.

Finalmente, o sinal é entregue através do feixe AV, ramificações do feixe e fibras de Purkinje em uma velocidade aproximadamente 150 vezes maior que o nó AV. As ramificações do feixe correm ao longo do subendocárdio do septo intraventricular e das paredes ventriculares livres, dando origem às fibras de Purkinje, que alimentam o miocárdio na direção subendocárdica a epicárdica. Essa organização permite uma contração rápida e sincronizada de ambos os ventrículos e uma ordem que possibilita ao sangue ser "bombeado" do ápice para a base, em direção a ambos os tratos do fluxo de saída.

As miofibras cardíacas possuem uma propriedade única de acoplamento intrínseco do estímulo elétrico com contração mecânica, o que é fundamental para a função cardíaca. A diástole começa imediatamente ao final da contração ventricular, assim que o músculo cardíaco (miocárdio) começa a relaxar. Por um breve momento, o relaxamento leva à queda rápida na pressão ventricular, sem alteração no volume ventricular, assim que as AVVs ainda estão fechadas (relaxamento isovolumétrico). Devido à queda da pressão ventricular, o sangue que preencheu os átrios durante a sístole, juntamente com o sangue que vem do fluxo constante das veias sistêmicas e pulmonares passando pelos átrios, pressiona a AVV a abrir e preenche passivamente os ventrículos (fase de preenchimento rápido). A seguir, devido ao aumento de pressão resultante nos ventrículos, o fluxo de sangue que continua a entrar nos ventrículos através dos átrios encerra-se abruptamente (fase de diástase). A última fase da diástole é a contração ativa dos átrios, que pressiona o sangue nos ventrículos (agora ligeiramente menos passivo) e depois aumenta sua pressão ("expulsão rápida").

Na sístole, o miocárdio se contrai, levando ao rápido aumento da pressão intraventricular. Visto que a válvula aórtica e a pulmonar se fecham durante a diástole, o aumento de pressão repentino leva ao fechamento das AVVs. Nesse breve período, que é denominado *contração isovolumétrica*, a alteração da pressão ventricular não leva a alteração do volume ventricular, na medida em que o sangue ainda não foi ejetado na aorta e nas artérias pulmonares. Quando a pressão nos ventrículos excede a pressão nas grandes artérias, a válvula pulmonar e a válvula aórtica (válvulas semilunares) abrem e segue-se a ejeção do sangue através dos tratos direto e esquerdo (fase de ejeção). Simultaneamente com a fase de ejeção, os átrios relaxam, a pressão atrial cai e o sangue entra nos átrios, se acumulando passivamente dentro deles.

Ocorre um nível adicional de complexidade pela inervação do sistema nervoso autônomo (SNA). Em geral, o SNA influencia os batimentos cardíacos (cronotropia), altera a taxa de condução (dromotropia) e controla a contratilidade (inotropia) do miocárdio e a taxa de relaxamento mecânico (lusitropia). Os terminais nervosos pós-ganglionares parassimpáticos secretam acetilcolina, que afeta os receptores muscarínicos (M2), enquanto os terminais nervosos pós-ganglionares simpáticos secretam norepinefrina, que atua predominantemente nos receptores β_1-adrenérgicos. Este último, quando estimulado por catecolaminas, leva a uma cadeia de eventos intracelulares que aumentam o influxo de cálcio, aumentando a magnitude da repolarização de potássio e cloro, reduzindo o período refratário. Por essa razão, os agonistas adrenérgicos são ditos cronótropos, inótropos, dromótropos e lusitropos positivos, enquanto os agonistas parassimpáticos possuem efeitos opostos. A frequência cardíaca é primariamente regulada por efeitos opostos dos terminais nervosos adrenérgicos e colinérgicos do SNA e, ao mesmo tempo, através da modulação da velocidade de condução do nó AV e feixe AV. Fisiologicamente, a força de contração representa a soma das interações entre a contratilidade miocárdica, que é modulada positivamente pelos terminais nervosos adrenérgicos que atuam nos receptores β_1 sobre as miofibras miocardiais ventriculares (efeito inotrópico positivo) e através do volume de sangue presente nos ventrículos logo antes da contração (pré-carga), assim como através da resistência em frente à qual a contração ocorre atualmente (pós-carga).

Endocárdio e válvulas cardíacas

O endocárdio reveste o miocárdio e contém fibras nervosas de Purkinje, que transmitem um potencial de ação rítmica através do miocárdio, levando à contração. O endocárdio é recoberto pelas células endoteliais, que modulam diversos aspectos da hemostasia normal. Em estados normais, as células endoteliais atuam na prevenção antitrombótica, permitindo o fluxo sanguíneo normal através do coração e vasos sanguíneos. O endocárdio é contínuo com o endotélio dos vasos sanguíneos e linfáticos. O fluxo normal de sangue através do coração depende de válvulas funcionais. Válvulas com funcionamento adequado servem como válvulas de via única, permitindo ao sangue fluir, seja de uma câmara para outra (AVVs) ou saindo do coração, seja para a circulação pulmonar (válvula pulmonar) ou para a circulação sistêmica (válvula aórtica).

Sistemas vasculares sanguíneo e linfático

Os vasos sanguíneos e linfáticos possuem diversas funções importantes. Os vasos sanguíneos regulam a distribuição diferencial do fluxo de sangue aos tecidos. Os vasos sanguíneos sintetizam e secretam substâncias vasoativas, que regulam o tônus vascular, e substâncias antitrombóticas, que mantêm a fluidez do sangue. Os vasos sanguíneos e linfáticos desempenham um papel importante no transporte e controle da inflamação e da trombose. Os vasos sanguíneos e linfáticos constituem também uma via importante para a disseminação de doenças, através do transporte de bactérias e células tumorais para locais distantes.

Portas de entrada

As vias utilizadas para entrada do sistema cardiovascular e dos vasos linfáticos são numerosas, estando listadas no Quadro 10-2. Produtos químicos tóxicos e organismos patogênicos podem adentrar via ingestão, inalação, contato cutâneo, trauma ou injeção iatrogênica e obter acesso ao sistema cardiovascular. Os micro-organismos e toxinas penetram e entram profundamente nos tecidos, derme, lâmina própria, tecido subcutâneo ou submucoso, deflagrando uma reação inflamatória aguda. Os três componentes principais da inflamação aguda podem ser responsáveis pela entrada de toxinas ou organismos no sistema vascular ou linfático. O aumento no calibre vascular aumenta o fluxo sanguíneo, aumentando o número de leitos capilares expostos ao agente. As alterações na microvasculatura que permitem a saída das proteínas plasmáticas e dos leucócitos também aumentam a entrada de um agente. Finalmente, o aumento dos leucócitos também pode resultar em lesão vascular e fagocitose do material. Os organismos que não são diluídos mas são desnaturados por moléculas de lisossomos ou neutrófilos, ou têm os movimentos restritos por aprisionamento em fibrina no local da inflamação, podem obter acesso de entrada nos vasos linfáticos, capilares de paredes delgadas ou vênulas. A entrada nos vasos linfáticos permite aos micro-organismos invasores serem levados pela linfa aos nodos de drenagem regionais e ao sistema linfático, eventualmente ao sistema circulatório através do ducto torácico. Os micro-organismos que então obtêm acesso às veias se difundem pela circulação, podendo se instalar nos pulmões. Em ocorrências de inflamações pulmonares severas que levem à formação de fístulas de AV, os micro-organismos podem obter acesso às veias pulmonares, ser bombeados pelo lado esquerdo do coração e entrar na circulação arterial sistêmica. O sistema circulatório pode distribuir organismos e materiais para outros organismos e tecidos (consulte a Figura Web 10-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult ver também o Cap. 2).

Quadro 10-2 Portas de Entrada para o Sistema Cardiovascular

Pericárdio

Disseminação hematógena

Penetração de corpo estranho pelo retículo (gado)

Extensão direta da pleura ou mediastino

Endocárdio

Disseminação hematógena

Migração parasitária

Cateteres intravenoso e intracardíaco (manutenção por longo prazo)

Dano vascular induzido por uremia e secundário à ulceração do endocárdio (cão, átrio esquerdo)

Miocárdio

Disseminação hematógena

Disseminação embólica de fragmentos de materiais infecciosos de lesões vegetativas de endocardite na árvore arterial coronária

Extensão direta do endocárdio ou pericárdio

Artérias

Disseminação hematógena

Extensão local dos processos inflamatórios purulento e necrótico

Lesão arterial imunomediada

Migração parasitária

Veias

Disseminação hematógena

Extensão local dos processos inflamatórios severos

Injeções intravenosas e cateteres fixos

Migração parasitária

Lesão venosa imunomediada

Vasos linfáticos

Disseminação hematógena

Extensão local dos processos inflamatórios severos

Migração parasitária

Epicárdio e pericárdio

Os agentes virais e bacterianos podem entrar no saco do pericárdio através de dano endotelial nos capilares sobre a superfície visceral (epicárdio) e parietal (pericárdio). As bactérias podem entrar por penetração direta. Nos bovinos, os corpos estranhos saem do retículo, penetrando no diafragma, carregando bactérias patogênicas à cavidade do pericárdio. Pode também ocorrer a entrada direta de infecções bacterianas ou virais na pleura ou no mediastino.

Miocárdio

Os patógenos obtêm entrada no miocárdio através do sistema vascular, a partir da artérias coronárias que fornecem fluxo sanguíneo ao miocárdio. As artérias coronárias se originam nos seios de Valvalva, na origem da aorta, trafegando nos sulcos coronarianos até o ápice do coração, fornecendo sangue cardíaco para ambos os ventrículos. As ramificações das artérias coronárias se bifurcam, enviando artérias menores sobre a superfície do coração, dentro do pericárdio visceral. Essas artérias menores então penetram no miocárdio, tornando-se arteríolas e, finalmente, uma rica rede de capilares que está próxima de cada célula muscular cardíaca. Essa rede rica de capilares fornece uma oportunidade para a bactéria ou vírus obter acesso ao miocárdio, assim entrando no sistema circulatório. Como resultado, infecções bacterianas e virais diversas podem resultar em miocardite. Bactérias presas em fibrina e resíduos inflamatórios soltos de válvulas afetadas (por endocardite valvular bacteriana) podem se soltar, alojando-se em artérias coronárias. Essa embolia séptica danifica as células endoteliais, iniciando inflamação aguda que resulta em miocardite. Toxinas e subprodutos tóxicos podem danificar diretamente células endoteliais ou se difundir através do endotélio, afetando fibras miocárdicas. Além disso, o miocárdio é suscetível à extensão direta de patógenos localizados dentro do endocárdio ou pericárdio.

Endocárdio e válvulas cardíacas

O endocárdio e as válvulas cardíacas estão em contato direto com qualquer patógeno que entre no sistema circulatório, incluindo parasitas, patógenos bacterianos e virais e toxinas. O endocárdio, particularmente o endocárdio atrial esquerdo, é particularmente suscetível a toxinas resultantes de insuficiência renal em cães.

Sistemas vasculares sanguíneo e linfático

O sistema circulatório é intrinsecamente suscetível a organismos microbianos e toxinas, devido ao seu papel primário de fornecer oxigênio e nutrientes, bem como o de remoção de resíduos de tecidos. Disseminação hematógena ou linfoide de patógenos microbianos e toxinas expõe a vasculatura diretamente a esses riscos. A migração de parasitas e a extensão local de um processo inflamatório podem resultar diretamente na entrada deles no sistema circulatório ou no linfático, danificando diretamente esses tecidos.

Mecanismos de defesa

Os mecanismos de defesa utilizados pelo sistema cardiovascular e pelos vasos linfáticos estão listados na Quadro 10-3. Essas estruturas são, felizmente, preenchidas em sua superfície luminal pela maioria dos componentes da imunidade inata e humoral. Uma revisão dos da inflamação (Cap. 3) e dos distúrbios circulatórios (Cap. 2) é inestimável na compreensão dos mecanismos de defesa dos sistemas cardiovascular e linfático. O fluxo constante de sangue e de linfa através do sistema circulatório intacto e do linfático, respectivamente, fornece à superfície do endotélio das câmaras e vasos exposição constante aos nutrientes, proteínas plasmáticas, como as imunoglobulinas, mediadores químicos pré-formados e leucócitos em circulação.

Quadro 10-3 Mecanismos de Defesa

Fluxo sanguíneo constante

Endocárdio, componentes vasculares sanguíneos e linfáticos
Sistemas de barreiras facilitados pelo endotélio (ver os Caps. 2 e 14)

Respostas inatas

Inflamação
Complemento
Mediadores químicos da inflamação

Fagocitose

Sistema monócito-macrófago
Macrófagos intravasculares
Sistema imune adquirido

Respostas humorais

Respostas mediadas por células

Respostas às lesões

As respostas comuns do sistema cardiovascular e dos vasos linfáticos às lesões estão listadas na Quadro 10-4. As características-chave dessas respostas são resumidas posteriormente. As doenças específicas resultantes dessas respostas são discutidas em mais detalhes nas seções que cobrem doenças que ocorrem em todas as espécies de animais domésticos ou que são exclusivas de uma só.

Quadro 10-4 Resposta às Lesões

Distúrbios circulatórios

Hemorragia
Efusões
Trombose e embolia

Distúrbios de crescimento

Atrofia (dilatação)
Hipertrofia
Agenesia (aplasia), hipoplasia, displasia (disgenesia)
Erros de desenvolvimento: anomalias congênitas
Neoplasia (transformação neoplásica)

Degeneração e morte celular

Disfunção celular e metabólica
Necrose oncótica
Apoptose

Inflamação

Pericárdio e epicárdio

Distúrbios Circulatórios

Hemorragia

Hemorragia envolvendo o pericárdio e o epicárdio (Fig. 10-9; consulte a Figura Web 10-7 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult) resulta de estiramento, desgaste, laceração ou esmagamento de vasos sanguíneos nessas estruturas, podendo ser causada por feridas de penetração (objetos estranhos, balas, facas), lacerações de ossos fraturados, forças de atrito que estirem e mesmo rasguem os vasos nos tecidos (trauma por contusão) e danos ou ruptura tecidual, resultando em perda da integridade causada pelas propriedades invasivas e destrutivas de neoplasmas, tais como hemangiossarcomas (Cap. 2).

Fig. 10-9 Hemorragia epicárdica, petéquias e esquimose, endotoxemia, coração, vaca.

Note a hemorragia epicárdica e subepicárdica de gordura no sulco coronário (um lugar comum). Petéquias e esquimoses são normalmente atribuídas a septicemia severa, endotoxemia, anóxia ou eletrocussão. Nesse caso, a hemorragia resultou de um dano no endotélio causado por endotoxina (componente da parede celular de uma bactéria Gram-negativa). Os pontos hemorrágicos menores (1-2 mm) são petéquias. Os maiores (3-5 mm) são esquimoses.

(Cortesia de Dr. M.D. MacGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Efusões

Ver discussões sobre os mecanismos de formação do edema e a Fig. 2-6 no Capítulo 2 sobre a formação de transudatos e exsudatos e a Fig. 3-3 no Capítulo 3.

Hemopericárdio

O hemopericárdio consiste em um acúmulo de sangue puro no saco do pericárdio (Figs. 10-10 e 10-11; ver também a seção Distúrbios em Animais Domésticos). Em geral, a morte ocorre de forma súbita, devido ao tamponamento cardíaco, uma condição que leva à compressão do coração pelo acúmulo de sangue ou líquido no saco pericárdico, levando à redução do débito cardíaco e perfusão deficiente dos leitos vasculares em vários sistemas. Como exemplos, o hemopericárdio pode ser causado por traumas de contusões (impacto com um automóvel) ou da ruptura da parede do átrio direito após a invasão por hemangiossarcoma.

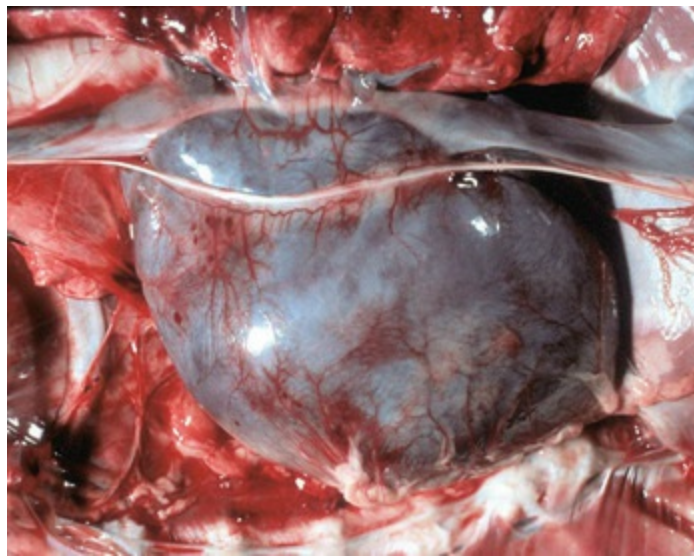



Fig. 10-10 Hemopericárdio (tamponamento cardíaco), hemangiossarcoma no átrio direito, coração, cão.

O pericárdio encontra-se distendido, de coloração azul-escura, por conter sangue total devido à ruptura de um hemangiossarcoma atrial. O hemopericárdio pode causar a morte, se for repentino e apresentar volume suficiente para comprimir o coração, e, consequentemente, reduzir o débito cardíaco, uma condição conhecida como tamponamento cardíaco. Em exames clínicos, os sons cardíacos estão abafados.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

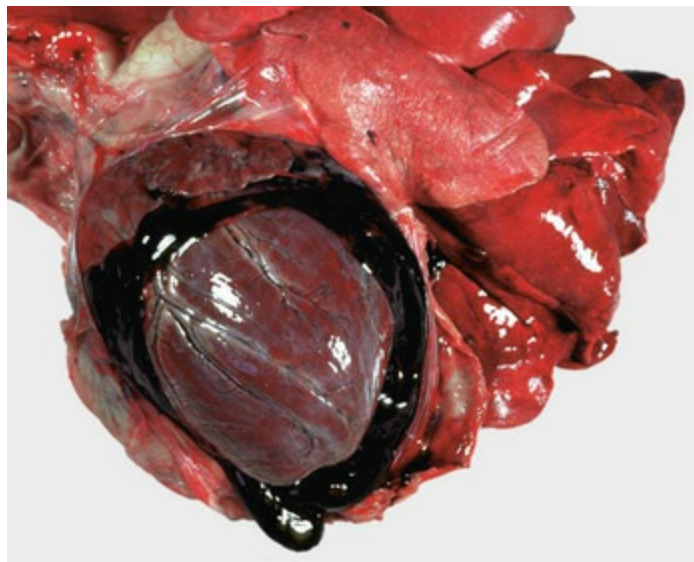



Fig. 10-11 Hemopericárdio, coração, cão.

O saco pericárdico encontra-se preenchido por sangue coagulado. A hemorragia em uma cavidade corporal resulta na combinação do sangue coagulado com aquele não coagulado na cavidade.

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Hidropericárdio

O hidropericárdio é o acúmulo de líquido seroso ralo, límpido a amarelado (ou seja, transudato) no saco pericárdico (Fig. 10-12; consulte a Figura Web 10-8 no site

VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; ver também a seção Distúrbios em Animais Domésticos). Como exemplos, o hidropericárdio pode ocorrer em animais com (1) hipoproteinemia (pressão osmótica de coloide reduzida), causada por doença no fígado ou nefropatia/enteropatia com perda de proteína, (2) insuficiência cardíaca (pressão hidrostática aumentada), na qual ocorre retorno venoso deficiente ao coração e (3) lesão vascular, em que o dano à função de barreira da parede vascular pode resultar em vazamento de pequenas quantidades de proteínas plasmáticas. Neste último exemplo, pode haver poucas bandas de fibrina, e o fluido pode coagular após a exposição ao ar. As superfícies pericárdicas apresentam-se lisas e brilhantes nos casos agudos, mas nos casos crônicos o epicárdio torna-se opaco devido a um leve espessamento fibroso, podendo apresentar-se rugoso e granular quando houver proliferação vilosa do tecido fibroso, especialmente sobre os átrios. Os mecanismos envolvidos nessas trocas de fluidos são discutidos nos Capítulos 2 e 3.

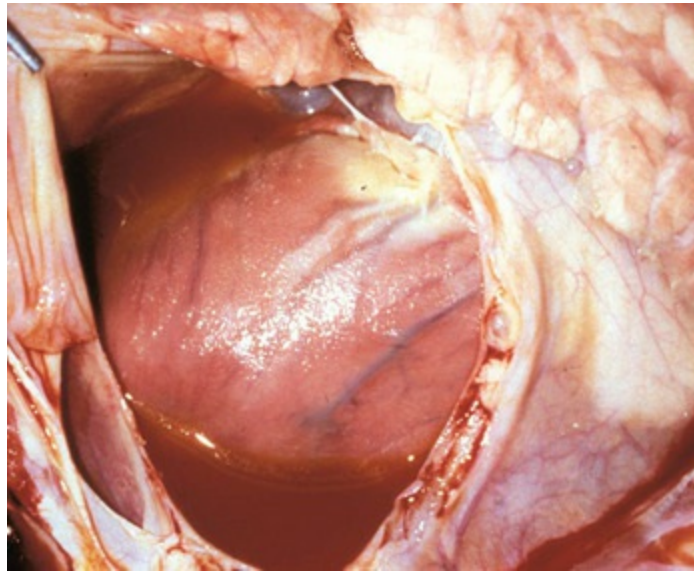



Fig. 10-12 Hidropericárdio, saco pericárdico, suíno.

O saco pericárdico, de parede fina dilatada, contém líquido seroso acumulado, devido a alterações na pressão hidrostática, entre a cavidade pericárdica, o sistema circulatório e o sistema linfático.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Distúrbios de Crescimento

Atrofia Serosa

A atrofia serosa da gordura é facilmente identificada pela aparência gelatinosa acinzentada dos depósitos gordurosos epicárdicos (Fig. 10-13). Os animais hígidos normalmente apresentam abundância de depósitos gordurosos epicárdicos, brancos ou amarelados, especialmente ao longo da junção atrioventricular. Microscopicamente, os adipócitos encontram-se atrofiados e há edema presente no

interstício. A atrofia serosa da gordura do epicárdio ocorre rapidamente durante anorexia, inanição ou caquexia, pelo fato de a gordura ser catabolisada para manter o equilíbrio energético.

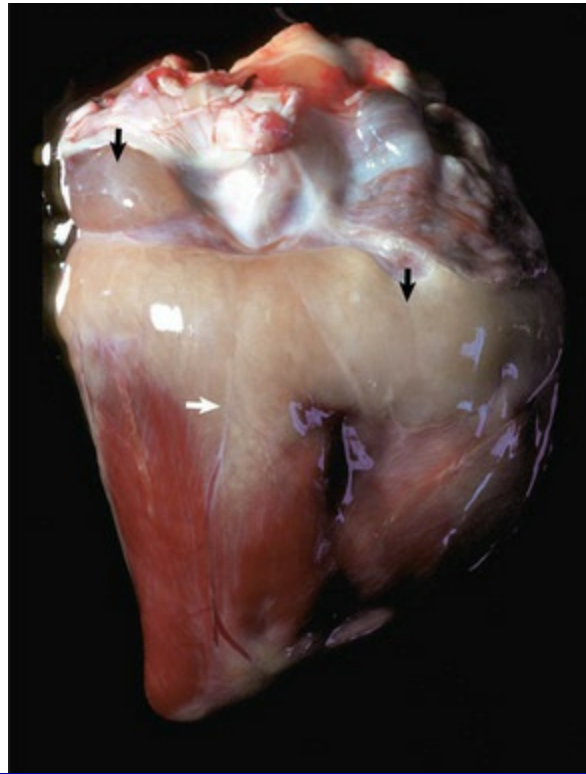



Fig. 10-13 Atrofia serosa da gordura, coração, epicárdio, vaca.
Os depósitos gordurosos epicárdicos são acinzentados e gelatinosos (*setas*), indicando que a gordura foi catabolizada, por exemplo, como ocorre nos estágios iniciais da inanição.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Dilatação Pericárdica

O pericárdio responde ao fluido em excesso no espaço pericárdico com dilatação. Contudo, essa consequência exige tempo adequado para permitir ajustes em seu tamanho. No hemopericárdio, o sangue rapidamente preenche a cavidade pericárdica, sendo que, em geral, a morte ocorre de modo súbito, devido ao tamponamento cardíaco, uma condição que leva à compressão do coração pelo acúmulo de sangue ou líquido no saco pericárdico, levando à redução do débito cardíaco. O hidropericárdio é o acúmulo de líquido seroso ralo, límpido a amarelado (ou seja, transudato) no saco pericárdico (Fig. 10-12; consulte também a Figura Web 10-8 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Nos casos associados a lesão vascular, há presença de alguns cordões de fibrina e o líquido pode coagular após a exposição ao ar.

Degeneração e Morte Celular

Calcificação do Epicárdio

A calcificação do epicárdio é uma característica de calcinose hereditária em ratos e de cardiomiopatia em *hamsters* (consulte a Figura Web 10-9 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A mineralização do miocárdio (discutida posteriormente) pode ser visível na superfície epicárdica em casos de deficiência de selênio e vitamina E em ovinos e bovinos, na toxicidade por vitamina D em diversas espécies, intoxicação por plantas calcinogênicas em bovinos ("doença caquetizante de Manchester") e calcificação miocárdica espontânea em ratos e cobaios idosos.

Gota

A gota visceral não foi relatada em animais domésticos, mas ocorre em pássaros e répteis (consulte a Figura Web 10-10 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; ver o Cap. 1).

Inflamação

Pericardite

A inflamação do pericárdio é observada com frequência em septicemias bacterianas, resultando tipicamente em pericardite fibrinosa. Macroscopicamente, as superfícies pericárdicas visceral e parietal estão revestidas por quantidades variáveis de depósitos amarelados de fibrina, o que pode resultar na aderência entre as camadas parietal e visceral. Quando o saco pericárdico é aberto, essas aderências são rompidas (lesão conhecida como coração em "pão com manteiga") (Fig. 10-14). Microscopicamente, uma camada eosinofílica de fibrina, com neutrófilos mesclados, reveste um pericárdio congestionado (Fig. 10-15).

Fig. 10-14 Pericardite fibrosa, coração, epicárdio, equino.

O epicárdio está coberto, dorsalmente, por uma camada de fibrina espessa e amarelada (*setas*) e, ventralmente, por tecido de granulação (*superfície granular fina*), indicando a cronicidade do processo inflamatório. O pericárdio parietal adjacente (não demonstrado) também estava coberto por fibrina. Essa lesão ocorre, comumente, em equinos com septicemia por *Streptococcus equi* ssp. *zooepidemicus*, que causa vasculite.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

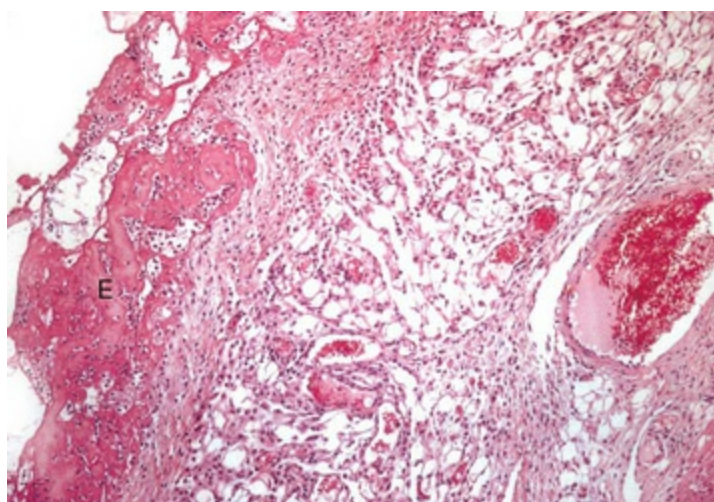



Fig. 10-15 Pericardite fibrinosa, coração, epicárdio, suíno.

Observe os depósitos eosinofílicos de fibrina (*E*) (*esquerda*) na superfície epicárdica. Essa lesão ocorre, comumente, com septicemias por bactérias que causam a vasculite. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

As decorrências da pericardite fibrinosa variam. A morte precoce é frequente,

pois muitas dessas lesões resultam da infecção por bactérias altamente virulentas e da septicemia concomitante. Quando a sobrevida é prolongada, formam-se adesões fibrosas entre as superfícies do pericárdio após a organização fibrosa do exsudato.

A pericardite purulenta é observada principalmente nos bovinos, como complicação da reticuloperitonite traumática ("doença das ferragens"). Corpos estranhos, como pregos ou pedaços de fio, que se acumulam no retículo, ocasionalmente penetram na parede reticular e no diafragma, e atingem o saco pericárdico adjacente, causando a infecção. Alguns bovinos afetados sobrevivem por períodos que variam de semanas a meses, até a morte, causada por insuficiência cardíaca congestiva ou septicemia. Macroscopicamente, as superfícies pericárdicas encontram-se notavelmente espessadas por massas brancas de tecido conjuntivo fibroso, frequentemente rugosas, com aparência felpuda, circundando um acúmulo de exsudato purulento, branco a acinzentado, espesso, com odor fétido (Fig. 10-16).

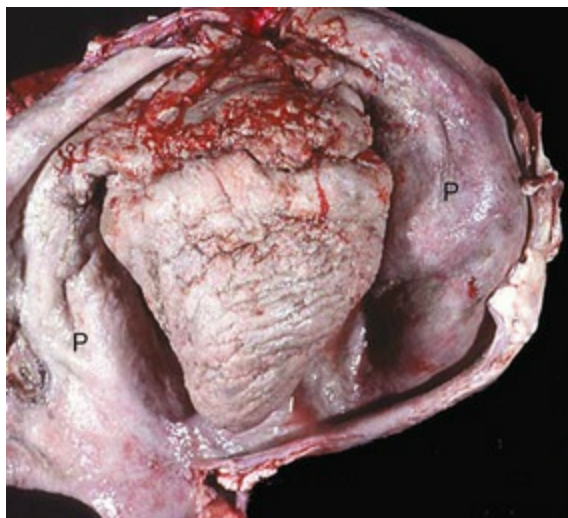



Fig. 10-16 Pericardite purulenta crônica (ativa), reticuloperitonite traumática ("doença das ferragens"), coração, saco pericárdico (aberto), vaca.

O pericárdio exposto e as superfícies epicárdica e parietal se apresentam consideravelmente espessados por tecido conjuntivo fibroso e cobertos por exsudato fibrinopurulento. Em exames clínicos, os sons cardíacos estão abafados. *P,* pericárdio parietal refletido.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

A pericardite constritiva é uma lesão inflamatória crônica do pericárdio, acompanhada por extensa proliferação fibrosa e eventual formação de aderências fibrosas entre as superfícies do pericárdio visceral e parietal. A condição é observada em alguns casos de pericardite purulenta em bovinos e suínos com pericardite fibrinosa crônica. Diversas lesões obliteram o saco pericárdico e comprimem o coração com tecido fibroso, podendo interferir no preenchimento cardíaco e, consequentemente, no débito cardíaco. A hipertrofia compensatória do miocárdio

pode resultar na diminuição do volume das câmaras ventriculares, contribuindo para o eventual desenvolvimento da insuficiência cardíaca congestiva.

Miocárdio

O envolvimento de áreas específicas do coração com doenças miocárdicas importantes é ilustrado na Figura 10-17.

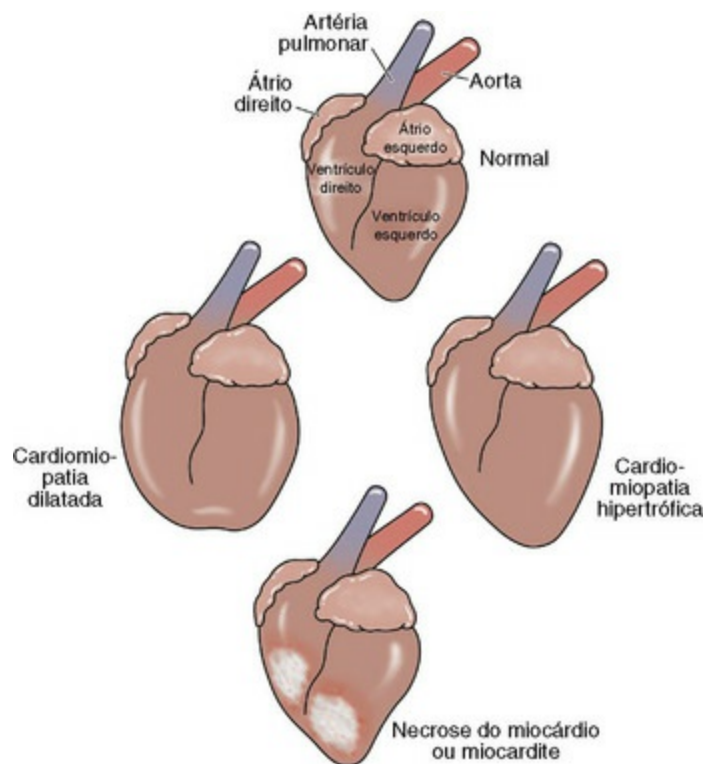



Fig. 10-17 Diagrama esquemático das principais doenças do miocárdio.

(Redesenhada com a permissão de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Distúrbios Circulatórios

Hemorragia: Trauma (Lesão Física)

Ver a discussão sobre hemorragia na seção Pericárdio e Epicárdio, Distúrbios Circulatórios, e discussões sobre hemorragia no Capítulo 2.

Distúrbios de Crescimento

Ver a discussão sobre hipertrofia no Capítulo 1.

Hipertrofia

A hipertrofia do miocárdio representa um aumento na massa muscular, resultante do aumento no tamanho das células musculares cardíacas (Fig. 10-18; Fig. 10-6, *B*). Em

geral, a hipertrofia é secundária, sendo uma resposta compensatória à carga de trabalho excessiva; normalmente, é reversível, se a causa for eliminada. No entanto, também ocorre a hipertrofia primária, como em cães e gatos com cardiomiopatia hipertrófica idiopática (ver discussão posterior), a qual não é reversível. Reconhecem-se duas formas anatômicas de hipertrofia. A hipertrofia excêntrica resulta em coração com as câmaras ventriculares aumentadas e paredes de espessura normal a levemente reduzida; é produzida pelas lesões que causam sobrecarga de volume, como as insuficiências valvulares e os defeitos septais. Na hipertrofia concêntrica, o coração é caracterizado por câmaras ventriculares pequenas, com paredes espessas; ela resulta das lesões que geram sobrecarga de pressão, como a estenose valvular, a hipertensão sistêmica e a doença pulmonar. Alguns felinos com hipertireoidismo apresentam hipertrofia cardíaca mediada pelo aumento da produção de proteínas contráteis miocárdicas, sob a influência de maior concentração de hormônios tireoidianos circulantes (Fig. 10-19). A hipertrofia é reversível mediante o retorno ao eutireoidismo.

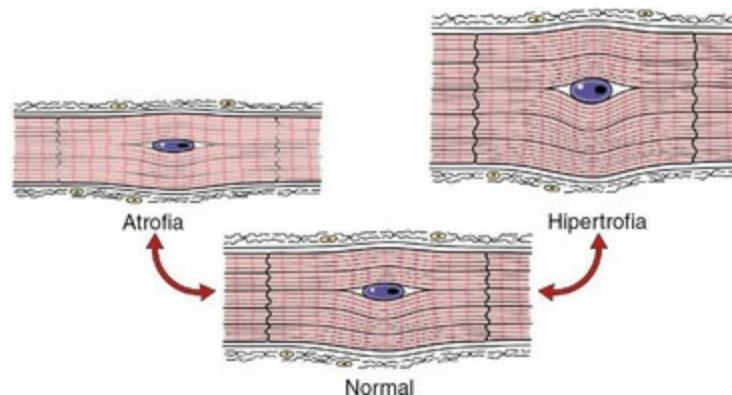



Fig. 10-18 Diagrama esquemático das células musculares cardíacas. Distúrbios do crescimento: atrofia e hipertrofia.

(Redesenhada com a permissão de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

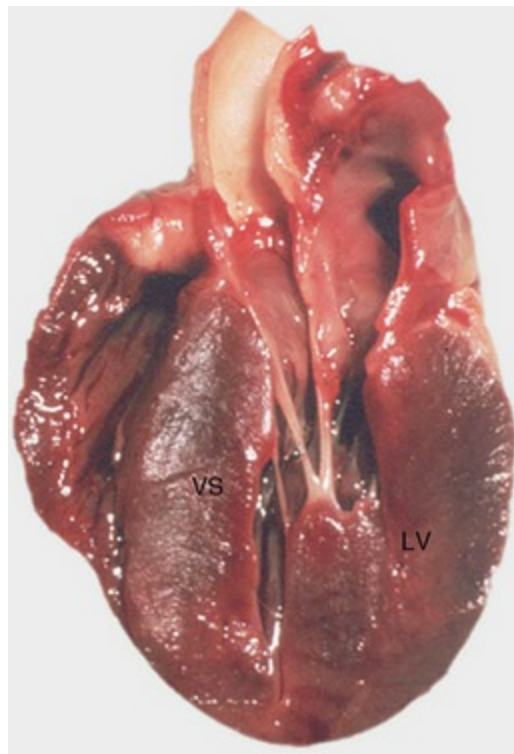



Fig. 10-19 Hipertrofia ventricular esquerda, hipertiroidismo, coração, dividido ao meio, gato. Observe o espessamento proeminente da parede livre do ventrículo esquerdo (*LV*). O septo ventricular (*VS*) também se apresenta espessado.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Estágios da Hipertrofia do Miocárdio

São reconhecíveis três estágios de hipertrofia do miocárdio: (1) início; (2) hiperfunção estável; e (3) deterioração da função, associada à degeneração dos miócitos hipertrofiados. Microscopicamente, na hipertrofia do miocárdio, os miócitos estão aumentados e apresentam núcleos grandes (Fig. 10-20).

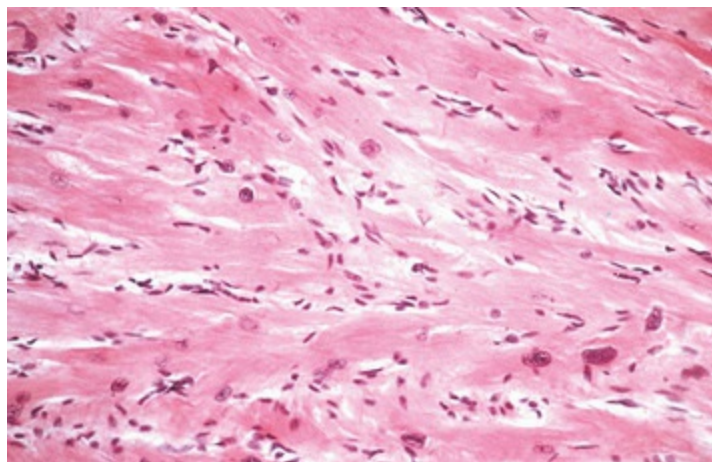



Fig. 10-20 Cardiomiopatia hipertrófica, hipertrofia de miócito, coração, miocárdio, gato. Os miócitos cardíacos estão hipertrofiados, existindo aumento numérico de fibroblastos intersticiais. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Hipertrofia do Ventrículo Direito

A hipertrofia do ventrículo direito é estrutural ou funcionalmente causada por estenose pulmonar ou hipertensão pulmonar, respectivamente. As doenças relacionadas à primeira causa incluem estenose pulmonar congênita em cães (Fig. 10-59); as relacionadas à segunda incluem dirofilariose em cães e gatos (Fig. 10-21), “doença do peito” (doença de altitude) nos bovinos (Fig. 10-8) e enfisema alveolar crônico (“asma dos cavalos”) em equinos (Fig. 9-53). A dirofilariose (doença causada pelo verme do coração) pode ocorrer em 35%-45% dos cães e em 2% dos gatos nas áreas de altas taxas de infecção, como até 241 quilômetros das costas atlântica e do Golfo, desde o Texas até Nova Jersey, e ao longo do rio Mississipi e seus principais afluentes. A extensão das alterações cardíacas está relacionada ao número de parasitas adultos presentes. Inicialmente, os parasitas se acumulam nas artérias pulmonares (Figs. 10-21 e 10-90) e, conforme o número aumenta, passam a ser encontrados no ventrículo direito, no átrio direito e, finalmente, podem ocupar as veias cavas. A hipertensão pulmonar resulta do bloqueio vascular e das lesões nos vasos pulmonares, produzidos pelos parasitas, sendo seguida pela hipertrofia do ventrículo direito. Eventualmente, pode se desenvolver insuficiência cardíaca do lado direito. Os cães com cargas maciças de parasitas adultos podem apresentar colapso agudo, causado pela síndrome da veia cava, caracterizada por choque, hemólise intravascular e falência hepática e renal. Na “doença do peito”, os bovinos mantidos sob condições de hipóxia que existem em altitudes superiores a 2.134 metros acima do nível do mar, desenvolvem hipertensão pulmonar e, subsequentemente, insuficiência cardíaca do lado direito, com edema subcutâneo, congestão hepática passiva crônica (fígado em noz-moscada) e hipertrofia do ventrículo direito. A exposição a determinadas plantas tóxicas (*Oxytropis* spp. e *Astragalus* spp.) aumenta a gravidade da doença.

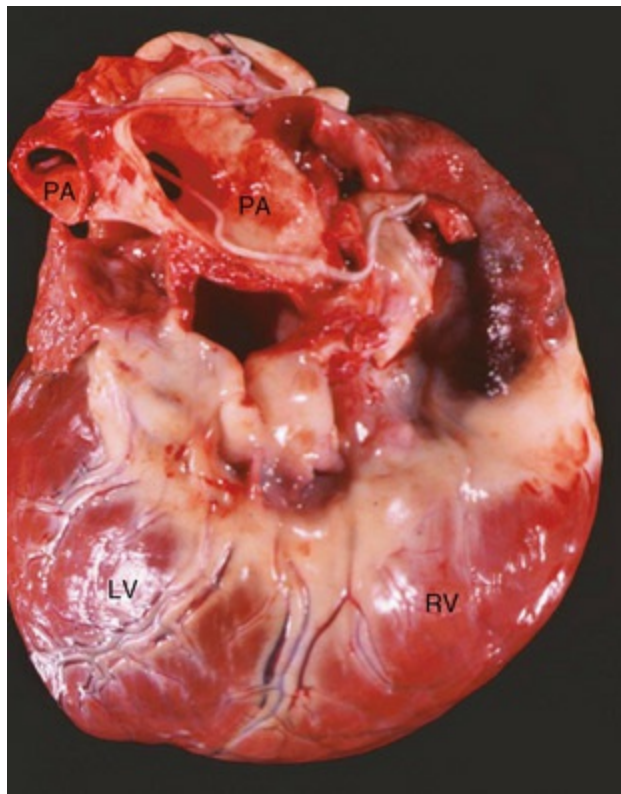



Fig. 10-21 Dirofilaríase, coração, cão.

Observe a hipertrofia do ventrículo direito (*RV*) e indivíduos adultos de *Dirofilaria immitis* na artéria pulmonar e em suas ramificações (*PA*). *LV,* ventrículo esquerdo.

(Cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo

A hipertrofia do ventrículo esquerdo ocorre em cães com estenose subaórtica congênita, em felinos com hipertireoidismo e em cães e gatos com hipertensão sistêmica. A hipertensão sistêmica tende a ser associada ao hipertireoidismo e à insuficiência renal crônica em felinos e à insuficiência renal crônica e ao hiperadrenocorticismo e feocromocitomas em cães. Os animais afetados podem apresentar lesões oculares secundárias à lesão dos vasos retinianos.

Hipertrofia Biventricular

A hipertrofia biventricular pode ocorrer na cardiomiopatia hipertrófica e em várias anomalias cardíacas congênitas. A hipertrofia excêntrica desenvolve-se nos estágios tardios das doenças que, inicialmente, causam hipertrofia concêntrica, conforme a dilatação cardíaca se sobrepõe.

A aparência da hipertrofia e da dilatação cardíacas está resumida na Figura 10-22.

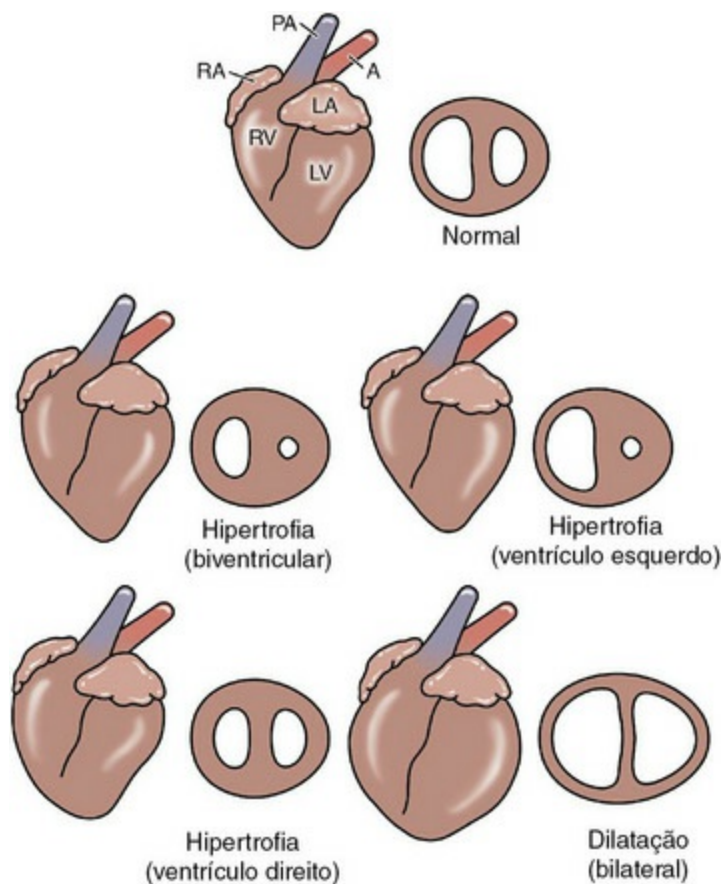



Fig. 10-22 Diagrama esquemático dos tipos de hipertrofia e dilatação do miocárdio. Vista lateral esquerda e seção transversal mesoventricular (*não representados na mesma escala*). *A,* aorta; *LA,* átrio esquerdo; *LV,* ventrículo esquerdo; *PA,* artéria pulmonar; *RA,* átrio direito; *RV,* ventrículo direito.

(Redesenhada com a permissão de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Atrofia Fisiológica

A atrofia fisiológica do músculo cardíaco pode ocorrer em animais confinados, ocorrendo também como resultado da descompensação de miócitos cardíacos em insuficiência cardíaca congestiva crônica (Fig. 10-6, *A)*. Inicialmente, esses miócitos respondem através de hipertrofia com força de contração aumentada conforme o fenômeno de Frank-Starling. Contudo, o estiramento além de determinados limites reduz a força de contração, eventualmente levando à perda de proteínas contráteis dentro dessas células, resultando em atrofia do miocárdio afetado (Fig. 10-18).

Transformação Neoplástica

Rabdomiomas e rabdomiossarcomas são tumores primários que se originam no miocárdio em animais domésticos (Cap. 6). Fibrossarcomas são de ocorrência rara. Numerosos tipos de tumores secundários, tais como linfossarcomas, fazem metástases no miocárdio, sendo discutidos neste capítulo e em outros capítulos deste livro. Os hemangiossarcomas são tumores de vasos sanguíneos do miocárdio do átrio direito,

sendo discutidos posteriormente.

Degeneração e Morte Celular

A avaliação histopatológica de fragmentos do miocárdio é substancialmente limitada no que diz respeito a diagnósticos específicos, e um diagnóstico etiológico raramente pode ser alcançado a partir das alterações morfológicas. Essa inadequação ocorre porque o espectro das reações patológicas é limitado e devido ao fato de que vários agentes nocivos ao coração produzem lesões similares. A necrose miocárdica pode ser confundida com inflamação miocárdica com necrose secundária, pois ambas as lesões apresentam infiltrado leucocitário significativo. Alguns animais que morrem agudamente de insuficiência cardíaca não apresentam alterações microscópicas detectáveis, e presume-se que eles tenham apresentado um episódio arrítmico resultando em síncope. Os corações com lesão miocárdica prolongada apresentam focos de fibrose, independentemente da causa da perda de miócitos. A correlação entre a gravidade de uma doença clínica cardíaca e o grau de lesão do miocárdio pode ser deficiente: uma lesão pequena em um local crítico, como uma parte do sistema de condução, pode ser fatal, enquanto uma ampla lesão do miocárdio, como uma miocardite, pode ser assintomática (Fig. 10-23; ver o Cap. 1).

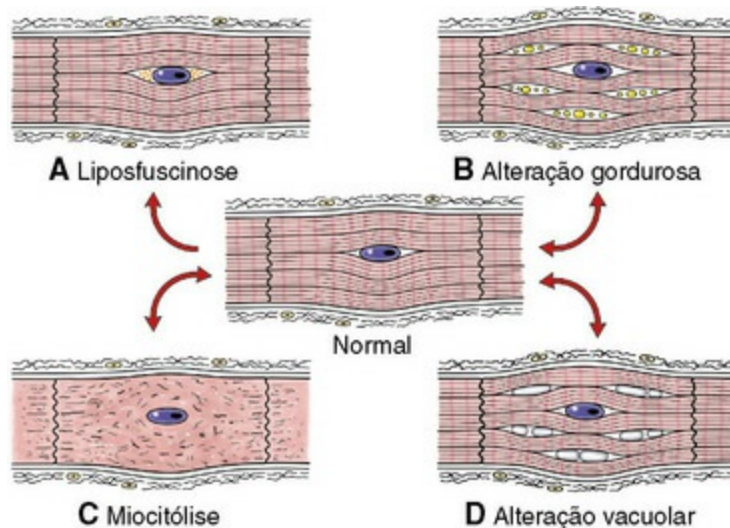



Fig. 10-23 Diagrama esquemático de várias lesões subletais das células musculares cardíacas. **A,** Liposfuscinose. **B,** Alteração gordurosa. **C,** Miocitólise. **D,** Alteração vacuolar.

(Redesenhada com a permissão de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

As fibras musculares cardíacas podem responder a toxinas de uma ampla variedade de formas — apoptose, lise miofibrilar e necrose de coagulação são apenas alguns dos mecanismos que podem resultar de exposição tóxica. Uma longa lista de toxinas (inclusa no Quadro 10-5) é responsável por causar lesões miocárdicas; alguns

dos exemplos atuais observados com maior frequência são a toxicidade por ionóforos em equinos e ruminantes, a deficiência de vitamina E e selênio em animais jovens de todas as espécies, a "síndrome coração-cérebro" dos cães (Fig. 10-83), a toxicidade por antraciclinas em cães e a toxicose por gossipol em suínos. Em diversas regiões do mundo, inúmeras mortes de ruminantes têm resultado do consumo de plantas tóxicas, como a *Acacia georginae* e *Dichapetalum cymosum*.

Quadro 10-5 Causas da Necrose do Miocárdio nos Animais

Deficiências nutricionais

Selênio-vitamina E, potássio, cobre, tiamina, magnésio

Toxicidades

Cobalto, catecolaminas, anti-hipertensivos vasodilatadores, metilxantinas (teobromina, teofilina, cafeína), ionóforos (monensina, lasalocida, salinomicina, maduramicina, narasina), vitamina D e plantas calcinogênicas (*Cestrum diurnum*, *Trisetum flavescens*, *Solanum malacoxylon*, *Solanum torvum*), outras plantas tóxicas (*Acacia georginae*, *Gastrolobium* spp., *Oxylobium* spp., *Dichapetalum cymosum*, *Persea americana*, *Cassia occidentalis*, *Cassia obtusifolia*, *Karwinskia humboldtiana*, *Ateleia glazioviana*, *Eupatorium rugosum*, *Adonis aestivalis*, *Pachystigma pygmaeum*, *Fadogia homblei*, *Pavetta harborii*), besouros do tipo "burrinho" (*Epicauta*), óleo de canola com alto teor de ácido erúcico, óleos vegetais bromados, gossipol, micotoxina T-2, uremia

Lesões físicas e choque

Lesões e trauma do sistema nervoso central ("síndrome coração-cérebro"), dilatação e vólvulo gástricos, estresse, exercício físico excessivo, desfibrilação elétrica, choque hemorrágico

Nos últimos anos, a cardiotoxicidade emergiu como entidade clínica significativa na medicina veterinária, com o uso crescente de drogas antineoplásicas na prática de pequenos animais e o uso disseminado dos promotores de crescimento em ruminantes (Fig. 10-69). Os mecanismos da cardiotoxicidade incluem (1) a ação farmacológica excessiva das drogas que atuam nos tecidos cardiovasculares; (2) a exposição a substâncias que deprimem a função do miocárdio; (3) a lesão direta das células musculares cardíacas por agentes químicos; e (4) as reações de hipersensibilidade.

Necrose Oncótica

Em geral, a necrose das células musculares cardíacas é seguida por uma invasão leucocitária e pela fagocitose dos resíduos sarcoplasmáticos. (Fig. 10-24; ver também as Figs. 15-15 e 15-16). O resultado final consiste na persistência de "tubos"

colapsados sarcolemais de lâmina basal, circundados por um estroma intersticial condensado e vasos. As lesões com desorganização severa do miocárdio apresentam alterações residuais, como proliferação fibroblástica e deposição de colágeno, que levam à formação do tecido cicatricial. Em geral, as células musculares cardíacas não se regeneram, exceto em animais menos evoluídos, como os anfíbios e peixes, e em determinadas linhagens de camundongos isogênicos. A contração contínua das células musculares cardíacas intactas impede os mecanismos de regeneração. Além disso, no coração de animais neonatos e, com maior frequência, no coração de aves, relatou-se a regeneração de miócitos em pequena proporção. Estudos recentes indicam que existem células-tronco no coração de animais e humanos adultos e que, com a lesão do miocárdio, essas células podem se diferenciar em células musculares cardíacas. Entretanto, a magnitude de regeneração miocárdica é, provavelmente, mínima. A hiperplasia dos miócitos constitui um componente normal do crescimento cardíaco nos primeiros meses de vida. Posteriormente, a proliferação é encerrada. O crescimento normal, então, é resultante da hipertrofia dos miócitos até que o tamanho celular normal para a espécie seja atingido.

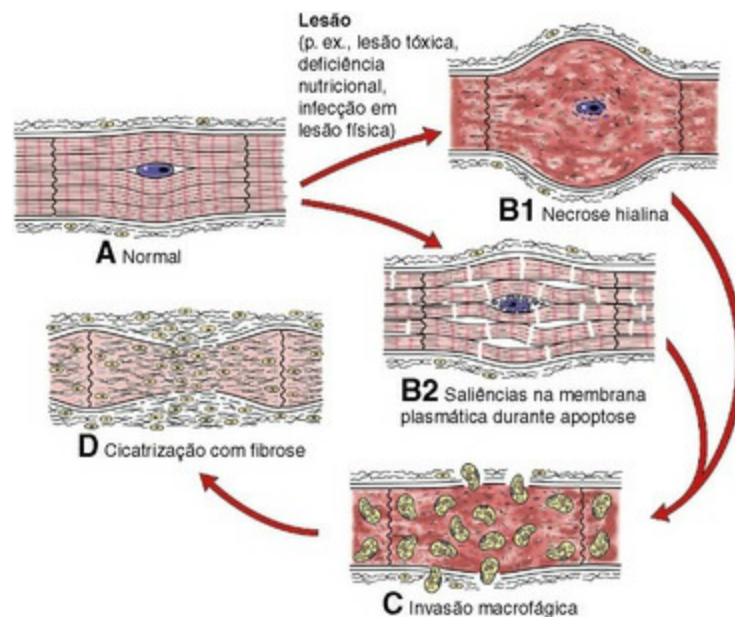



Fig. 10-24 Diagrama esquemático dos eventos sequenciais da necrose miocárdica.

A, Várias lesões levam à (**B1**) necrose hialina ou (**B2**) apoptose do miócito. **C,** Cicatrização com a fagocitose dos resíduos celulares pelos macrófagos e (**D**) cicatrização subsequente com fibrose, em vez de por regeneração.

(Redesenhada com a permissão de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Apoptose

A apoptose (morte celular programada dos miócitos cardíacos) é cada vez mais reconhecida por seu papel no desenvolvimento de diversas lesões miocárdicas e

doenças cardíacas (Cap. 1). Essas condições incluem desenvolvimento cardíaco, lesões isquêmicas, diversos tipos de insuficiência cardíaca induzidos experimentalmente (isquemia e reperfusão, hipóxia, hipertrofia por sobrecarga de pressão) e cardiotoxicidade. Em alguns sistemas celulares, a apoptose pode ser desencadeada pela presença de quantidade excessiva de radicais livres de oxigênio. Células morrendo por apoptose encolhem e formam corpos apoptóticos. Ao contrário da morte celular por necrose, a apoptose não é acompanhada por reação inflamatória nem fibrose.

Infiltração Gordurosa

A infiltração gordurosa é a presença de número aumentado de adipócitos interpostos entre as fibras miocárdicas. A lesão é associada à obesidade e à idade, apresentando-se como depósitos epicárdicos e miocárdicos abundantes de tecido adiposo. Macroscopicamente, o miocárdio possui camadas irregulares de tecido adiposo infiltradas no miocárdio normal. Os átrios e o ventrículo direito são mais frequentemente afetados.

Degeneração Gordurosa

A degeneração ou alteração gordurosa (esteatose cardíaca) é o acúmulo de gotículas lipídicas abundantes na sarcoplasma dos miócitos. Microscopicamente, os miócitos afetados apresentam inúmeras gotículas esféricas, de tamanhos variados, que se assemelham a vacúolos vazios em secções de parafina, mas cujos lipídios são corados positivamente com colorações lipossolúveis em secções por congelamento. Essa lesão ocorre nos distúrbios sistêmicos, como anemia grave, toxemia e deficiência de cobre, mas é observada com frequência muito menor no coração do que no fígado e nos rins (Cap. 1).

Degeneração Hidrópica

A degeneração hidrópica, uma alteração microscópica característica das células musculares cardíacas, está associada à administração crônica das antraciclinas, um grupo de drogas antineoplásicas. Como resultado, pode haver congestão passiva crônica, com ascite e dilatação cardíaca (consulte as Figuras Web 10-11 e 10-12 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; Figs. 10-6, *A*, e 10-7). As fibras afetadas apresentam vacuolização extensa do sarcoplasma, que é iniciada pela distensão de elementos do retículo sarcoplasmático, e eventualmente culmina na lise das fibras contráteis (consulte as Figuras Web 10-13 e 10-14 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

A degeneração hidrópica das células musculares cardíacas pode também resultar

de lesões mitocondriais induzidas por drogas. Drogas antirretrovirais, como inibidores de transcriptase reversa de nucleosídeo (zidovudina ou AZT), estão ligadas a essa lesão distinta. Células musculares cardíacas esparsas aparecem intumescidas com sarcoplasma pálido ao microscópio comum. O microscópio eletrônico revela intumescência mitocondrial extensa e ruptura de cristas com subsequente formação de imagens de mielina resultantes dos resíduos membranosos das mitocôndrias danificadas.

Degeneração Miofibrilar

A degeneração miofibrilar (miocitólise) representa uma lesão subletal característica das células musculares cardíacas. As fibras afetadas apresentam sarcoplasma eosinofílico, pálido e ausência de estriações. Ultraestruturalmente, as miofibrilas apresentam grau variável de dissolução (lise miofibrilar). Essa lesão foi descrita na cardiotoxicidade por furazolidona em aves (Fig. 10-25; consulte também a Figura Web 10-15 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult) e na deficiência de potássio em ratos.

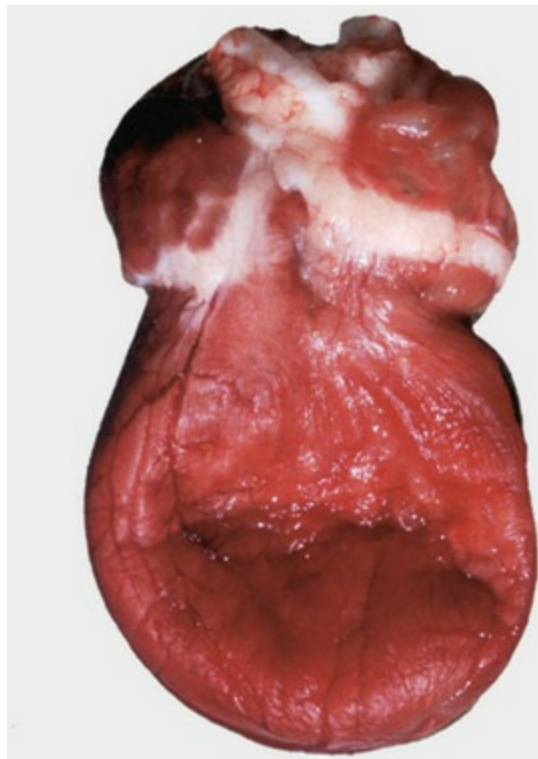



Fig. 10-25 Dilatação ventricular, cardiotoxicidade por furazolidona, coração, filhote de pato. Observe que os ventrículos dilatados murcharam quando o sangue foi removido.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Lipofuscinose

A lipofuscinose (atrofia parda) do miocárdio ocorre em animais idosos e naqueles

com caquexia grave, mas também foi descrita como lesão hereditária em bovinos hígidos da raça Ayrshire. Os corações afetados de forma grave mostram-se pardos e, microscopicamente, apresentam agregados de grânulos castanho-amarelados nos polos nucleares dos miócitos. Esses grânulos representam o acúmulo intralisossomal de debris membranosos e amorfos (corpos residuais).

Mineralização

A mineralização (por cálcio) do miocárdio é uma característica proeminente em várias doenças, como a calcinose hereditária em camundongos, a cardiomiopatia em *hamsters*, a deficiência de selênio e vitamina E em ovinos e bovinos (Fig. 10-26; consulte também a Figura Web 10-9 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult), a toxicidade por vitamina D em diversas espécies, a intoxicação por plantas calcinogênicas em bovinos ("doença caquetizante de Manchester") e a calcificação miocárdica espontânea em ratos e cobaios idosos.

Fig. 10-26 Calcificação, deficiência de selênio e vitamina E, necrose do miocárdio, coração, ventrículo direito, cordeiro.

As diversas lesões subendocárdicas brancas (*W*) são áreas de miócitos cardíacos necróticos, calcificados.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Necrose do Miocárdio

A necrose do miocárdio pode apresentar inúmeras causas, incluindo deficiências

nutricionais, toxinas químicas e herbáceas, isquemia, distúrbios metabólicos, doenças hereditárias e lesões físicas (Quadro 10-5). Macroscopicamente, as áreas afetadas apresentam-se, inicialmente, pálidas e algumas progridem para áreas secas de coloração amarelada a esbranquiçada proeminente (Fig. 10-69), que se tornam arenosas pela mineralização distrófica. As lesões são focais, multifocais ou difusas. Os locais mais frequentes das lesões focais são os músculos papilares do ventrículo esquerdo e o miocárdio subendocárdico, especialmente quando essas lesões estão relacionadas à redução transitória da perfusão vascular. Essas lesões podem ser negligenciadas à necropsia, a menos que sejam realizadas diversas incisões no miocárdio ventricular. Nas doenças com necrose cardíaca difusa, como a doença do músculo branco em bezerros e cordeiros, causada pela deficiência de selênio e vitamina E, as lesões esbranquiçadas discretas podem ser facilmente observadas nas superfícies do epicárdio e do miocárdio (Fig. 10-27).

A

B

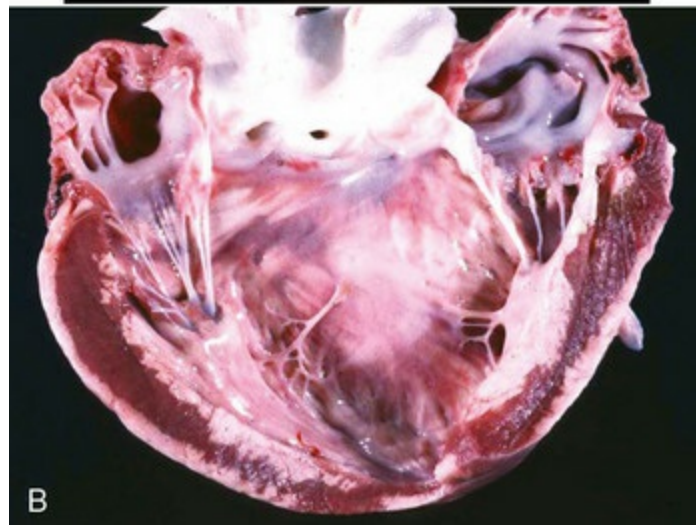
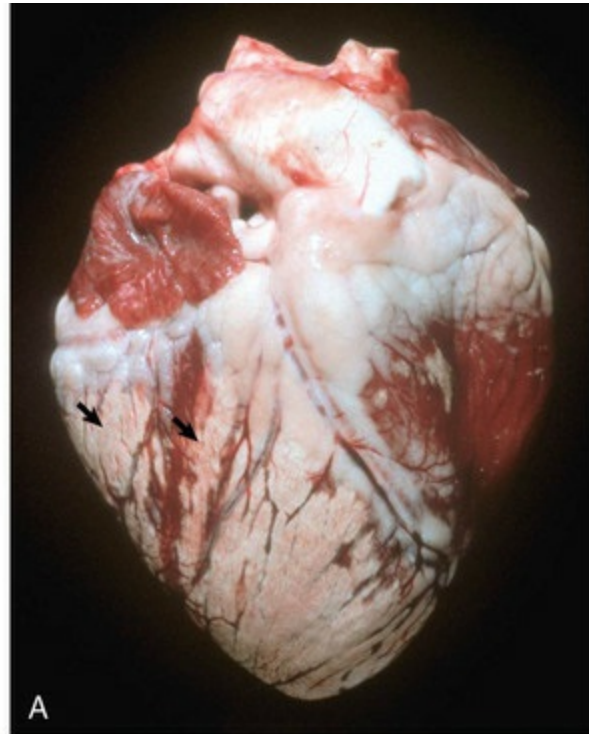



Fig. 10-27 Necrose do miocárdio, deficiência de selênio e vitamina E, coração, miocárdio ventricular esquerdo, bezerro.

A, Observe as áreas de necrose proeminentes, esbranquiçadas, com aspecto calcário, mineralizadas (*setas*) do miocárdio. **B,** Há uma necrose similar nas regiões subepicárdica e subendocárdica das paredes livres do ventrículo esquerdo, seccionadas, e na região subendocárdica do miocárdio do septo ventricular (*centro*).

*(**A,** cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University. **B,** cortesia de Dr. P.N. Nation, Animal Pathology Services; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Microscopicamente, a aparência depende do tempo das lesões. As fibras nas áreas de necrose recente, frequentemente, aparecem edemaciadas e hipereosinofílicas (hialinização). As estriações são indistintas, e os núcleos, picnóticos. As fibras necróticas, não raro, apresentam grânulos basofílicos esparsos (Fig. 10-28), os quais representam mitocôndrias calcificadas e podem ser confirmados por microscopia eletrônica (consulte a Figura Web 10-16 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Em um segundo padrão de necrose, os miócitos afetados apresentam aparência esfarrapada, devido à hipercontração e à formação de diversas barras de material contrátil rompido, orientadas transversalmente (frequentemente denominadas *necrose de bandas contráteis*) (consulte a Figura Web 10-17 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Um terceiro padrão é observado nos miócitos necróticos em áreas extensas de necrose isquêmica (infartos). Esses miócitos possuem características de necrose de coagulação e apresentam os elementos contráteis frouxos, em vez de hipercontraídos.

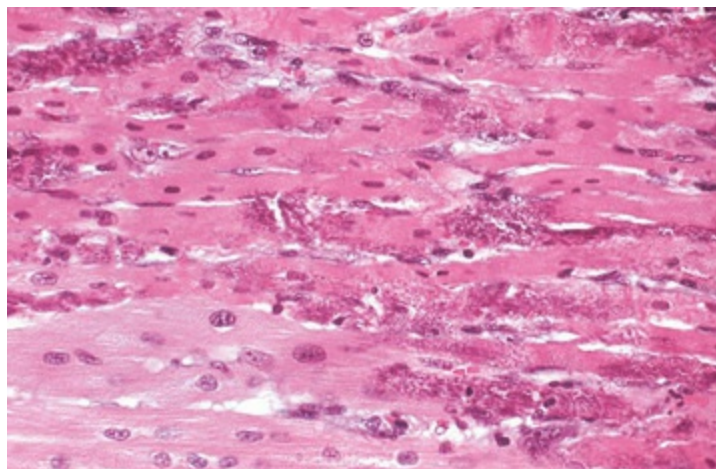



Fig. 10-28 Necrose aguda do miocárdio com mineralização, cardiotoxicidade por minoxidil, coração, miocárdio ventricular, suíno.

Os miócitos de cor vermelho-escura são necróticos e alguns se apresentam mineralizados (*áreas arroxeadas*). Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Entre 24-48 horas após a lesão, as áreas necróticas são infiltradas por células inflamatórias, principalmente macrófagos e alguns neutrófilos; essas células fagocitam e lisam os resíduos celulares necróticos (consulte a Figura Web 10-18 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Nos estágios iniciais da cicatrização da necrose, muitas vezes é difícil distinguir as lesões daquelas observadas em alguns tipos de miocardite (ver discussão posterior). Posteriormente, com algum progresso da necrose, as lesões consistirão em tecido estromal persistente (fibroblastos intersticiais, colágeno e capilares) e “tubos” vazios de lâminas basais, anteriormente ocupados por miócitos necróticos (Capítulo 15). A fase cicatricial caracteriza-se pela proliferação de células de tecido conjuntivo (fibroblastos) (Fig. 10-29) e pela deposição de componentes do tecido conjuntivo (colágeno, tecido elástico e mucopolissacarídios ácidos). Macroscopicamente, essas áreas de restauração da necrose miocárdica apresentam-se como cicatrizes brancas, firmes e retraídas.

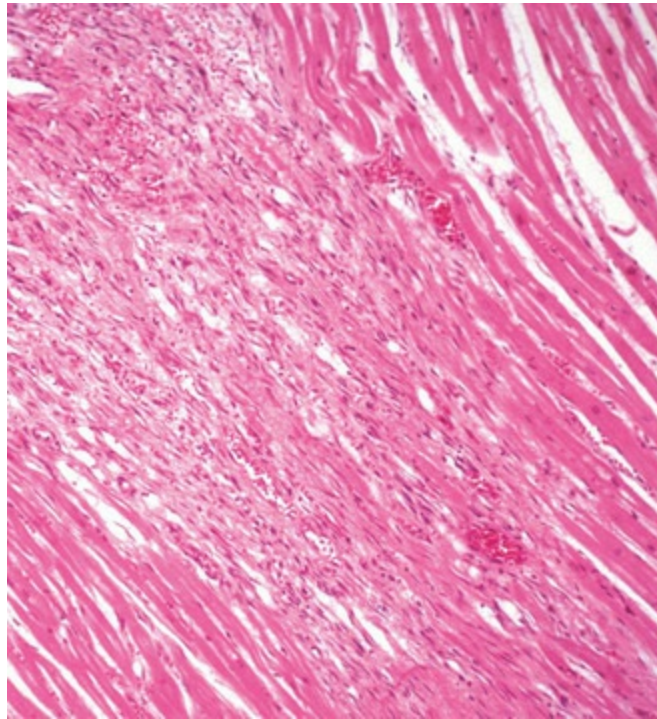



Fig. 10-29 Cicatrização subsequente a necrose do miocárdio, coração, ventrículo, cão.
Os miócitos necróticos foram removidos por fagocitose pelos macrófagos (*não observados aqui*), e a área está passando por um processo de fibrose. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

O resultado na necrose do miocárdio varia, dependendo da extensão da lesão:

- Vários animais morrem inesperadamente por insuficiência cardíaca aguda se a lesão miocárdica por extensa.
- Também ocorrem mortes precoces por arritmias relacionadas à necrose quando a

condução cardíaca é comprometida.

- Alguns casos, eventualmente, evoluem para descompensação cardíaca, levando a morte por dilatação cardíaca, cicatrização e lesões causadas pela insuficiência congestiva crônica.

Os corações com lesões mínimas apresentam apenas fibrose miocárdica detectável microscopicamente quando a morte ocorre por outras causas.

Inflamação

Miocardite

Em geral, a miocardite resulta de infecções disseminadas, por via hematógena, ao miocárdio, ocorrendo em diversas doenças sistêmicas. Raramente o coração é a localização primária da infecção nos animais afetados e responsável por sua morte. Padrões de resposta inflamatória provocados pelos agentes infecciosos que levam à miocardite incluem: purulento, necrotizante, hemorrágico, linfocítico e eosinofílico. Miocardites purulentas resultam da localização de bactérias piogênicas no miocárdio (Fig. 10-30) que são aprisionadas em tromboêmbolos, originados de endocardites valvulares vegetativas nas válvulas mitral e aórtica. Macroscopicamente, pode haver a presença de infartos sépticos com lesões pálidas e disseminadas no miocárdio. Esses focos consistem em neutrófilos e miócitos necróticos que formam abscessos. As diversas doenças infecciosas que causam miocardite nos animais estão resumidas na Quadro 10-6.

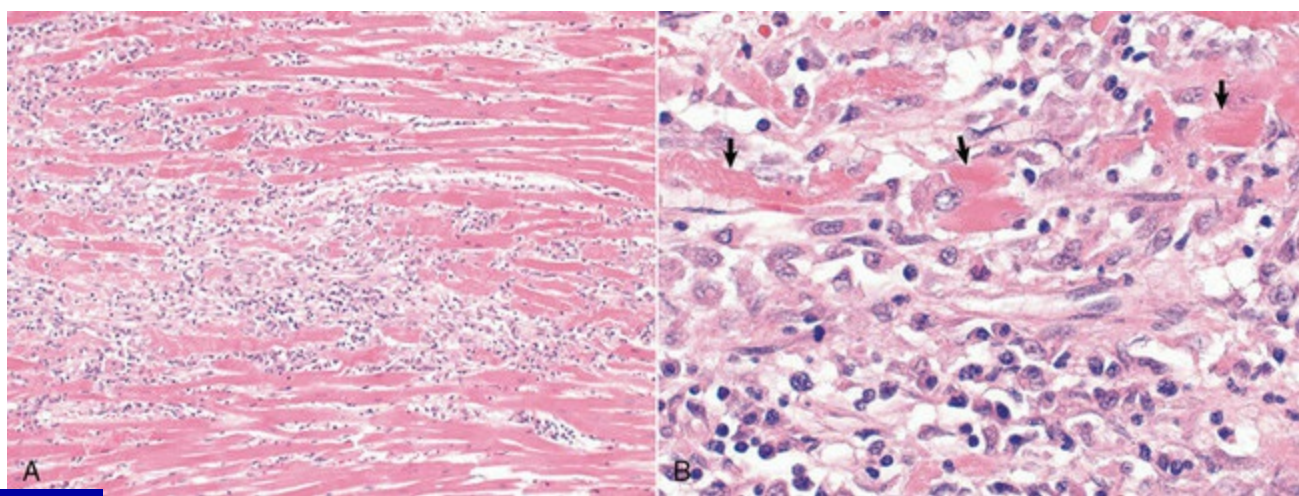



Fig. 10-30 Miocardite aguda, cavalo.

A, As linhas paralelas de miofibras são interrompidas por células inflamatórias agudas, edema e fibrina. **B,** Ampliação maior de **A.** Observe a degeneração das fibras do miocárdio e necrose com perda da estriação transversal (*setas*); fragmentação dos rabdomiócitos cardíacos (cardiomiócitos); e hipereosinofilia, coagulação e formação de grumos do sarcoplasma. Os neutrófilos são as células inflamatórias predominantes no exsudato. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Quadro 10-6 Doenças que Causam a Miocardite em Animais

Virais

Parvovírus canino, encefalomiocardite, febre aftosa, doença de Aujeszky, cinomose, citomegalovírus, doença de Newcastle, encefalomielite aviária, encefalomielite equina do leste e do oeste, vírus do oeste do Nilo

Bacterianas

Carbúnculo (*Clostridium chauvoei*), listeriose (*Listeria monocytogenes*), doença de Tyzzer (*Bacillus piliformis*), necrobacilose (*Fusobacterium necrophorum*), tuberculose (*Mycobacterium spp.*), linfadenite caseosa (*Corynebacterium pseudotuberculosis*), doença de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), infecções disseminadas por *Actinobacillus equuli, Staphylococcus* sp., *Corynebacterium kutscheri, Arcanobacter pyogenes, Histophilus somni, Pseudomonas aeruginosa, Streptococcus equi* e *Streptococcus pneumonia*

Protozoários

Toxoplasmose (*Toxoplasma gondii*), sarcocistose (*Sarcocystis sp.*), neosporose (*Neospora caninum*), encefalitozoonose (*Encephalitozoon cuniculi*), tripanossomíase (doença de Chagas) *Trypanosoma cruzi*]), febre da costa leste da África (*Theileria parva*)

Parasitárias

Cisticercose (*Cysticercus cellulosae*), triquinose (*Trichinella spiralis*)

Idiopática

Miocardite eosinofílica

A patogenia e o final esperado dos casos de miocardite permanecem uma área de pesquisa importante devido à gravidade dessa lesão na insuficiência cardíaca em seres humanos. As sequelas da miocardite incluem (1) a resolução completa das lesões; (2) cicatrizes miocárdicas residuais esparsas; ou (3) lesão miocárdica progressiva com insuficiência cardíaca aguda ou, em alguns casos, crônica, na forma de cardiomiopatia dilatada (congestiva) secundária. Nos estudos experimentais da miocardite induzida em camundongos pelo vírus *coxsackie* B, a gravidade da miocardite foi influenciada pela virulência do vírus e pela linhagem do camundongo, sendo acentuada por fatores relacionados ao hospedeiro, como pouca idade, sexo masculino, gestação, desnutrição, radiação ionizante de corpo todo, baixas

temperaturas ambientais, ingestão de álcool, exercícios e administração de cortisona. Grande parte da lesão do miocárdio na infecção pelo vírus *coxsackie* B é induzida pelas reações imunológicas (com envolvimento dos linfócitos T), em vez de por lesão viral direta.

Sistema de condução cardíaca

Em animais domésticos, as respostas à lesão do sistema de condução cardíaca são mal estudadas, mas provavelmente envolvem formas de degeneração e morte celular, bem como inflamação, como discutido em outras seções.

Endocárdio e válvulas cardíacas

Distúrbios Circulatórios

Hemorragia

As hemorragias do endocárdio são usualmente observadas, podendo ser resultado de trauma ou de septicemia, especialmente com endotoxinas, ou podem ocorrer na morte agônica (Fig. 10-31). Ver as seções anteriores Pericárdio e Epicárdio e Miocárdio, e também o Capítulo 2.

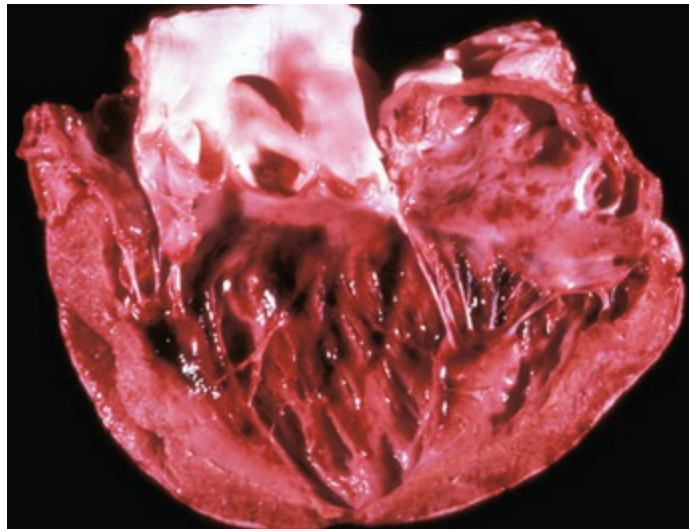



Fig. 10-31 Sufusão endocárdica, coração, ventrículo esquerdo, bezerro.

Há uma lâmina de sufusão de coloração vermelha a vermelho-escura no endocárdio do ventrículo esquerdo. A sufusão, com frequência, é atribuída a septicemia grave, endotoxemia, anóxia ou eletrocussão.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Distúrbios de Crescimento

Anomalias e Displasia Valvular

Ver discussão sobre anomalias e displasia valvular nas seções Endocárdio e Válvulas Cardíacas, Distúrbios de Crescimento, Distúrbios em Animais Domésticos.

Degeneração e Morte Celular

Ver o Capítulo 1.

Degeneração Valvular Mixomatosa (Endocardiose)

Ver discussão sobre degeneração valvular mixomatosa (endocardiose) (Fig. 10-84) na seção Doenças em Cães.

Mineralização

A mineralização do endocárdio é observada com toxicidade da vitamina D, toxicidade de plantas calcinogênicas nos bovinos e desbalanço de cálcio e fósforo, assim como na doença de Johne (Fig. 10-32; ver o Cap. 7). O endocárdio e as artérias elásticas maiores são propensos à mineralização devido às suas abundantes fibras elásticas.

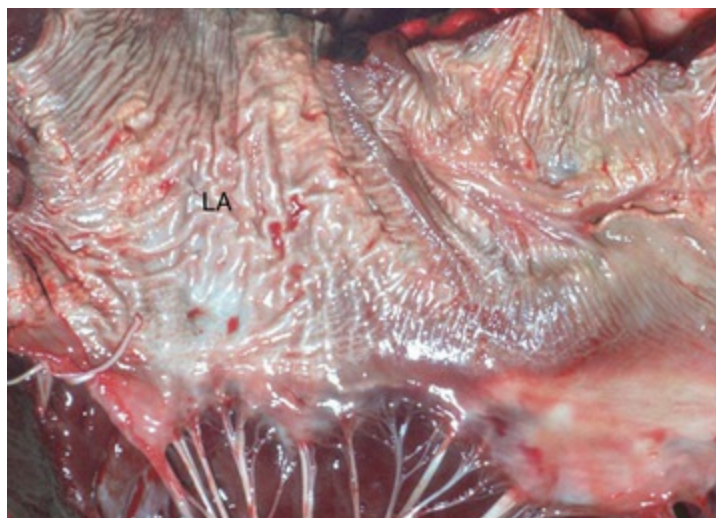



Fig. 10-32 Mineralização endocárdica, doença de Johne, coração, endocárdio atrial esquerdo, vaca.

O endocárdio do átrio esquerdo (*LA*) apresenta-se esbranquiçado, espesso e enrugado devido à mineralização.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Inflamação

Ver o Capítulo 3.

Endocardite Valvular Vegetativa e Endocardite Mural

A endocardite é normalmente resultado de infecções bacterianas, exceto em lesões

produzidas pela migração de larvas de *Strongylus vulgaris* em equinos e raramente por infecções micóticas. Frequentemente, as lesões são bastante extensas no momento da morte e estão presentes nas válvulas (endocardite valvular), embora algumas lesões se originem do miocárdio subjacente ou se estendam da válvula afetada para a parede adjacente (endocardite mural). Macroscopicamente, as válvulas afetadas apresentam massas extensas aderidas, friáveis, amareladas a acinzentadas de fibrina, denominadas *vegetações*, que podem ocluir, em grande parte, o orifício valvular (Figs. 10-73, *A*, e 10-76). Nas lesões crônicas, os depósitos de fibrina são organizados por tecido conjuntivo fibroso, produzindo massas nodulares, irregulares, denominadas *verrugas* (lesões verrucoides). Microscopicamente, a lesão consiste em camadas acumuladas de fibrina com inúmeras colônias bacterianas incrustadas, sustentadas por uma zona de leucócitos infiltrados e tecido de granulação (Fig. 10-73, *B*). A frequência relativa do envolvimento valvular na endocardite nos animais é mitral > aórtica > tricúspide > pulmonar.

A patogenia da endocardite é complicada e, frequentemente, não totalmente compreendida, mas os componentes da tríade de Virchow na trombogênese — lesão endotelial, turbulência e hipercoagulabilidade — estão envolvidos. Os animais afetados, frequentemente, apresentam infecções extracardíacas preexistentes, como gengivites, mastites, abcessos hepáticos ou dermatites, que tenham resultado em um ou mais episódios de bacteremia. O fluxo sanguíneo intracardíaco turbulento associado às anomalias congênitas ou à presença de dispositivos intracardíacos e vasculares, como os cateteres, podem contribuir para o início da lesão. A descontinuidade endotelial focal das válvulas normalmente avasculares, induzida pelo trauma, permite a aderência e a proliferação de bactérias, iniciando uma reação inflamatória, que resulta na subsequente deposição de massas de fibrina. A morte é causada pela insuficiência cardíaca, resultante da disfunção valvular ou dos efeitos da bacteremia. Em alguns animais, êmbolos sépticos alojam-se nos órgãos, como o coração e os rins, levando ao infarto e à inflamação localizada ou à formação de abscessos. Ver também a discussão de endocardite valvular vegetativa e endocardite mural na seção Endocárdio, Distúrbios em Animais Domésticos.

Trombose Atrial

A trombose atrial pode ocorrer em caso de doença do miocárdio ou valvular, sendo o resultado de anormalidades hemostáticas, resultantes de estase ou turbulência.

Sistemas vasculares sanguíneo e linfático

Vasos Sanguíneos

A resposta dos vasos sanguíneos à lesão envolve uma interação complexa dos elementos celulares e não celulares da parede vascular com elementos celulares e não celulares do sangue. As principais células dos vasos nessas reações são as células endoteliais e aquelas da musculatura lisa. As células endoteliais são metabolicamente ativas e propiciam uma camada resistente a trombos na interface entre o sangue e a parede vascular, a menos que danificada. As células endoteliais desempenham um papel importante na distribuição de fluido, inflamação, angiogênese e hemostasia (Cap. 2). As respostas dos vasos sanguíneos à diversas toxinas estão listadas no Quadro Web 10-1, disponível no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

As principais funções das células endoteliais incluem a produção de prostaciclina, o transporte de macromoléculas e o recrutamento das células inflamatórias. A lesão das células endoteliais é seguida por sua separação da membrana basal de sustentação e pelo aumento da permeabilidade à movimentação de proteínas plasmáticas para o subendotélio. A necrose do endotélio exporá o colágeno subendotelial, propiciando a formação de trombos. As células endoteliais à margem das áreas desnudas proliferam e formam um novo endotélio na área lesionada. A íntima arterial apresenta diferenças regionais na absorção de macromoléculas, além de outras características estruturais e funcionais únicas, que resultam em maior suscetibilidade à lesão nessa porção vascular. A impregnação da íntima por bilirrubina resulta na aparência amarelada em animais com icterícia (Fig. 10-33).

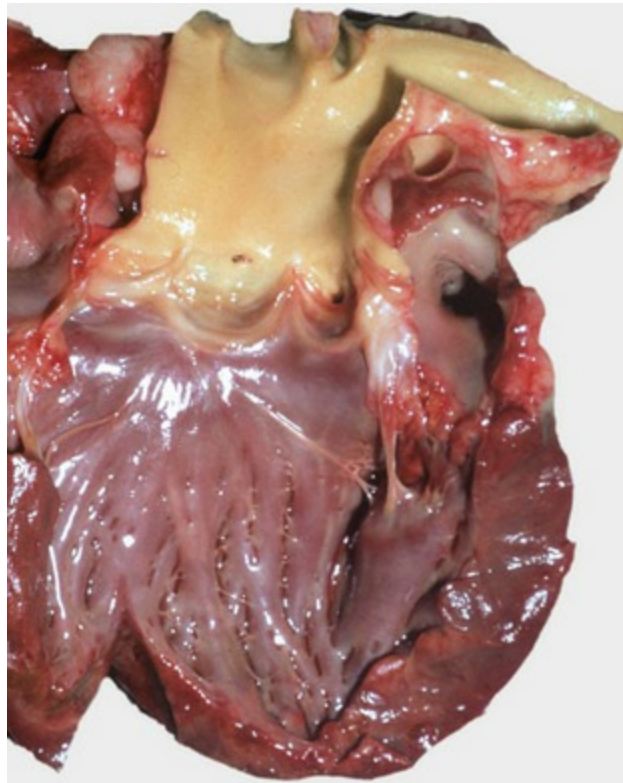



Fig. 10-33 Icterícia, coração, aorta, cão.
Observe a coloração amarelada da íntima aórtica.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Outro componente celular importante dos vasos, envolvido na reação à lesão, são as células de músculo liso. Elas exercem funções importantes, incluindo a produção de componentes extracelulares, como o colágeno, a elastina e os proteoglicanos; a manutenção do tônus vascular; o recrutamento de monócitos sanguíneos; o metabolismo das lipoproteínas; a produção de lipídios bioativos, como as prostaglandinas; e a formação de radicais livres de oxigênio. Essas funções são reguladas por grande variedade de mediadores bioquímicos, como vários fatores de crescimento, citocinas e mediadores inflamatórios.

Distúrbios Circulatórios

Hemorragia

A hemorragia resultante de lesão vascular consiste em uma lesão frequente do epicárdio, endocárdio e miocárdio. As hemorragias variam em tamanho, de petéquias (1-2 mm de diâmetro) a equimoses (2-10 mm de diâmetro) e sufusões (difusas). Os animas que morrem por septicemia, endotoxemia, anóxia ou eletrocussão, frequentemente, apresentam hemorragias epicárdicas (Fig. 10-9) e endocárdicas (Fig. 10-31) proeminentes. Os equinos que morrem por qualquer causa, em geral, apresentam hemorragias agônicas nas superfícies do epicárdio e do endocárdio. Um exemplo característico de doença específica com hemorragia cardíaca é a "doença do coração de amora", associada à deficiência de selênio e vitamina E em leitões. Nestes suínos, o hidropericárdio acompanha uma hemorragia miocárdica grave, o que resulta na aparência avermelhada, mosqueada (similar a amoras) do coração. Ver também as discussões anteriores sobre distúrbios circulatórios nas seções Pericárdio e Epicárdio e o Miocárdio nas Respostas às Lesões.

Efusões

Ver também as discussões anteriores sobre distúrbios circulatórios na seção Pericárdio e Epicárdio.

Hemopericárdio

Ver discussão prévia sobre o hemopericárdio sob efusões nas seções Distúrbios de Circulação, Pericárdio e Epicárdio, Respostas às Lesões, e a discussão posterior sobre o hemopericárdio sob efusões nas seções Distúrbios de Circulação, Pericárdio e Epicárdio, Distúrbios em Animais Domésticos.

Hemotórax e Hemoabdome

O hemotórax e o hemoabdome surgem de ruptura espontânea ou traumática de artérias ou veias grandes ou da ruptura de aneurismas localizados na cavidade torácica ou abdominal, respectivamente. Aneurisma é uma dilatação ou protrusão localizada de uma porção delgada e enfraquecida de um vaso. Em geral, as artérias são afetadas, especialmente as grandes artérias elásticas, mas a lesão também pode ocorrer nas veias. As causas conhecidas incluem a deficiência de cobre em suínos (Fig. 10-34), já que o cobre é necessário ao desenvolvimento normal do tecido elástico, e a lesão causada pela infecção por *Spirocerca lupi* em cães ou *Strongylus vulgaris* em equinos. A maioria dos casos é idiopática. Os aneurismas dissecantes são raros, mas foram observados em aves (Fig. 10-35). Eles resultam da ruptura da íntima, que permite a entrada de sangue na média, que penetra na parede. Os aneurismas podem se romper. Geralmente, as consequências são rapidamente fetais, pois tipicamente grandes artérias estão envolvidas. Ver mais adiante a discussão sobre o hemopericárdio sob efusões nas seções Distúrbios de Circulação, Pericárdio e Epicárdio, Distúrbios em Animais Domésticos.

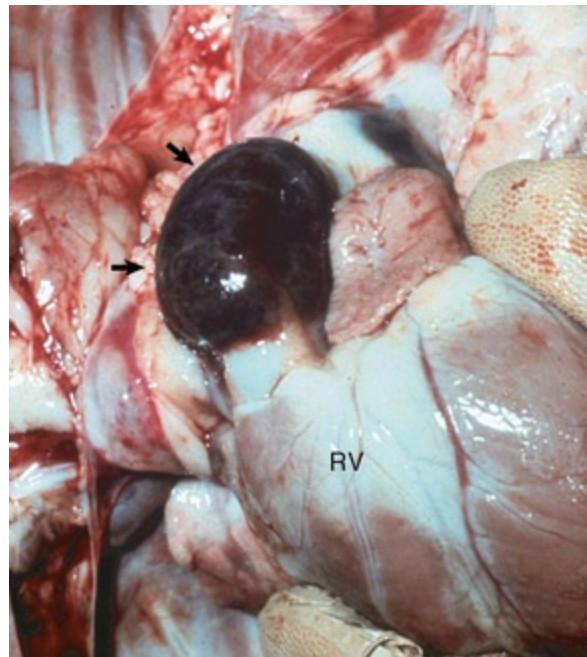



Fig. 10-34 Aneurisma dissecante, deficiência de cobre, coração, artéria pulmonar, ventrículo direito (*RV*), suíno.

O segmento saliente, preenchido por sangue escuro da parede da artéria pulmonar (*setas*) resultou da ruptura das fibras elásticas.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

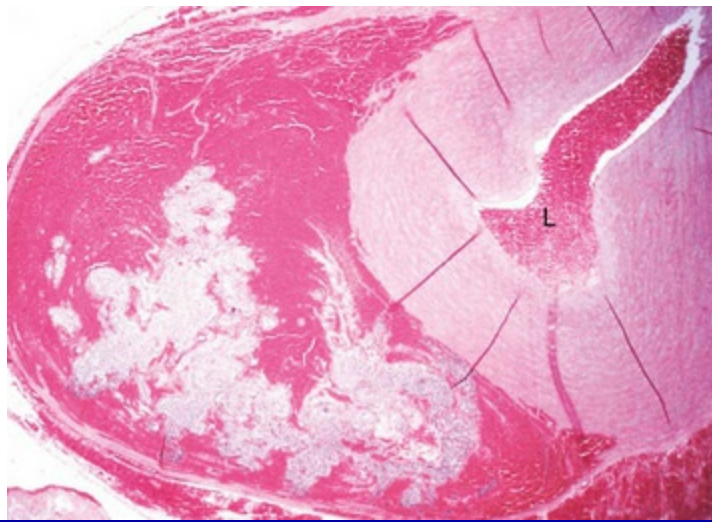



Fig. 10-35 Aneurisma dissecante, aorta, peru.

O sangue dissecou a túnica média (em uma secção proximal da aorta) e, nessa secção, se alojou nas camadas externas da túnica média e da adventícia. *L,* lúmen vascular. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Distúrbios de Crescimento

Ver o Capítulo 1.

Hipertrofia

A hipertrofia arterial é uma resposta à sobrecarga prolongada de pressão ou volume. Os vasos afetados, geralmente, são artérias musculares, e o aumento da espessura da parede é, predominantemente, causado pela hipertrofia (e, até certo grau, pela hiperplasia) das células de músculo liso da túnica média. As artérias musculares do pulmão dos felinos são frequentemente afetadas, e a lesão tem sido associada a infecção por diversos parasitas, incluindo o *Aelurostrongylus abstrusus* (o verme pulmonar dos felinos), *Toxocara* sp. e *Dirofilaria immitis* (Fig. 10-36). Entretanto, as lesões ocorrem, com frequência, na ausência de infecções parasitárias (Fig. 10-37). Muitas vezes, nenhuma doença clínica está associada à lesão em felinos, mas foram observados sinais semelhantes aos da asma humana em gatos com essas infecções parasitárias. Hipertrofia similar ocorre nas artérias musculares no pulmão de bovinos com vasoconstrição das artérias pulmonares induzida pela hipóxia e hipertensão pulmonar subsequente associada à insuficiência cardíaca do lado direito devido à exposição a altitudes elevadas (a conhecida doença das grandes altitudes ou “doença do peito”) (ver seção anterior, Estágios da Hipertrofia Miocárdica). Além disso, nos animais com anomalias cardiovasculares nas quais há desvio do sangue da esquerda para a direita, esse processo resulta em hipertensão pulmonar e hipertrofia das artérias pulmonares musculares, podendo resultar em arteriopatia pulmonar plexogênica. As artérias uterinas nas fêmeas prenhes também ficam hipertróficas.

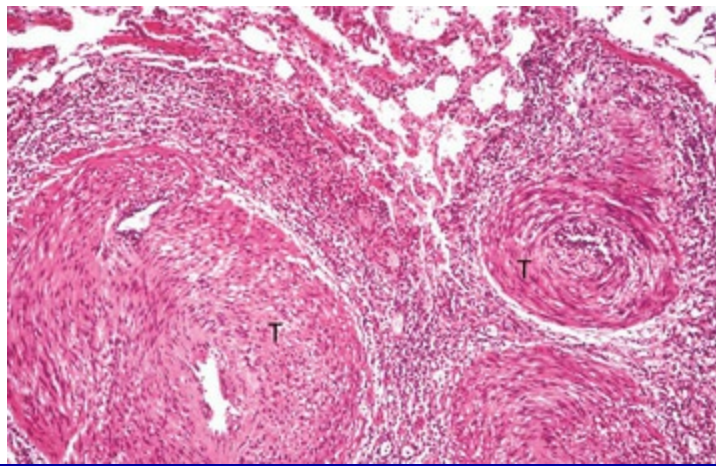



Fig. 10-36 Hipertrofia da média, periarterite, dirofilariose, pulmão, pequenas artérias pulmonares, gato.

Observe o espessamento maciço da túnica média (*T*) dos ramos pequenos das artérias pulmonares e o manguito periarterial de células inflamatórias crônicas e alguns eosinófilos. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

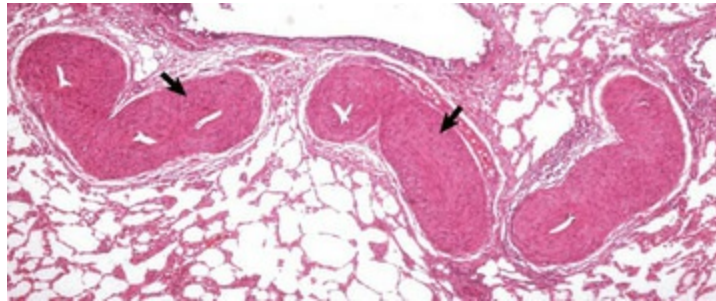



Fig. 10-37 Hipertrofia da média, pulmão, pequenas artérias pulmonares, gato.

Proliferação da musculatura lisa (*setas*) resultou em marcante espessamento da túnica média. Note o estreitamento luminal. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Agenesia (Aplasia), Hipoplasia e Displasia (Disgenesia)

Ver discussão sobre anomalias e erros do desenvolvimento nas seções Endocárdio e Válvulas Cardíacas, Distúrbios em Animais Domésticos.

Transformação Neoplástica

Ver o Capítulo 6; ver também a seção Doenças em Cães.

Hemangiossarcoma

O hemangiossarcoma cardíaco é uma neoplasia importante nos cães, podendo se originar no coração (primário) ou por metástases (secundário), a partir de locais como o baço. Essa neoplasia, normalmente, é observada na parede do átrio direito e, apenas ocasionalmente, envolve o ventrículo direito (ver a seção Doenças em Cães).

Degeneração e Morte Celular

Ver o Capítulo 1. As doenças degenerativas vasculares generalizadas nos animais são classificadas em três grupos principais:

- Arteriosclerose
- Aterosclerose
- Calcificação da camada média arterial.

Degeneração hialina, necrose fibrinoide e amiloidose também podem ocorrer em todas as espécies animais.

Arteriosclerose

A arteriosclerose é caracterizada pela fibrose da íntima das grandes artérias elásticas; a aterosclerose caracteriza-se pelos depósitos lipídicos na íntima e na média das artérias elásticas e musculares; a calcificação da média arterial apresenta mineralização característica das paredes das artérias elásticas e musculares.

A arteriosclerose é uma doença relacionada à idade, que ocorre com frequência em várias espécies animais, mas raramente causa sinais clínicos. A doença se desenvolve como respostas degenerativas e proliferativas crônicas na parede arterial, resultando na perda de elasticidade ("endurecimento das artérias") e com menos frequência no estreitamento luminal. A aorta abdominal é afetada com maior frequência, mas outras artérias elásticas e grandes vasos musculares periféricos podem estar envolvidos. As lesões, frequentemente, estão localizadas ao redor dos orifícios das ramificações arteriais. A etiologia do desenvolvimento da arteriosclerose não é bem definida, mas é sugerido o papel significativo de influências hemodinâmicas, pelo envolvimento frequente dos locais de ramificação arterial, onde o fluxo sanguíneo é turbulento. Macroscopicamente, as lesões são identificadas como placas levemente elevadas, firmes e esbranquiçadas. À microscopia, a íntima apresenta-se espessa, inicialmente pelo acúmulo de mucopolissacarídios e, posteriormente, pela proliferação das células de músculo liso na túnica média e pela deposição de tecido fibroso na íntima. A separação e a fragmentação da lâmina elástica interna são comuns.

Aterosclerose

A aterosclerose, a doença vascular de maior importância nos seres humanos, ocorre esporadicamente nos animais e raramente leva a doença clínica, como o infarto cerebral ou cardíaco. A principal alteração é o acúmulo de depósitos de lipídios (ateroma), tecido fibroso e cálcio nas paredes dos vasos, que eventualmente resulta

no estreitamento luminal. Vários estudos mostraram que suínos, coelhos e frangos são suscetíveis à doença experimental, produzida pelo fornecimento de dieta com alto teor de colesterol; cães, felinos, bovinos, caprinos e ratos são resistentes. As lesões da doença de ocorrência natural foram detectadas em suínos e aves idosos (especialmente papagaios) e em cães com hipotireoidismo e diabetes melito que desenvolveram hipercolesterolemia concomitante. As artérias do coração, mesentério e rins são notavelmente espessadas, firmes e branco-amareladas (Fig. 10-38, *A*). Microscopicamente, glóbulos lipídicos acumulam-se no citoplasma das células de músculo liso e macrófagos, frequentemente denominados *células espumosas*, na média e na íntima (Fig. 10-38, *B* e *C*; ver também a Fig. 3-10). Há o desenvolvimento de necrose e fibrose em algumas lesões arteriais.

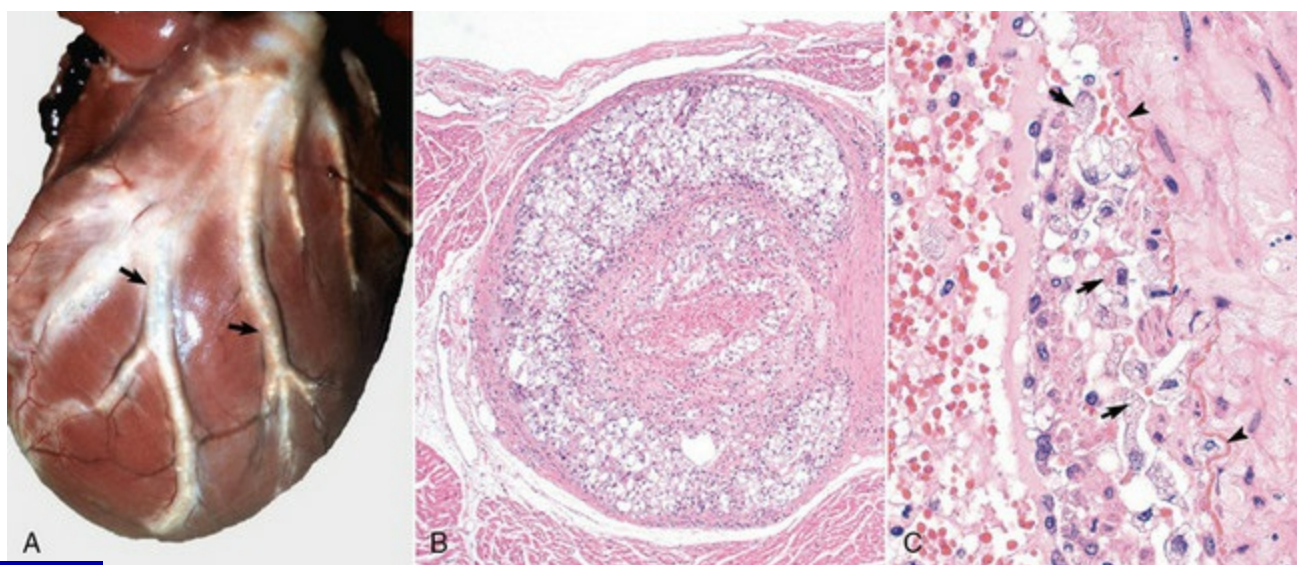



Fig. 10-38 Aterosclerose coronariana, hipotireoidismo, coração, ventrículo esquerdo, cão.

A, As artérias coronarianas afetadas são proeminentes e semelhantes a cordões (*setas*) com paredes espessadas. As áreas amareladas, difusas e focais, nas paredes das artérias são os locais dos depósitos ateromatosos. **B,** Observe os acúmulos extensos de macrófagos carregados de lipídeos (vacúolos limpos) denominados "células espumosas" através da túnica da íntima espessada dessa ramificação da artéria coronária. Corante H&E. **C,** Ampliação maior de **B.** A túnica da íntima contém abundantes macrófagos carregados de lipídeos (*setas*). Observe a interrupção do endotélio, as proteínas plasmáticas e a fibrina em sua superfície. Essa condição é altamente instável, sendo propensa à ativação da tríada de Virchow e da cascata de coagulação, com a formação de trombos murais e infarto do miocárdio alimentado por essa artéria. As pontas das setas identificam a lâmina elástica interna da túnica da íntima. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University. **B** e **C,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Calcificação da Média Arterial

A calcificação da média arterial é uma lesão frequente nos animais que apresentam

mineralização endocárdica concomitante e envolve tanto as artérias elásticas quanto as musculares. As causas da calcificação da média arterial incluem toxicose por plantas calcinogênicas, toxicose por vitamina D, insuficiência renal e debilitação grave, como observado na doença de Johne em bovinos (Fig. 10-39). A calcificação da média ocorre espontaneamente em cavalos, coelhos e em cobaias, e em ratos idosos com insuficiência renal crônica. As artérias afetadas, como a aorta, apresentam aparência macroscópica singular; parecem estruturas sólidas, densas, similares a tubos, com placas elevadas, esbranquiçadas e sólidas na íntima (Fig. 10-40). Microscopicamente, nas artérias elásticas, depósitos minerais, granulares, basofílicos, proeminentes estão presentes nas fibras elásticas da média, mas nas artérias musculares eles formam um anel completo de mineralização da túnica média (Fig. 10-41). A siderocalcinose (os chamados "anéis férricos"), resultante da deposição combinada de sais de ferro e cálcio, ocorre nas artérias cerebrais de equinos idosos. Geralmente, não há lesões no tecido cerebral adjacente. As lesões causadas pela siderocalcinose são consideradas incidentais.

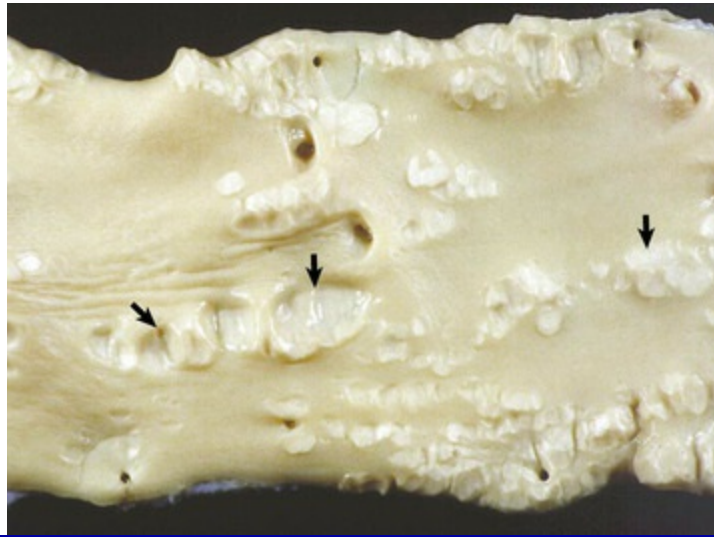



Fig. 10-39 Doença de Johne, arteriosclerose, aorta, vaca.

Há diversos focos proeminentes, esbranquiçados, mineralizados, na túnica íntima e na média (*setas*).

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Fig. 10-40 Calcificação, toxicose por vitamina D, aorta, coelho.
A aorta apresenta-se firme e inelástica devido aos depósitos de cálcio nas túnicas íntima e média.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

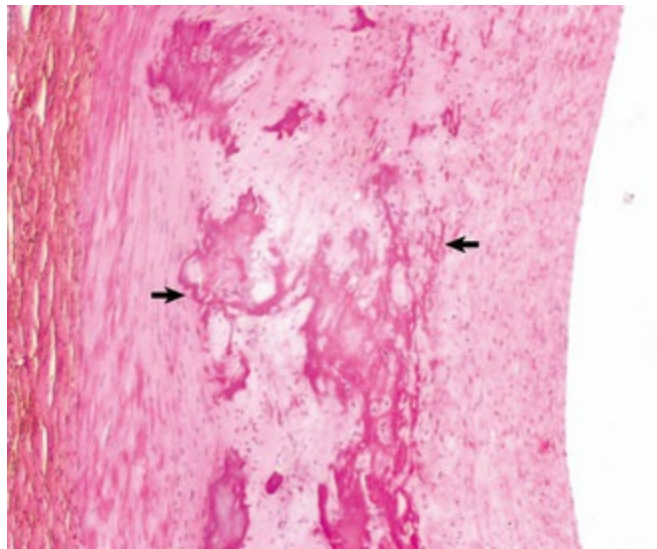



Fig. 10-41 Calcificação da média, aorta, vaca.
Observe a camada de mineralização (*entre setas*) na região média da túnica média. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Degeneração Hialina, Necrose Fibrinoide e Amiloidose

A degeneração hialina, a necrose fibrinoide e a amiloidose são lesões vasculares das pequenas artérias e arteríolas musculares, ocorrendo em todas as espécies animais. Essas lesões, em geral, não são detectadas macroscopicamente, mas em algumas doenças que levam à necrose fibrinoide dos vasos são observados hemorragias e edema nos órgãos afetados à necropsia. O padrão microscópico compartilhado por essas lesões é a formação de uma zona eosinofílica homogênea na parede vascular

(Fig. 10-42; ver também a Fig. 10-79). Corantes especiais permitem a diferenciação em três tipos: 1) amiloide, confirmado pelo vermelho do Congo e o metil violeta; (2) depósitos fibrinoides, positivos pela técnica do ácido periódico de Schiff; e (3) coloração negativa dos depósitos hialínicos por essas colorações. A amiloidose e a degeneração hialina são observadas com frequência nas pequenas artérias musculares do miocárdio, pulmões e baço de cães idosos. As lesões nas artérias intramiocárdicas podem causar pequenos focos de infarto do miocárdio.

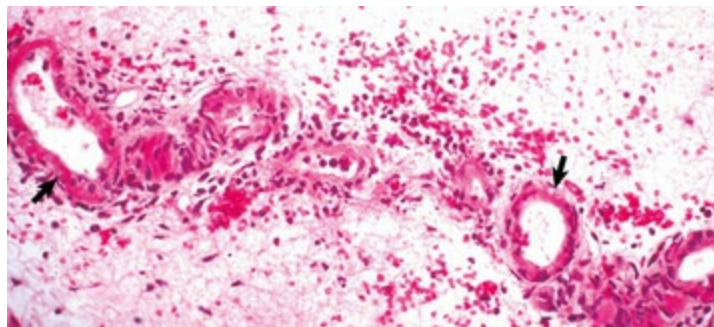



Fig. 10-42 Necrose fibrinoide das pequenas artérias, doença do edema, estômago, submucosa, suíno.

Observe o material eosinofílico circunferencial (*setas*) nas paredes das arteríolas, o edema extenso e a hemorragia leve na submucosa circundante. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

A necrose fibrinoide das artérias está associada à lesão endotelial e é caracterizada pela entrada e o acúmulo de proteínas séricas, seguidas pela polimerização da fibrina, na parede vascular. Esses materiais formam um colar intensamente eosinofílico, que esconde detalhes das células. Essa lesão é frequente em diversas doenças agudas degenerativas e inflamatórias das pequenas artérias e arteríolas. A necrose fibrinoide é observada frequentemente em cães com uremia e naqueles com hipertensão, embora a hipertensão seja um achado incomum nos animais.

Inflamação

Ver o Capítulo 3.

Arterite e Vasculite

A arterite ocorre como característica de diversas infecções e doenças imunomediadas (Quadro 10-7). Muitas vezes, todos os tipos de vasos são afetados, em vez de apenas as artérias e, então, o termo adequado a ser aplicado a essas lesões é *vasculite* ou *angiíte* (incluindo vasos sanguíneos e linfáticos). O sistema vascular serve como o mecanismo principal para o transporte de organismos, por exemplo, *Bacillus*

anthracis. Nos vasos inflamados, os leucócitos apresentam-se dentro das paredes ou circundando-as, e a lesão à parede vascular é evidenciada na forma de depósitos de fibrina ou necrose de células de músculo liso ou endoteliais. A lesão endotelial pode levar à trombose, que pode resultar em lesão isquêmica ou infarto no campo circulatório. A arterite e a vasculite podem ser desencadeadas pela lesão endotelial causada por agentes infecciosos ou mecanismos imunomediados, ou podem ser causadas por contiguidade de processos inflamatórios purulentos e necrotizantes em tecidos adjacentes. A arterite é um sinal proeminente de diversas doenças parasitárias.

Quadro 10-7 Doenças que Causam a Arterite em Animais

Virais

Arterite viral equina, doença equina africana, anemia infecciosa equina, morbilivírus equino, febre catarral maligna, diarreia viral bovina, febre passageira bovina, língua azul, cólera suína, peste suína africana, peritonite infecciosa felina

Bacterianas

Bartonella henselae, leptospirose, salmonelose, erisipelas (*Erysipelothrix rhusiopathiae*), infecções por *Haemophilus* spp. (*Haemophilus suis, Haemophilus somnus, Haemophilus parasuis*), hidropericárdio (*Ehrlichia ruminantium*), febre maculosa (*Rickettsia rickettsii*), doença de Lyme (*Borrelia burgdorferi*)

Micóticas

Ficomicose, aspergilose

Parasitárias

Estrongilose equina (*Strongylus vulgaris*), dirofilariose (*Dirofilaria immitis*), verme do coração (França) (*Angiostrongylus vasorum*), espirocercose (*Spirocerca lupi*), oncocercíase, eleoforíase (*Elaeophora* sp.), filaríase em primatas, aelurostrongilose

Imunomediadas

Lúpus eritematoso sistêmico canino, artrite reumatoide, doença das aleutas, poliarterite nodosa, coriomeningite linfocítica, hipersensibilidade induzida por medicamentos

As infecções sistêmicas que levam à flebite incluem a salmonelose, em várias espécies, e a peritonite infecciosa felina. Em diversas septicemias nos suínos, como a salmonelose e a colibacilose, a mucosa fúndica gástrica, muitas vezes, apresenta-se

gravemente congesta e hemorrágica devido à lesão endotelial venosa e à trombose. Nas infecções locais graves, como a metrite e os abscessos hepáticos, a inflamação se estende para as paredes das veias adjacentes e causa flebite, com ou sem trombose. As injeções intravenosas de soluções irritantes, a administração de soluções injetáveis dentro da parede vascular ou o trauma da íntima pela presença de cateteres criam uma oportunidade para a colonização e a proliferação de agentes infecciosos e o desenvolvimento de flebite e trombose (Fig. 10-43). Os animais com flebite complicada pela trombose apresentam risco adicional de embolia séptica, que pode levar à endocardite e a abscessos e infartos pulmonares.

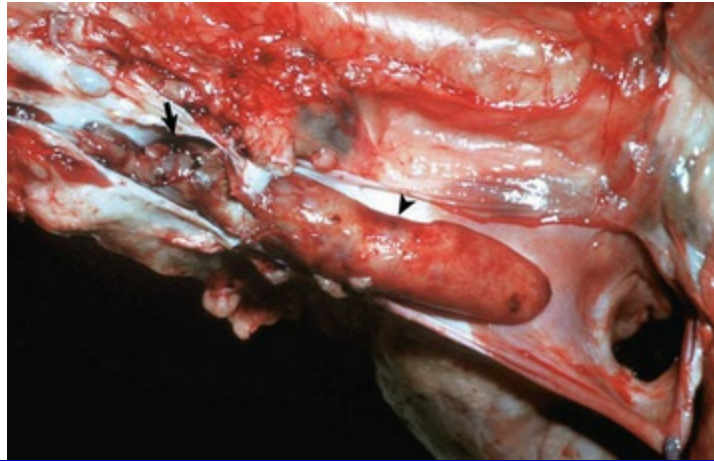



Fig. 10-43 Trombo (mural), veia jugular (aberta), cão.

Observe o trombo mural nodular (*seta* [*esquerda*]) na veia jugular. Esse trombo, provavelmente, ocorreu em um local de punção venosa, com flebite subsequente. O trombo de coloração caramelo-avermelhada e superfície lisa (*direita* [*ponta de seta*]) que se estende em direção ao coração é um trombo formado por arraste, uma continuação do trombo mural.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Diversas doenças exóticas relatáveis em animais são doenças virais, que são endoeliotrópicas, resultando em vasculite: os exemplos incluem peste suína clássica (cólera suína), doença equina africana e peste suína africana (ver as seções sobre doenças de espécies específicas de animais).

Trombose e Embolia

Coronária e Outras Artérias

A trombose ou a embolia das artérias coronarianas pode resultar em infarto do miocárdio (Fig. 10-44) e insuficiência cardíaca. Essas lesões são muito menos comuns nos animais do que nos seres humanos. Os animais afetados, normalmente, apresentam um dos diversos tipos de doença arterial coronariana, incluindo aterosclerose, arteriosclerose ou periarterite. Na aterosclerose associada ao

hipotireoidismo ou diabetes melito (discutida anteriormente), há lesões graves nas artérias coronarianas extramurais (epicárdicas) dos cães, que raramente levam à trombose e ao infarto do miocárdio. Em contraste, a arteriosclerose grave das artérias cardíacas intramurais nos cães idosos pode causar pequenos infartos miocárdicos multifocais (Fig. 10-44). Os cães afetados também apresentam, com frequência, degeneração valvular mixomatosa, (endocardiose valvular), que é uma doença relacionada à idade. Trombose ou embolia em artérias grandes, como a artéria interlobular do rim, pode levar ao infarto do tecido nutrido pela artéria (consulte a Figura Web 10-19 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; ver também o Capítulo 2).

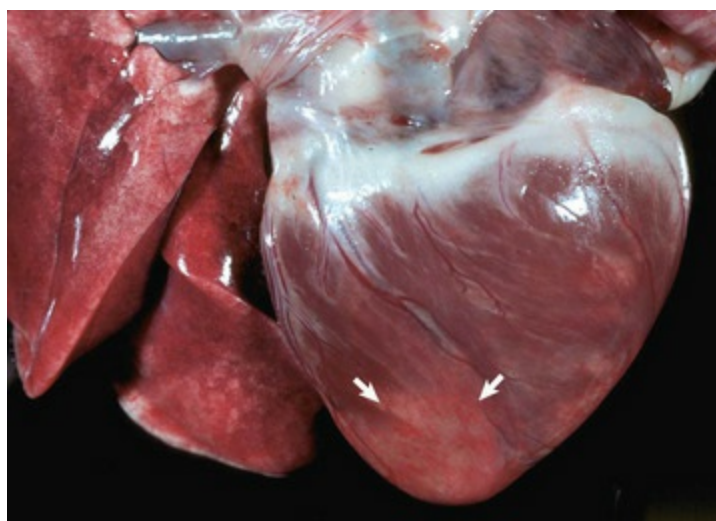



Fig. 10-44 Infarto do miocárdio, coração, ventrículos esquerdo e direito, cão. Áreas pálidas, necróticas e circunscritas (*setas*) estão presentes nas paredes ventriculares, sendo mais proeminentes no ápice.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Vasos linfáticos

Distúrbios Circulatórios

Efusões

Ruptura do Ducto Torácico

A ruptura do ducto torácico, resultante de trauma ou espontânea, causa quilotórax em cães e felinos (Fig. 9-101). Entretanto, vários casos de quilotórax ocorrem sem que haja lesão ao ducto torácico, os quais foram atribuídos a lesões que interferem no retorno venoso central ou levam à obstrução do ducto torácico (insuficiência cardíaca do lado direito, neoplasias, granulomas, trombose da veia cava cranial, dirofilariose)

ou são de natureza idiopática.

Distúrbios de Crescimento

Agenesia (Aplasia), Hipoplasia, Displasia (Disgenesia)

Ver discussão dos erros de desenvolvimento, anomalias congênitas, nas seções Distúrbios de Crescimento, Vasos Linfáticos e Distúrbios em Animais Domésticos.

Transformação Neoplástica

Os tumores que surgem de vasos linfáticos são benignos (linfangioma) e malignos (linfangiossarcoma). Ver o Capítulo 6 e também a seção Doenças em Cães.

Inflamação

As células endoteliais revestem os vasos linfáticos, estando sujeitas às mesmas reações a lesões e inflamação que no sistema vascular. A inflamação dos vasos linfáticos é denominada *linfangite*, podendo ser observada em doenças específicas, como septicemias causadas por bactérias como a *Salmonella* spp. (Quadro 10-8). A linfangite pode ser aguda, subaguda, granulomatosa ou crônica, resultando em linfedema. Ver o Capítulo 3 e também a discussão sobre mormo e outras linfangites cutâneas na seção Doenças em Cavalos.

Quadro 10-8 Doenças que Causam Linfangite em Animais

Bacterianas

Antraz suíno (*Bacillus anthracis*), doença de Johne (*Mycobacterium paratuberculosis*), tuberculose (*Mycobacterium* spp.), actinobacilose (*Actinobacillus lignieresii*), mormo (farcino) (*Pseudomonas mallei*), estreptotricose cutânea (*Dermatophilus congolensis*), farcino bovino, linfangite ulcerativa de cavalos, linfangite esporádica de cavalos, linfangite ulcerativa (*Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*)

Micóticas

Linfangite epizoótica de cavalos (*Histoplasma farciminosum*), esporotricose (*Sporothrix schenckii*)

Parasitária

Brugia spp., infecção de cães e gatos

Distúrbios em animais domésticos

As doenças cardíacas mais comuns em equinos, ruminantes, suínos, cães e gatos estão resumidas nos Quadros 10-9 e 10-10. A aparência do coração com as principais doenças neoplásicas está ilustrada na Figura 10-45.

Quadro 10-9 Doenças Cardíacas Mais Comuns em Cavalos e Animais de Trabalho

Equinos

Pericardite fibrinosa

Cardiomiopatia tóxica (ionóforos, *Algeratina altissima*)
Fibrose e calcificação do endocárdio
Endocardite

Ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

Distrofia muscular nutricional (deficiência de selênio-vitamina E)
Cardiotoxicidade (ionóforos, gossipol, *Cassia occidentalis*, *Karwinskia humboldtiana*)
"Doença do peito" (doença de altitude)
Pericardite
Endocardite
Linfoma maligno

Suínos

Doença do "coração de amora" (deficiência de selênio-vitamina E)
Pericardite
Endocardite

Quadro 10-10 Doenças Cardíacas Mais Comuns em Cães e Gatos

Cães

1. Degeneração valvular mixomatosa (endocardiose valvular)
2. Doença cardíaca congênita
3. Cardiomiopatia dilatada
4. Efusão hemorrágica do pericárdio
5. Neoplasia cardíaca
6. Dirofilariose

Gatos

1. Cardiomiopatia hipertrófica
2. Cardiomiopatia dilatada
3. Hipertrofia associada a hipertiroidismo
4. Doença cardíaca congênita

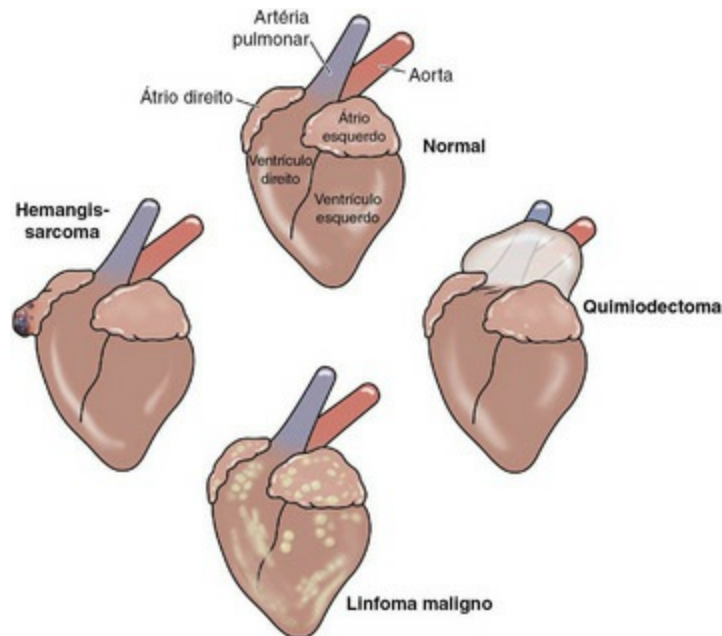



Fig. 10-45 Diagrama esquemático dos locais das principais neoplasias cardíacas.

(Redesenhada com a permissão de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Pericárdio e epicárdio

Ver discussão sobre o pericárdio e o epicárdio na seção Respostas às Lesões.

Distúrbios Circulatórios

Efusões

Hidropericárdio

O hidropericárdio ocorre naquelas doenças que apresentam edema generalizado (Fig. 10-12). Portanto, a ascite e o hidrotórax, não raro, aparecem concomitantemente ao hidropericárdio. A insuficiência cardíaca congestiva é uma causa importante de hidropericárdio e, em geral, é resultado de doenças miocárdicas, valvulares, congênitas ou neoplásicas primárias. Doenças mais específicas incluem a cardiomiopatia dilatada em cães e gatos e a "síndrome ascítica" nos frangos. O hidropericárdio também pode acompanhar a hipertensão pulmonar (p. ex., a "doença do peito" ou "doença das grandes altitudes" em bovinos), insuficiência renal e hipoproteinemia, causadas por diversas doenças crônicas debilitantes. O hidropericárdio também pode estar presente em várias doenças sistêmicas com lesão vascular, como a septicemia em suínos, a caudriose ("coração d'água" — infecção por *Cowdria ruminantium* em pequenos ruminantes), a peste equina ("doença equina africana") e a febre bovina efêmera.

Hemopericárdio

O sangramento no saco pericárdico pode resultar da ruptura atrial espontânea em cães, da ruptura atrial em cães com hemangiossarcomas, da ruptura da aorta intrapericárdica ou da artéria pulmonar em equinos ou de uma complicação de injeções intracardíacas (Figs. 10-10 e 10-11).

Distúrbios de Crescimento

Erros de Desenvolvimento: Anomalias Congênitas

Hérnias de Diafragma Peritoniopericárdicas

Observa-se a ocorrência de hérnias diafragmáticas peritoniopericárdicas em gatos e cães com desenvolvimento incompleto do diafragma. As vísceras abdominais podem ser localizadas no saco pericárdico.

Agenesia do Pericárdio

A ausência do saco do pericárdio foi raramente relatada em animais.

Atrofia

Ver discussão anterior sobre inflamação serosa da gordura na seção Pericárdio e Epicárdio, em Respostas às Lesões.

Inflamação

Pericardite

Ver discussão sobre pericardite na seção Pericárdio e Epicárdio, em Respostas às Lesões.

Pericardite Fibrinosa

A difusão hematogênica de organismos específicos pode resultar em pericardite fibrinosa. Manheimiose, carbúnculo, septicemias por coliformes, pleuropneumonia bovina contagiosa, encefalomielite bovina esporádica e infecção uterina por *Brucella* spp. ou *Arcanobacter pyogenesis* seguidas de sepse podem produzir pericardite fibrinosa. Em carneiros, manheimiose e infecções por estreptococos resultam mais comumente em pericardite fibrinosa. São recomendadas amostras coletadas com algodão estéril dos exsudatos do pericárdio para identificar o organismo causador.

Miocárdio

Ver discussão sobre o miocárdio na seção Respostas às Lesões.

Distúrbios de Crescimento

Erros de Desenvolvimento: Anomalias Congênitas

Os complexos eventos envolvidos no desenvolvimento embrionário do coração e dos grandes vasos geram oportunidades substanciais ao desenvolvimento de anomalias congênitas (Fig. 10-1). A significância funcional dessas anomalias varia amplamente. Os animais com distúrbios mais extremos serão incapazes de sobreviver *in utero*, e aqueles com lesões mais leves podem não apresentar sinais clínicos da doença ao longo de toda a vida. No entanto, os animais com distúrbios de gravidade moderada apresentam maior probabilidade de serem levados ao veterinário devido a sinais de insuficiência cardíaca com desenvolvimento gradual, incluindo pouca tolerância a exercícios, cianose e retardo no desenvolvimento corporal. A ectopia cardíaca é o desenvolvimento congênito do coração em local anormal, fora da cavidade torácica. Em bovinos, foram descritos casos em animais adultos, hígidos, nos quais o coração localizava-se na área caudoventral do pescoço, na região subcutânea. As anomalias cardiovasculares observadas com mais frequência nos animais domésticos estão relacionadas na Quadro 10-11.

Quadro 10-11 Anomalias Cardiovasculares Mais Comuns nas Espécies de Animais Domésticos

Equinos

- Defeito do septo ventricular
- Ducto arterioso patente
- Tronco arterioso persistente

Ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

- Hematomas valvulares
- Comunicação interatrial (forame oval patente)
- Defeito do septo ventricular
- Transposição da aorta e artéria pulmonar

Suínos

- Estenose subaórtica
- Defeitos do coxim do endocárdio

Cães

Ducto arterioso patente

Estenose pulmonar

Estenose subaórtica

Arco aórtico direito persistente

Defeito do septo ventricular

Gatos

Defeitos do coxim do endocárdio

Malformação mitral

Defeito do septo ventricular

Fibroelastose do endocárdio

Ducto arterioso patente

As causas das anomalias cardiovasculares congênitas são variadas. A maioria das espécies animais apresenta baixa ocorrência aleatória de malformações cardíacas espontâneas. Em várias espécies, especialmente nos cães, esses distúrbios são hereditários e podem ser atribuídos aos efeitos de genes únicos ou múltiplos. Sob condições experimentais, os defeitos congênitos cardiovasculares podem ser gerados pela exposição de fêmeas prenhes a diversos agentes químicos e medicamentos, agentes físicos, toxinas ou deficiências nutricionais. Os compostos químicos envolvidos incluem talidomida, etanol, salicilatos, griseofulvina e cortisona. A exposição pré-natal à radiação X ou à hipóxia fetal pode induzir distúrbios. As deficiências nutricionais maternas de vitamina A, ácido pantotênico, riboflavina ou zinco e a ingestão excessiva de vitamina A, ácido retinoico ou cobre podem resultar em anomalias cardiovasculares em animais neonatos. Doenças infecciosas foram suspeitas, mas não confirmadas em anomalias cardiovasculares, incluindo as infecções de “língua azul” em carneiros, vírus da diarreia bovina no gado e infecções de parvovírus em cães e gatos.

Os locais das principais anomalias cardiovasculares nos cães são apresentados na Figura 10-46.

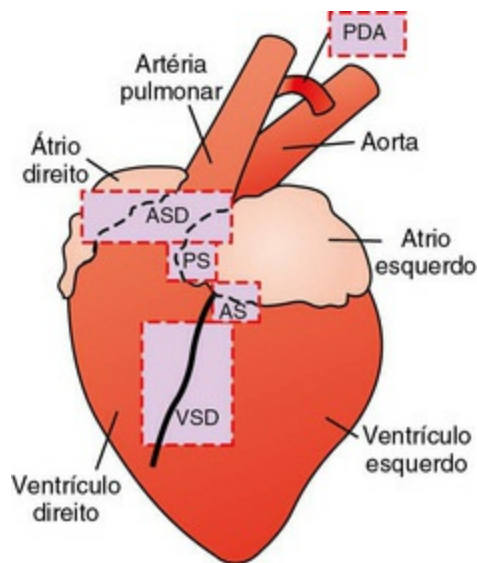



Fig. 10-46 Diagrama esquemático dos locais das principais anomalias cardiovasculares do cão. *AS,* estenose aórtica; *ASD,* defeito do septo atrial; *PDA,* ducto arterioso patente; *PS,* estenose pulmonar; *VSD,* defeito do septo ventricular.

(Redesenhada com a permissão de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Falha no Fechamento das Comunicações Cardiovasculares Fetais

Defeito do Septo Intraventricular

Um defeito do septo ventricular indica a insuficiência do desenvolvimento completo do septo interventricular e permite a mistura de sangue entre os ventrículos (Fig. 10-47). O distúrbio ocorre em várias espécies e, mais comumente, na porção superior, membranosa, do septo interventricular, em vez de no septo inferior, muscular. Dentre as raças de cães, a maior frequência foi observada no buldogue inglês, Springer Spaniel inglês e West Highland White Terrier.

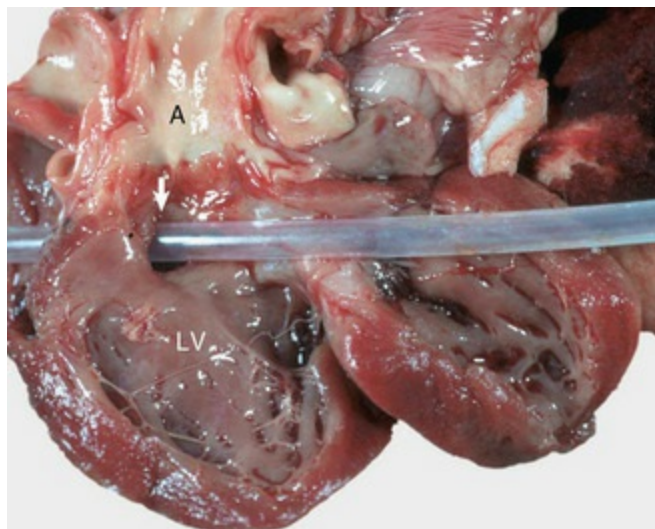



Fig. 10-47 Defeito do septo ventricular (defeito alto), coração, lado esquerdo aberto, bezerro. Observe a grande abertura na porção basal do septo ventricular (*seta*), imediatamente abaixo da

válvula aórtica, através da qual foi passado um tubo. *A,* aorta; *LV,* ventrículo esquerdo.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Defeito do Septo Atrial

Um defeito do septo atrial pode refletir a insuficiência do fechamento do forame oval, que é uma comunicação septal interatrial que permite que o sangue se desvie dos pulmões do feto, ou pode ser o resultado de defeitos septais reais em outro local, devido ao desenvolvimento falho do septo interatrial (Fig. 10-48). Apesar de essa anomalia ocorrer em todas as espécies de animais domésticos, as raças de cães com maior frequência desse distúrbio são Boxer, Doberman pinscher e Samoieda.

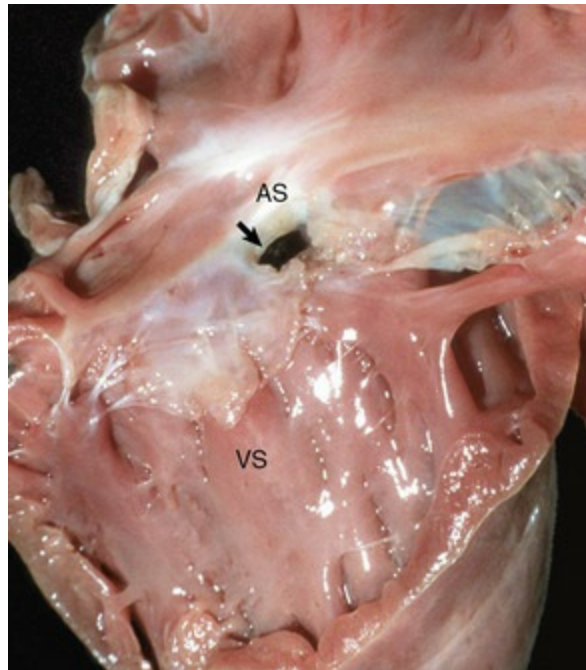



Fig. 10-48 Defeito do coxim do endocárdio e displasia da tricúspide, coração, lado direito aberto, suíno.

O defeito do coxim do endocárdio (abertura proeminente [*seta*]) pode ser confundido com defeito do septo atrial, mas não a localização e a presença de válvulas anormais incorporadas ao efeito. *AS,* septo atrial; *VS,* septo ventricular.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Tetralofia de Fallot

A tetralogia de Fallot é uma anomalia cardíaca complexa, composta por quatro lesões (Fig. 10-49). As três alterações primárias são um defeito no septo ventricular, localizado na parte superior do septo, estenose pulmonar (ver discussão posterior) e a dextroposição da aorta (ver discussão posterior). A quarta deficiência, com desenvolvimento secundário, é a hipertrofia do miocárdio ventricular direito. Essa anomalia complexa é hereditária nos cães da raça Keeshond, sendo frequente nos

buldogues ingleses. A cianose, frequentemente, constitui um achado clínico. A anomalia é uma das anormalidades cardíacas observadas com maior frequência no coração dos seres humanos (os chamados “bebês azuis”). Por meio de estudos genéticos e patológicos em cães Keeshond, determinou-se que o distúrbio básico é a hipoplasia e o mau posicionamento do septo conotruncal. Observou-se grande variedade na gravidade das lesões. O padrão hereditário nos cães Keeshond é um simples lócus autossômico com penetrância parcial em heterozigotos e penetrância completa em homozigotos.

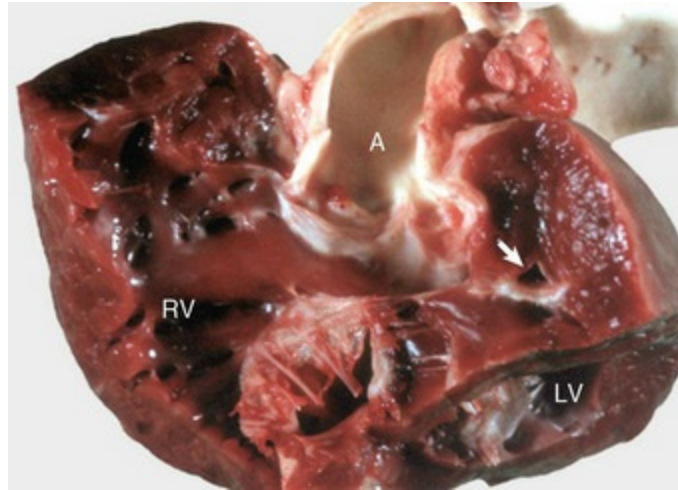



Fig. 10-49 Tetralogia de Fallot, coração, dissecado, cão.

Acima do extenso defeito membranoso do septo ventricular basal encontra-se a aorta sobreposta, aberta (*A*). Também há estenose pulmonar grave (*seta*) com hipertrofia maciça do ventrículo direito. *LV,* ventrículo esquerdo; *RV,* ventrículo direito.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Hipertrofia e Atrofia

Cardiomiopatias

As cardiomiopatias primárias e secundárias (Quadro 10-12) representam uma causa importante, eventualmente herdada de doenças generalizadas do miocárdio, sejam idiopáticas ou de causas conhecidas, que podem resultar tanto em hipertrofia como em atrofia do miocárdio afetado. As cardiomiopatias primárias ou idiopáticas são doenças cardíacas progressivas. Essas doenças afetam cães, gatos e bovinos, tendo semelhança com algumas doenças humanas. Elas estão divididas em três tipos morfológicos: cardiomiopatia hipertrófica, dilatada e restritiva. As cardiomiopatias secundárias (também denominadas *doenças musculares cardíacas específicas*) são doenças generalizadas do miocárdio de causa desconhecida.

Quadro 10-12 Cardiomiopatias em Animais

Cardiomiopatias primárias (idiopáticas)

Hipertrofia: cão, gato, rato, suíno

Dilatada (congestiva): gato, cão, *hamster*, peru, porco, bovinos, lontra marinha, leão marinho, macaco (*Macaca fascicularis*)

Restritiva: gatos

Cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica: cão, gato

Cardiomiopatias secundárias (doenças específicas do músculo cardíaco)

Hereditária (conhecida ou suspeita): cardiomiopatia hereditária em *hamsters*, camundongos, ratos, perus e bovinos; distrofia muscular ligada ao X, do tipo Duchenne dos cães Golden Retriever com deficiência de distrofina; glicogenose

Deficiências nutricionais: ver lista no Quadro 10-5; outros exemplos incluem deficiência de taurina em gatos e raposas

Tóxicas: ver lista no Quadro 10-5; outros exemplos incluem toxicidade por antraciclinas, furazolidona e NaCl

Lesões físicas e choque: ver lista no Quadro 10-5

Desordens endócrinas: hipertireoidismo, acromegalia (hipersomatotropismo), hipotireoidismo, excesso de glicocorticoides, feocromocitoma funcional, diabetes melito

Infecções: ver listas nos Quadros 10-6, 10-7 e 10-8

Infiltração neoplástica: linfoma maligno

Hipertensão sistêmica em gatos e cães: espontânea ou associada a doença renal crônica, hipertireoidismo, diabetes melito, acromegalia, aldosteronismo primário

Cardiomiopatia hipertrófica (hipertrofia)

A cardiomiopatia hipertrófica ocorre, frequentemente, em felinos, especialmente nos machos de meia-idade (1-3 anos), sendo observada raramente em cães, geralmente afetando os machos de raças de grande porte. Os felinos, em geral, apresentam insuficiência cardíaca congestiva, e aproximadamente 10%-20% apresentam paresia posterior devido ao tromboembolismo concomitante da aorta abdominal caudal ("trombo em sela"), secundário à trombose atrial esquerda. A cardiomiopatia hipertrófica é herdada como traço autossômico dominante, com penetrância completa em gatos da raça Maine coon. A ocorrência de agregados de casos envolvendo as raças de gato persa, American Shorthair, Maine Coon e Ragdoll sugere fortemente a hereditariedade da doença em alguns casos. Alguns gatos e cães morrem de forma inesperada, sendo essa a única expressão clínica da doença. Essa apresentação clínica também é observada, com frequência, em humanos com a doença. Tanto nos cães quanto nos felinos, o coração encontra-se aumentado e

apresenta hipertrofia proeminente do ventrículo esquerdo e do septo interventricular (Fig. 10-50). A cavidade ventricular esquerda é pequena, e o átrio esquerdo está dilatado. Em alguns casos, o septo intraventricular é desproporcionalmente hipertrofiado em relação ao restante do miocárdio. Microscopicamente, as lesões do miocárdio são desarranjos ou desorganizações proeminentes dos miócitos, com um arranjo entremeado, em vez de paralelo, das fibras (Fig. 10-51; consulte também a Figura Web 10-20 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Hipertrofia de miócitos, diversas alterações degenerativas nos miócitos e presença de fibrose intersticial acompanham o quadro.

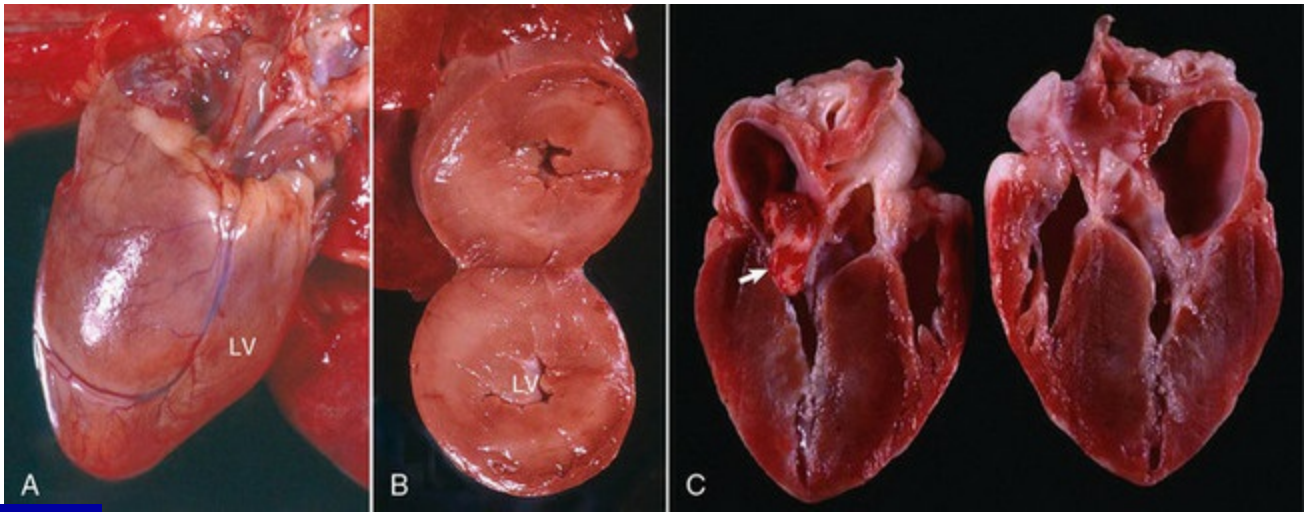



Fig. 10-50 Cardiomiopatia hipertrófica, coração, gato.

A, Observe a parede ventricular esquerda com espessamento (*LV*). **B,** A parede livre do ventrículo esquerdo e o septo espessados reduziram, acentuadamente, o lúmen do ventrículo esquerdo (*LV*). **C,** Existe severa hipertrofia concêntrica difusa da parede livre ventricular esquerda, septo intraventricular e músculos papilares. A dilatação atrial esquerda está presente. Existe uma placa fibrótica (*seta*) da porção média do septo interventricular, onde o músculo papilar hipertrofiado contrai o septo.

*(**A** e **B,** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C,** cortesia de Ettinger SJ, Feldman EC (eds): Textbook of veterinary internal medicine. Diseases of the dog and cat, vol 2, ed 7, Filadélfia, 2010, Saunders.)*

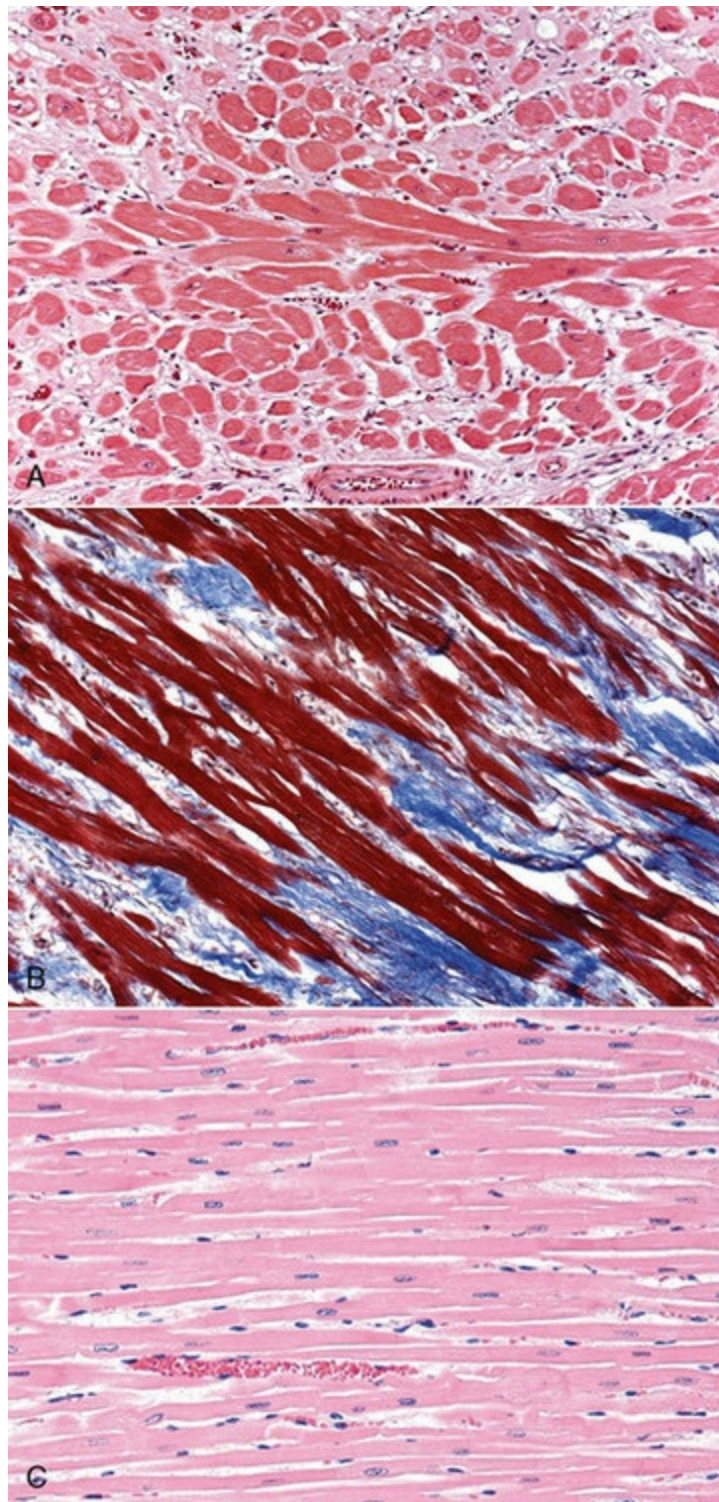



Fig. 10-51 Cardiomiopatia hipertrófica, coração, miocárdio ventricular, gato.

A, Os miócitos cardíacos estão hipertrofiados e desarranjados. Coloração H&E. **B,** A coloração tricrômica de Masson demonstrou quantidade abundante de colágeno intersticial (*azul*) produzido por fibroblastos. **C,** Miócitos cardíacos normais dispostos em feixes paralelos. Coloração H&E.

*(**A** e **B,** cortesia de Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island. **C,** cortesia de Dr. L. Borst, College of Veterinary Medicine.)*

Cardiomiopatia dilatada ou congestiva

A cardiomiopatia dilatada ou congestiva é uma causa importante de insuficiência

cardíaca congestiva em cães e gatos. Vários gatos e alguns cães afetados apresentam baixas concentrações teciduais de taurina, e a suplementação de gatos com taurina reverteu os sinais clínicos de insuficiência cardíaca. A suplementação rotineira de taurina nas rações para felinos resultou em redução drástica nos casos de cardiomiopatia dilatada. As raposas com deficiência de taurina também desenvolvem insuficiência cardíaca. Os bovinos com cardiomiopatia dilatada na Suíça e no Japão apresentam um modo recessivo autossômico de hereditariedade.

A maioria dos felinos afetados é composta por machos de meia-idade, e os cães afetados, normalmente, são machos de raças de grande porte, como Doberman, cão d'água português, dálmata, Deerhound escocês, Wolfhound irlandês, são bernardo, Afghan hound, Newfoundland, Sheepdog, dinamarquês e boxer, embora raças menores, como o Cocker spaniel inglês, possam ser afetadas. A doença, frequentemente, segue um padrão familiar nas raças afetadas e parece ser hereditária, com caráter de transmissão autossômico recessivo ou recessivo ligado ao cromossomo X. Alguns felinos também desenvolvem tromboembolismo aórtico. À necropsia, estão presentes lesões características de insuficiência cardíaca congestiva, e o coração encontra-se arredondado devido à dilatação biventricular (Figs. 10-52 e 10-53). As câmaras cardíacas dilatadas, não raro, apresentam endocárdio difusamente espessado e esbranquiçado. As alterações microscópicas e ultraestruturais são inespecíficas, leves ou ausentes, e podem incluir fibrose intersticial e infiltração gordurosa e degeneração dos miócitos, incluindo a ocorrência do padrão conhecido como "fibras onduladas".

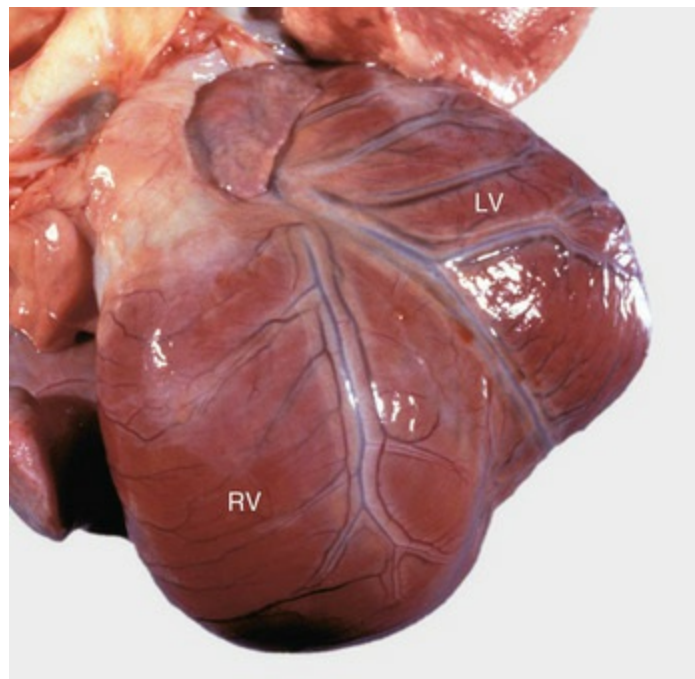



Fig. 10-52 Cardiomiopatia dilatada (congestiva), coração, ventrículo esquerdo (*LV*) e ventrículo direito (*RV*), cão. A dilatação biventricular levou à presença de um ápice cardíaco duplo.

(Cortesia de Dr. T. Boosinger, College of Veterinary Medicine, Auburn University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

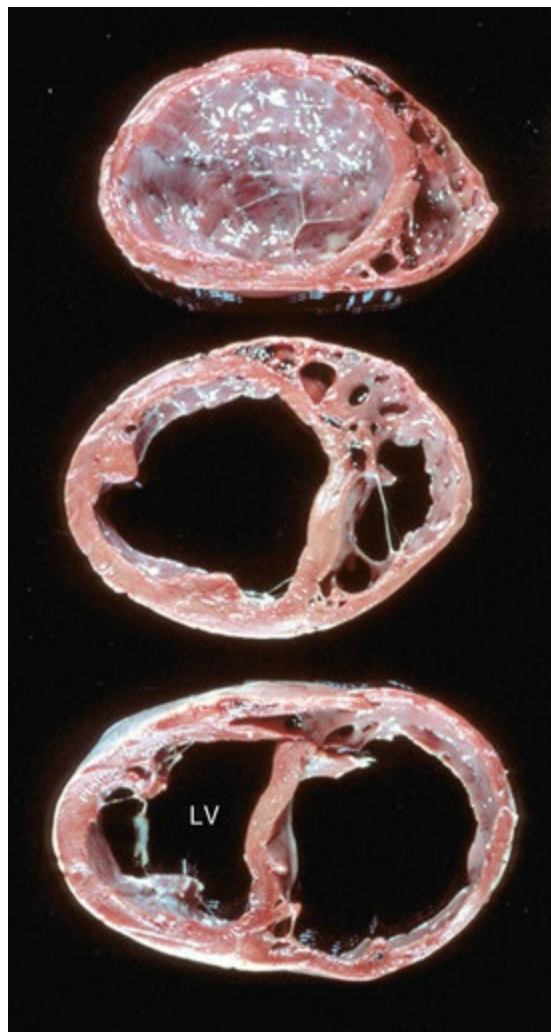



Fig. 10-53 Cardiomiopatia dilatada (congestiva), coração, ventrículos, corte transversal, cão. O ventrículo esquerdo (*LV*) e o ventrículo direito apresentam paredes delgadas, câmaras dilatadas e endocárdio fibrótico, esbranquiçado.

(Cortesia de Dr. Y. Niyo, College of Veterinary Medicine, Iowa State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Cardiomiopatia restritiva

A cardiomiopatia restritiva é infrequente. Ocorre em felinos, como uma das duas formas de lesões endocárdicas que resultam no comprometimento do preenchimento ventricular. Em uma das formas, o endocárdio do ventrículo esquerdo apresenta fibrose difusa notável. As evidências disponíveis sugerem que a lesão fibrótica é precedida pela endomiocardite. A segunda resulta do excesso de bandas moderadoras, que atravessam a cavidade ventricular esquerda. Outros exemplos da cardiomiopatia restritiva em animais incluem a fibrose endocárdica em determinadas linhagens de ratos idosos e a fibroelastose endocárdica congênita nos gatos

birmaneses (Fig. 10-54).

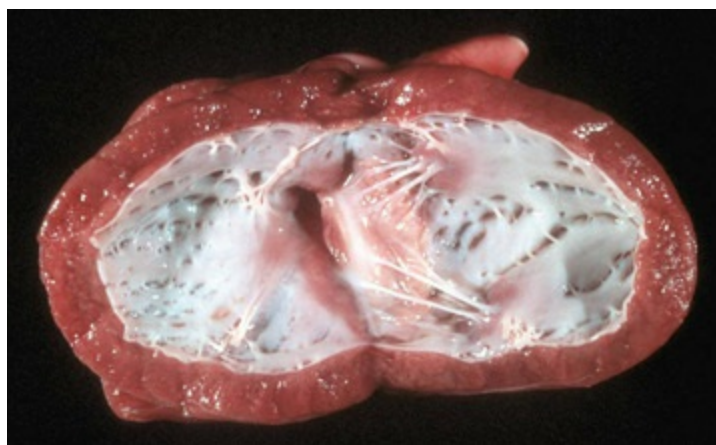



Fig. 10-54 Fibroelastose subendocárdica, coração, ventrículo esquerdo, cão. O endocárdio apresenta-se opaco devido à deposição de maior quantidade de colágeno e fibras elásticas no subendocárdio, depositadas de forma secundária à turbulência do fluxo sanguíneo nos ventrículos. Esse cão apresentou persistência do ducto arterioso. Essa lesão pode apresentar base hereditária nos gatos birmaneses e, frequentemente, constitui sequela da turbulência ventricular na doença cardíaca.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Mecanismos moleculares das cardiomiopatias hereditárias

Nossa compreensão sobre os mecanismos moleculares das cardiomiopatias hereditárias vem se desenvolvendo rapidamente. Em pacientes humanos que apresentam cardiomiopatia hipertrófica familiar, herdada de forma autossômica dominante, uma variedade de mutações de gene único foi documentada. As mutações afetam os genes que codificam as proteínas sarcoméricas dos miócitos cardíacos. As proteínas cardíacas alteradas incluem cadeias pesadas de miosina α e β, troponina T e I cardíaca, Ca-tropomiosina, actina, tinina, cadeia leve de miosina ventricular essencial, cadeia leve de miosina ventricular reguladora e a proteína C ligante de miosina. Permanece desconhecido o mecanismo pelo qual essas proteínas mutantes causam alterações funcionais e estruturais das células musculares cardíacas. No entanto, estudos recentes sugerem que o encurtamento dos telômeros (estruturas que compõem as extremidades dos cromossomos) desencadeia a apoptose das células musculares cardíacas, o que pode explicar a fibrose do miocárdio, como um achado de fase terminal da insuficiência cardíaca por várias causas, incluindo a cardiomiopatia. Algumas mutações genéticas similares e proteínas alteradas foram descobertas recentemente em diversas cardiomiopatias hereditárias de animais (p. ex., proteína C ligante de miosina cardíaca em gatos da raça Maine Coon e da raça Ragdoll com cardiomiopatia hipertrófica). Além disso, alguns casos de cardiomiopatia dilatada em pacientes humanos parecem ser hereditários. Nesses pacientes, foram documentadas

alterações em diversas proteínas miocitárias, incluindo distrofina, actina, desmina, troponina T, cadeia pesada de β-miosina, lamina e tafazina, e alterações em uma proteína reguladora do cálcio cardíaco, o fosfolamban.

Transformação Neoplástica

Várias neoplasias primárias e secundárias se desenvolvem no coração ou próximo a ele. As neoplasias primárias incluem rabdomioma, rabdomiossarcoma, schwanoma e hemangiossarcoma. Os rabdomiomas e rabdomiossarcomas são raros em animais e formam nódulos acinzentados no miocárdio, que, frequentemente, se insinuam nas câmaras cardíacas. A rabdomiomatose congênita em suínos e cobaias é de fato um hamartoma não neoplásico (isto é, malformação que, frequentemente, se assemelha a uma neoplasia, composta pelo crescimento excessivo de células maduras e tecidos presentes normalmente no órgão afetado). Áreas simples ou múltiplas, pálidas, mal circunscritas encontram-se dispersas no miocárdio, as quais são compostas por grandes miócitos, repletos de glicogênio.

O linfoma maligno (linfossarcoma) é a causa secundária mais comum de ocorrência de neoplasma no coração e frequentemente causa lesões no coração dos bovinos, que podem ser graves o suficiente para provocar a morte por insuficiência cardíaca. As lesões cardíacas também podem estar presentes em cães e felinos que apresentem linfoma maligno. A infiltração de células neoplásicas pode ser difusa ou nodular e envolver o miocárdio, o endocárdio e o pericárdio. O tecido neoplásico se apresenta na forma de massas brancas, podendo ser semelhantes a depósitos de gordura (Fig. 10-55). Microscopicamente, infiltrações extensas de linfócitos neoplásicos estão presentes entre os miócitos (Fig. 10-56). Outras neoplasias, como os melanomas malignos, ocasionalmente apresentam lesões metastáticas no coração.

A

B

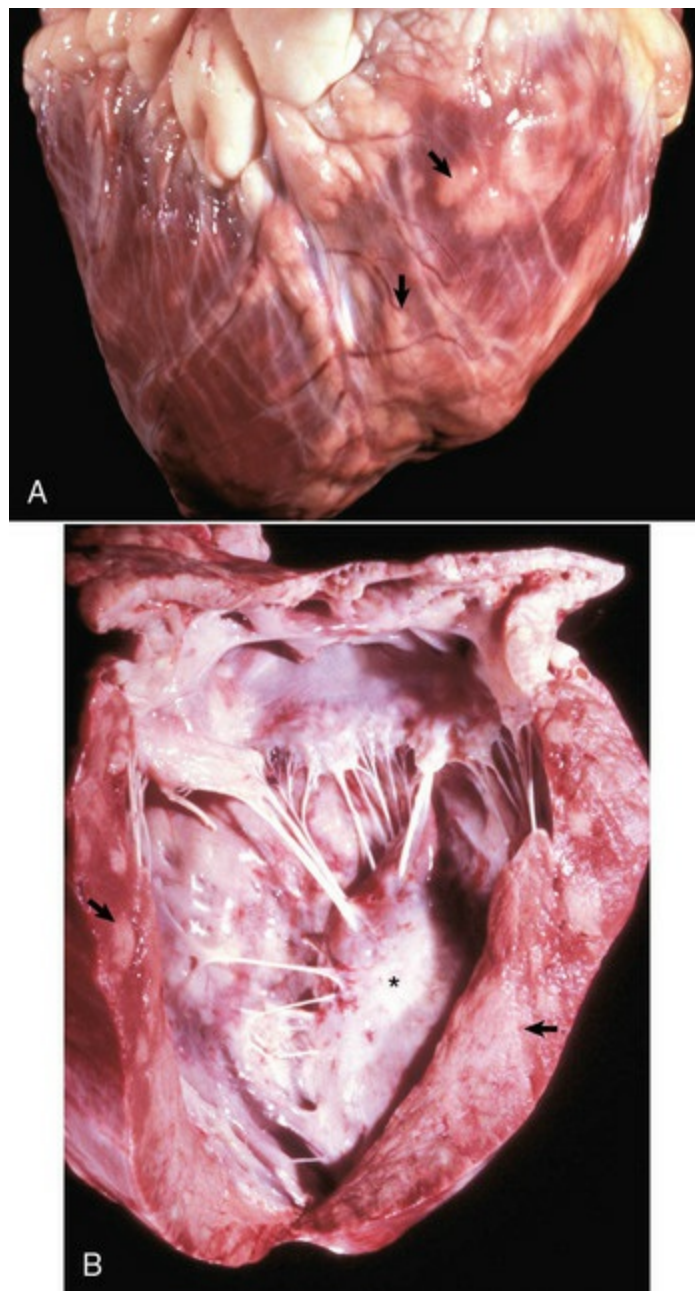



Fig. 10-55 Linfossarcoma, coração, miocárdio, vaca.

A, Os locais de infiltração de linfócitos neoplásicos no miocárdio ventricular são evidenciados como inúmeras áreas esbranquiçadas e nódulos (*setas*). **B,** Áreas esbranquiçadas de tumor similares são observadas na secção da parede ventricular esquerda (*setas*) e na região subendocárdica (*asterisco*) no septo ventricular.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

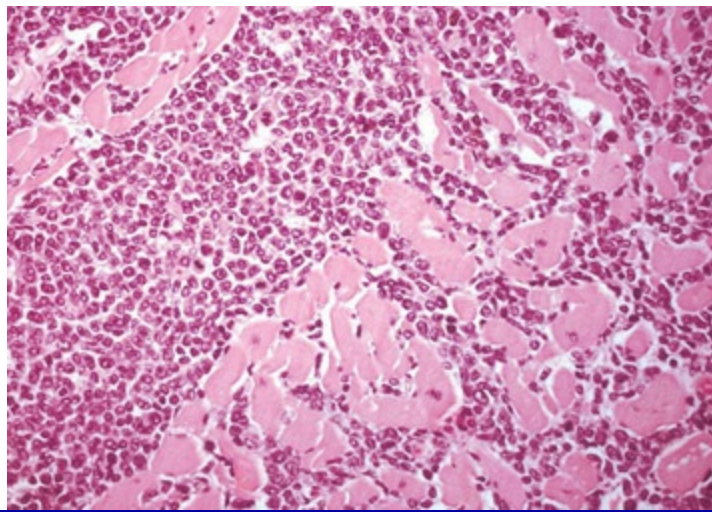



Fig. 10-56 Linfossarcoma, coração, secção do miocárdio, vaca.
Os linfócitos neoplásicos estão extensamente infiltrados entre os miócitos cardíacos. A infiltração extensa pode resultar na atrofia e na perda dos miócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Tumores com base no coração são neoplasias primárias de tecidos extracardíacos em cães e raramente em gatos. Eles surgem na base do coração, podendo produzir obstrução vascular e insuficiência cardíaca. A neoplasia mais comum com origem nesse local é o tumor do corpo aórtico, ou quemodectoma (paraganglioma), mas, ocasionalmente, tecido ectópico da tireoide ou da paratireoide dá origem a neoplasias nessa área. O corpo aórtico é um órgão quimiorreceptor. Em alguns casos, os tumores do corpo aórtico tornam-se massas grandes, esbranquiçadas, firmes, que circundam e comprimem os grandes vasos e os átrios (Fig. 10-57). As raças de cães braquicefálicos são afetadas com maior frequência. Microscopicamente, as células neoplásicas são poliédricas, com citoplasma vacuolizado, e são sustentadas por um estroma de tecido conjuntivo abundante e fino (Fig. 12-55).

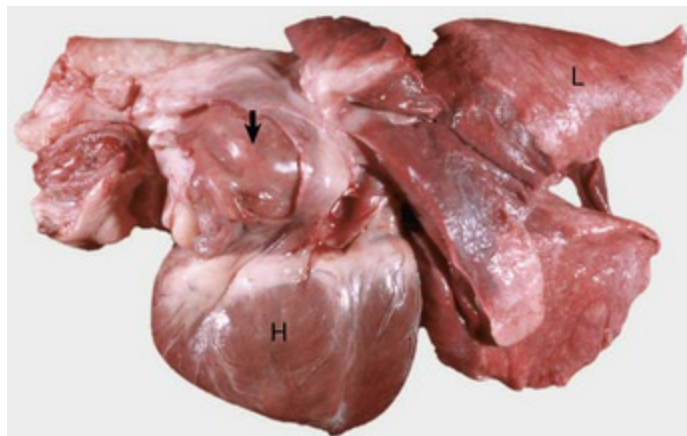



Fig. 10-57 Quemodectoma (tumor da base do coração), corpo aórtico, cão.
Observe a grande massa (*seta*) na base do coração (*H*). *L,* Pulmões.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Degeneração e Morte Celular

Toxicoses

Os mecanismos da cardiotoxicidade incluem (1) a ação farmacológica excessiva das drogas que atuam nos tecidos cardiovasculares; (2) a exposição a substâncias que deprimem a função do miocárdio; (3) a lesão direta das células musculares cardíacas por agentes químicos; e (4) as reações de hipersensibilidade.

Toxinas de Plantas

Degeneração do miocárdio induzida por Algerantina altissima

Ver discussão sobre a *Algerantina altissima* — degeneração do miocárdio induzida na seção Doenças em Equinos.

Toxinas Químicas

Degeneração do miocárdio induzida por ionóforos

Ver discussão sobre a degeneração do miocárdio induzida por ionóforos na seção Doenças em Equinos.

Degeneração do miocárdio induzida por gossipol

Ver discussão sobre a degeneração do miocárdio induzida por gossipol na seção Doenças em Ruminantes

Degeneração do miocárdio induzida por agentes quimioterápicos

Nos últimos anos, a cardiotoxicidade emergiu como entidade clínica significativa na medicina veterinária, com o uso crescente de drogas antineoplásicas na prática de pequenos animais e o uso disseminado dos promotores de crescimento em ruminantes (Fig. 10-69).

Necrose e Mineralização do Miocárdio

A necrose e a mineralização do miocárdio podem apresentar inúmeras causas, incluindo deficiências nutricionais, toxinas químicas e herbáceas, isquemia, distúrbios metabólicos, doenças hereditárias e lesões físicas (Quadro 10-5). Dessa ampla lista de causas das lesões miocárdicas, alguns dos exemplos atuais observados com maior frequência são a toxicidade por ionóforos em equinos e ruminantes, a deficiência de vitamina E e selênio em animais jovens de todas as espécies, a “síndrome coração-cérebro” dos cães (Fig. 10-83), a toxicidade por atraciclinas em cães e a toxicose por gossipol em suínos. Em diversas regiões do mundo, inúmeras mortes de ruminantes

têm resultado do consumo de plantas tóxicas, como a *Acacia georginae* e *Dichapetalum cymosum*.

Doença do "Coração de Amora"

Ver a discussão da doença do "coração de amora" na seção Doenças em Suínos.

Síndrome Cérebro-Coração

Ver discussão sobre essa síndrome no Capítulo 14.

Inflamação

Miocardite

Ver discussão sobre inflamação na seção Miocárdio, Respostas às Lesões.

Septicemias Bacterianas

Ver discussão sobre septicemias bacterianas no Capítulo 4.

Sistema de condução cardíaca

Ver discussão sobre o sistema de condução cardíaca na seção Respostas às Lesões.

Distúrbios de Crescimento

Transformação Neoplástica

Schwanomas

Os schwanomas envolvem os nervos cardíacos em bovinos e apresentam-se como nódulos esbranquiçados, únicos ou múltiplos, achados incidentalmente no abate (Fig. 14-115).

Degeneração e Morte Celular

A maioria das doenças do sistema de condução foi descrita em cães e equinos provavelmente porque as avaliações cardiológicas clínicas são realizadas de forma mais frequente nessas espécies. As doenças do sistema de condução secundário resultam de doenças do miocárdio (inflamação, neoplasia ou degeneração) próximas ao sistema de condução. As doenças específicas presumivelmente hereditárias em cães incluem (1) síncope em cães Pug com lesões no feixe de His; (2) parada sinusal intermitente em cães dálmatas surdos, presumidamente associada a lesões no nó sinusal; (3) síncope sinoatrial (síndrome do seio enfermo) em fêmeas de Schnauzer

miniatura, terriers brancos White Highland, Cocker Spaniels e Dachshunds; e (4) arritmia ventricular hereditária e morte súbita, inesperada, em pastores alemães, e (5) doença de condução generalizada em cães de trenó do Alasca que tiveram morte súbita e inesperada em corridas. Outras arritmias em cães e equinos são a fibrilação atrial e o bloqueio cardíaco. Cães com fibrilação atrial com frequência apresentam insuficiência cardíaca congestiva concomitante e possuem dilatação atrial com insuficiência da válvula AV, mas cavalos em geral apresentam expectativa de vida normal ou quase normal, muitas vezes respondem à cardioversão, apresentando na necropsia fibrose miocárdica. O bloqueio cardíaco de primeiro grau (atraso do impulso através do nó AV), segundo grau (falha intermitente de condução pelo nó AV levando à irregularidade de batimentos) e terceiro grau (completo) foi associado a lesões do miocárdio, como áreas de cicatriz em equinos e cães. O bloqueio cardíaco de segundo grau é considerado um fenômeno normal em equinos.

A parada atrial persistente (átrio silencioso, miopatia atrioventricular) é uma doença cardíaca progressiva, que acomete em cães Springer spaniels ingleses e gatos siameses, e é caracterizada por dilatação e fibrose atriais notáveis.

A fibrilação atrial ocorre em bovinos, associada à dilatação e fibrose do átrio direito e a alterações no nó sinoatrial. Além disso, a morte súbita cardíaca é descrita em cavalos de corrida, com fibrose miocárdica do átrio direito, fibrose do septo ventricular superior e arteriosclerose das artérias intramiocárdicas.

Endocárdio e válvulas cardíacas

Ver discussão sobre o endocárdio e válvulas cardíacas na seção Respostas às Lesões. Os principais tipos de doenças valvulares atrioventriculares são mostrados na Figura 10-58.

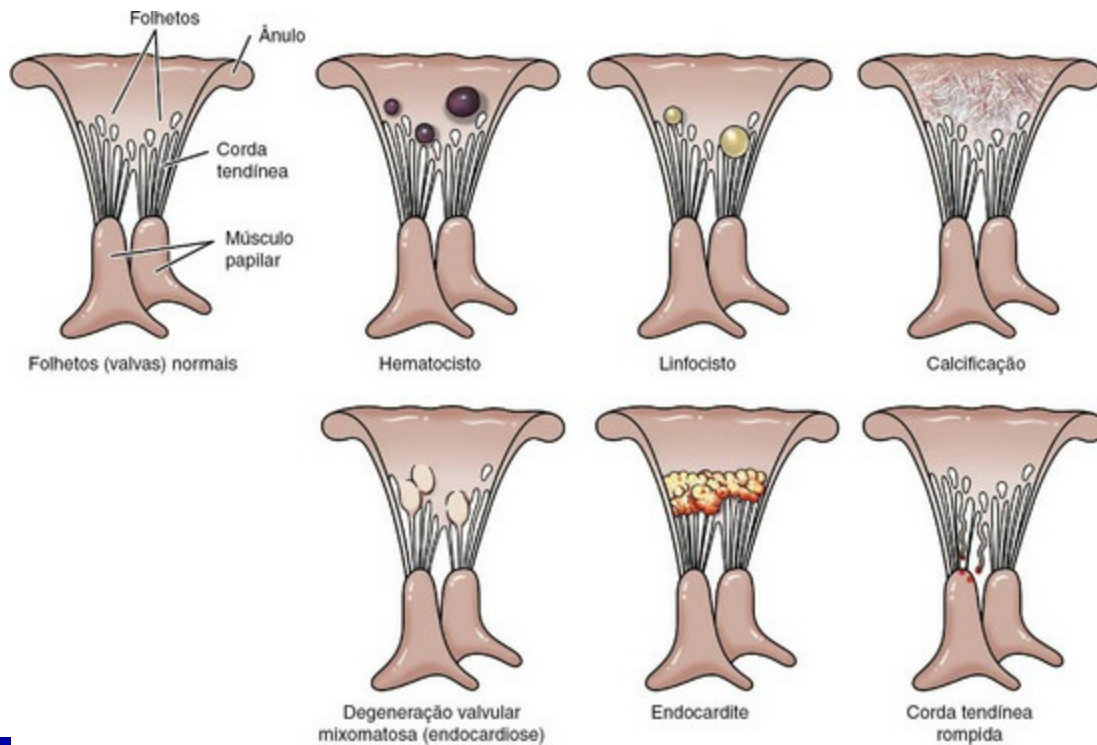



Fig. 10-58 Diagrama esquemático dos principais tipos de doenças valvulares atrioventriculares cardíacas.

(Redesenhada com a permissão de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Distúrbios de Crescimento

Erros de Desenvolvimento: Anomalias Congênitas

Falha no Desenvolvimento Valvular Normal

Estenose pulmonar

A estenose pulmonar foi reconhecida como uma anomalia de ocorrência frequente em cães, sendo hereditária em raças como o Beagle (Fig. 10-59). Outras raças nas quais essa lesão é frequente são Basset hound, Boxer, Chow chow, Cocker spaniel, buldogue inglês, labrador retriever, Mastiff, Newfoundland, Samoieda, Schnauzer e Terriers. Diversos tipos de lesões valvulares foram descritos, incluindo a formação de uma banda circunferencial de tecido fibroso ou muscular sob a válvula (estenose subvalvular) ou malformação da válvula (estenose valvular), com pequeno orifício central em um domo de tecido valvular espesso. A hipertrofia concêntrica visível (ver a discussão sobre hipertrofia na seção Distúrbios do Crescimento, Miocárdio, Resposta às Lesões) do ventrículo direito se desenvolve como resultante de sobrecarga de pressão

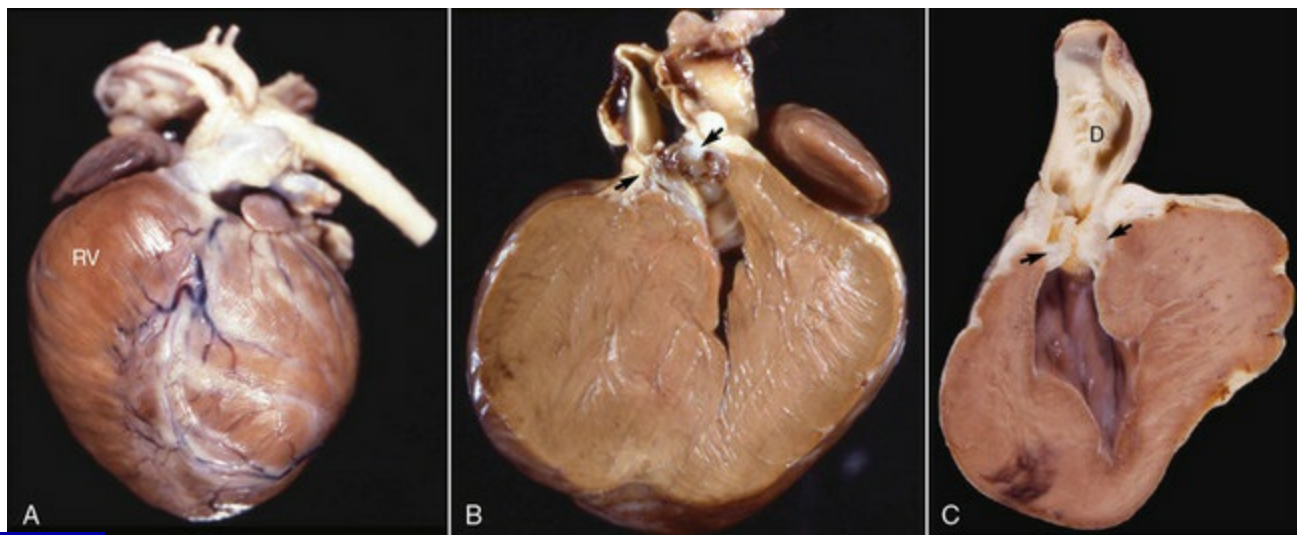



Fig. 10-59 Estenose pulmonar, coração, artéria pulmonar, cão.

A, Coração fechado e **B,** coração seccionado. Observe a hipertrofia ventricular direita concêntrica proeminente (*RV*) resultante de sobrecarga de pressão. O orifício da válvula pulmonar (*setas*) está acentuadamente estreitado. **C,** Coração seccionado, existindo dilatação pós-estenótica (*D*) da artéria pulmonar com espessamento irregular da íntima (lesões de jato).

(Cortesia de Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island.)

Estenose aórtica e subaórtica

Estenoses autênticas da válvula aórtica são incomuns. A estenose subaórtica é uma anomalia cardíaca observada com frequência em cães e suínos. Aparentemente, é hereditária nos cães das raças Newfoundland, Boxer e pastor alemão (Fig. 10-60). A lesão também é observada nas raças Pointer alemão de pelo curto, Golden retriever, dinamarquês, Rottweiler, Samoieda e Bull terrier. Nos casos clínicos, a estenose é gerada pela presença de uma zona espessa no tecido fibroso endocárdico, que enlaça o trajeto de efluxo ventricular esquerdo abaixo da válvula. Nos casos leves, frequentemente subclínicos, a lesão limita-se a nódulos brancos no septo ventricular, imediatamente abaixo da válvula. Microscopicamente, tecido endocárdico alterado pode conter células mesenquimais proliferativas, substância amorfa mucinosa e focos de cartilagem metaplásica. Outras lesões cardíacas se desenvolvem como resultado da alteração do efluxo ventricular esquerdo, as quais incluem hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, múltiplos focos de necrose miocárdica, fibrose na parede ventricular esquerda interna e espessamento das paredes das artérias intramiocárdicas.

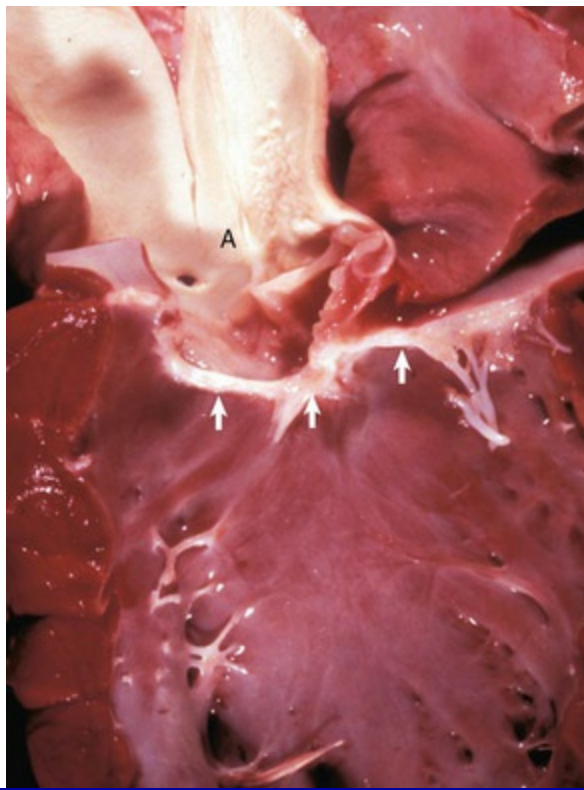



Fig. 10-60 Estenose subaórtica, coração, lado esquerdo aberto, cão.

Uma banda larga, branca, espessa de tecido conjuntivo fibroso (*setas*) circunda o trajeto de efluxo ventricular esquerdo, abaixo da válvula aórtica. A força do sangue ejetado através da lesão estenótica é responsável pelas "lesões de jato" na aorta (A) sobrejacente (metade direita — superfície com rugosidades; metade esquerda — dilatação [observe a *área* acinzentada]).

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Displasias valvulares: defeitos de coxins endocárdicos

Outras anomalias do desenvolvimento valvular incluem os defeitos dos coxins endocárdicos (persistência do canal atrioventricular) em suínos, ovinos e felinos, a displasia da mitral em felinos e cães, e a displasia da tricúspide em felinos e cães (Fig. 10-48). A displasia da tricúspide é hereditária, com traço autossômico dominante com reduzida penetrância em cães labrador retriever. A válvula tricúspide está anormal, com os cordões tendíneos encurtados e espessos, resultando em válvula não funcional, causando insuficiência cardíaca do lado direito.

Outras Anomalias do Endocárdio

Fibroelastose do endocárdio

A fibroelastose do endocárdio em animais foi reconhecida historicamente como um defeito cardíaco primário em gatos das raças birmanesa e siamesa. Os animais afetados apresentam endocárdio espesso e esbranquiçado, especialmente no ventrículo esquerdo, devido à proliferação do tecido fibroelástico (Fig. 10-54). A fibroelastose do endocárdio é uma reação do endocárdio à hipóxia, sendo

frequentemente associada com doenças cardíacas, resultando em câmaras cardíacas dilatadas. Não foi esclarecido se consiste em anomalia congênita autêntica ou uma resposta à dilatação atrial esquerda.

Hematomas valvulares

Ver a discussão sobre hematomas valvulares na seção Doenças em Ruminantes.

Linfocisto valvular

Ver a discussão sobre linfocisto valvular na seção Doenças em Ruminantes.

Degeneração e Morte Celular

Endocardite Urêmica

A endocardite urêmica é mais usualmente doença de cães que apresentam episódios agudos ou repetidos de uremia. Esses episódios causam endocardite ulcerativa (lesão do endotélio) do átrio esquerdo, que é resolvida através da cura caracterizada por fibrose, com ou sem mineralização e átrio dilatado cronicamente (Fig. 10-61).

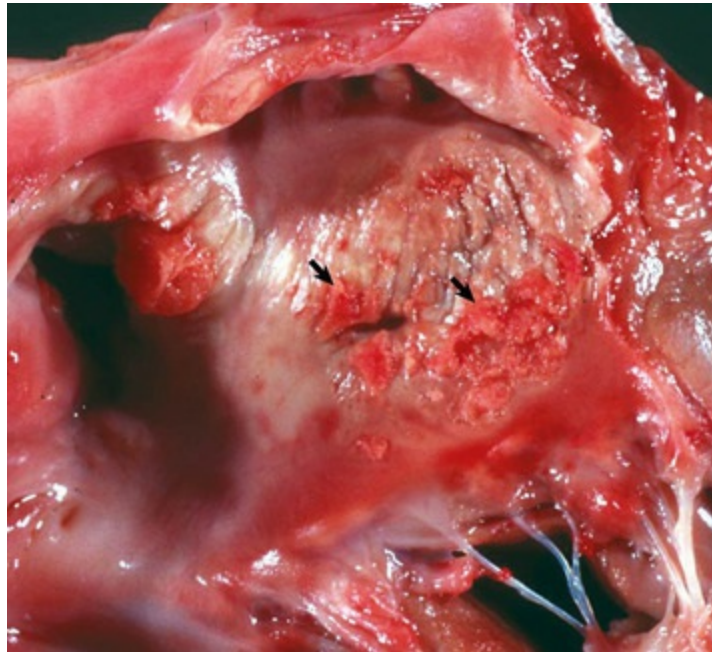



Fig. 10-61 Endocardite ulcerativa (uremia), coração, endocárdio do átrio esquerdo, cão. Observe a área branco-avermelhada, espessa, enrugada (*setas*) pela endocardite, mineralização e formação de tecido fibroso (*cicatriz*).

(Cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Degeneração Valvular Mixomatosa (Endocardiose Valvular)

Alterações degenerativas em válvulas são com frequência observadas em cães idosos,

sendo que o processo que conduz às lesões é denominado *degeneração valvular mixomatosa* (endocardiose valvular). Ver também a seção Doenças em Cães; ver também a Figura 10-84.

Mineralização do Endocárdio

A mineralização ocorre devido à ingestão de quantidades excessivas de vitamina D e à intoxicação por plantas calcinogênicas (*Cestrum diurnum*, *Trisetum flavescens*, *Solanum malacoxylon*, *Solanum torvum*), que contêm análogos da vitamina D. As síndromes bovinas induzidas por essas plantas recebem nomes diferentes, em várias áreas do mundo, como "doença caquetizante de Manchester", na Jamaica, "calcinose enzoótica", na Europa, "doença Naahelu", no Havaí, "enteque seco", na Argentina, e "espichamento", no Brasil. Surgem diversas placas grandes, brancas, rugosas e firmes de tecido fibroelástico mineralizado no endocárdio e na camada íntima das grandes artérias elásticas. Forma-se fibrose, com ou sem mineralização, no coração cronicamente dilatado, em bovinos debilitados pela doença de Johne (Figs. 10-32 e 10-39), em cães com lesões cicatrizadas causadas pela endocardite ulcerativa do átrio esquerdo, associada a um episódio urêmico anterior (Fig. 10-61), e nas conhecidas "lesões de jato", produzidas pelo trauma do refluxo de sangue nas insuficiências valvulares.

Inflamação

Endocardite Valvular

Ver a discussão sobre endocardite valvular vegetativa e endocardite mural na seção Inflamação, Endocárdio, Respostas às Lesões, assim como na discussão sobre endocardite valvular no Capítulo 3.

Sistemas vasculares sanguíneo e linfático

Ver a discussão sobre sistema vascular sanguíneo e linfático na seção Respostas às Lesões. As principais doenças arteriais estão ilustradas na Figura 10-62.

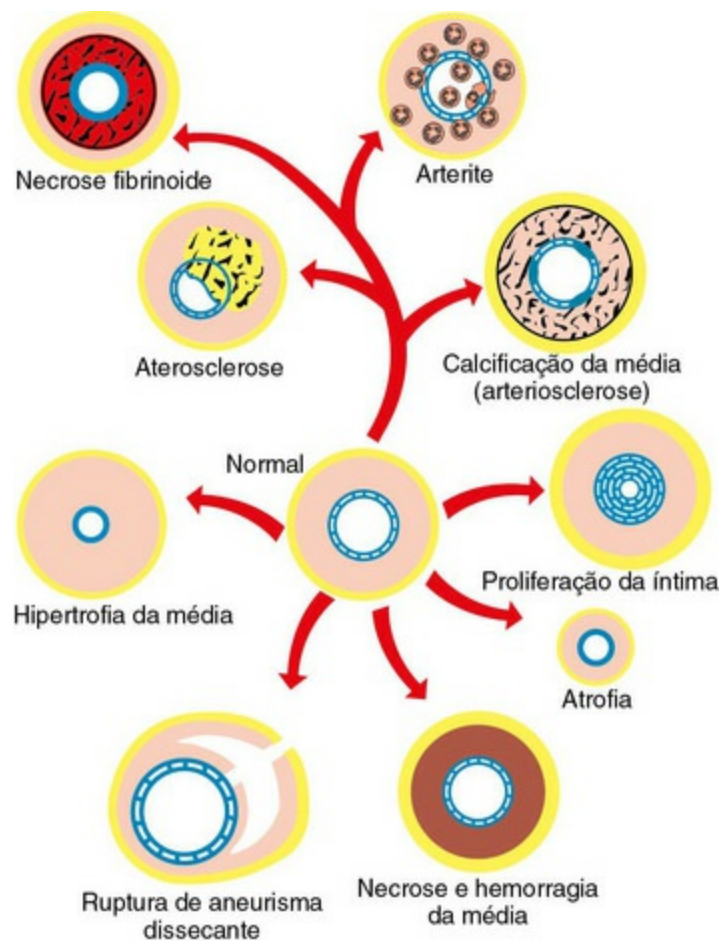



Fig. 10-62 Diagrama esquemático das principais doenças arteriais.

(Redesenhada com a permissão de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Vasos Sanguíneos

Distúrbios Circulatórios

Efusões

Ver mais adiante a discussão sobre o hemopericárdio sob efusões nas seções Distúrbios de Circulação, Pericárdio e Epicárdio, Respostas às Lesões e Distúrbios em Animais Domésticos.

Ruptura aórtica e ruptura de grandes artérias

A ruptura aórtica, assim como a ruptura de grandes artérias, pode ser sequela de trauma grave ou ocorrer espontaneamente (Figs. 10-34 e 10-35). A ruptura súbita da aorta ascendente ou da artéria pulmonar próxima à válvula pulmonar em equinos está associada a atividades físicas acentuadas e ao trauma grave no tórax ventral, causado por quedas. A morte sucede rapidamente pelo tamponamento cardíaco, pois a ruptura ocorre na porção da aorta ou da artéria pulmonar que permanece dentro do saco pericárdico. Nos equinos, a artéria carótida interna pode se romper na bolsa

gutural adjacente, com subsequente epistaxe. Essa é uma consequência da infecção micótica profunda da bolsa gutural. A ruptura da artéria uterina média pode ocorrer durante o parto, nas éguas, e com a torção ou o prolapso uterinos, nas vacas. A ruptura aórtica, com ou sem dissecação, é uma importante causa de morte em perus machos. As doenças vasculares mais comuns com ruptura estão listadas no Quadro 10-13.

Quadro 10-13 Doenças Vasculares Mais Comuns com Ruptura

Ruptura da aorta: cavalo, peru
Ruptura da artéria carótica: cavalo
Ruptura do ducto torácico: cão e gato

Dilatação Gástrica e de Vólvulos

Ver discussão sobre dilatação gástrica e de vólvulos no Capítulo 7.

Distúrbios de Crescimento

Erros de Desenvolvimento: Anomalias Congênitas

Falha no fechamento das comunicações cardiovasculares fetais

Ducto arterioso patente

Ver a discussão sobre ducto arterioso patente na seção Doenças em Cães.

Desvio portacaval

Os desvios portacavais ocorrem em animais, particularmente em cães. O fluxo normal da veia portal é desviado, parcial ou totalmente, para a circulação sistêmica, contornando o fígado (Fig. 10-63). A detoxificação hepática necessária é, então, incompleta, podendo resultar em sinais neurológicos e componentes da bile na circulação em nível elevado. A síndrome neurológica resultante é denominada *encefalopatia hepática*. Especificamente, esse tipo de desvio representa a conservação de estruturas vasculares fetais, como na persistência do ducto venoso, ou se origina da dilatação proeminente de vários desvios portossistêmicos que, normalmente, são constituídos por vasos bastante pequenos. Ver o Capítulo 8 sobre doenças do fígado para mais detalhes.

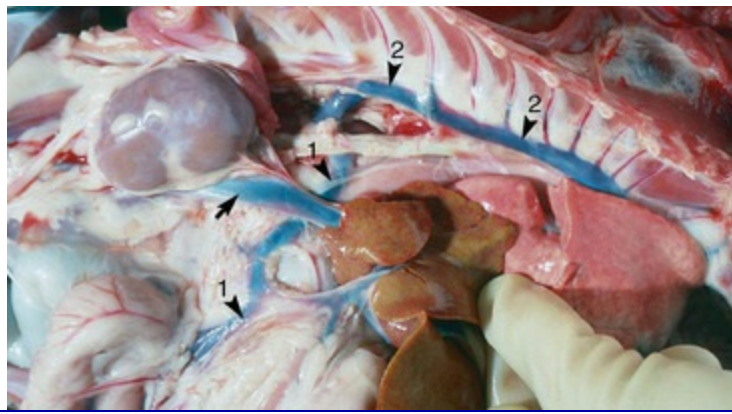



Fig. 10-63 Desvio portossistêmico (porta-cava), cão.

Observe que a ramificação da veia portal (*ponta de seta 1*) passa sob a veia cava caudal (*seta*) e faz anastomose com a veia ázigos (*ponta de seta 2*). A veia ázigos retorna o sangue para a veia cava caudal próxima ao coração; dessa forma, esse sangue e seus metabólitos de amônia e proteína são desviados do processamento de nitrogênio ureico (BUN) no fígado diretamente para o sangue. O fígado está com coloração normal mas extremamente pequeno, o que é característico desses tipos de desvios (ver o Cap. 8).

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Mau posicionamento de grandes vasos

Arco aórtico direito persistente

A persistência do arco aórtico direito ocorre em cães; as raças pastor alemão, Setter irlandês e dinamarquês são predispostas (Fig. 10-64). Esse defeito surge porque o quarto arco aórtico direito, em vez do esquerdo, se desenvolve e ascende do lado direito da linha média, fazendo com que o ligamento arterioso forme um anel vascular sobre o esôfago e a traqueia. Essa disposição, eventualmente, resulta em obstrução esofágica e dilatação proximal (megaesôfago), resultando com frequência em pneumonia por aspiração, conforme o animal se desenvolve e passa a comer alimentos sólidos.

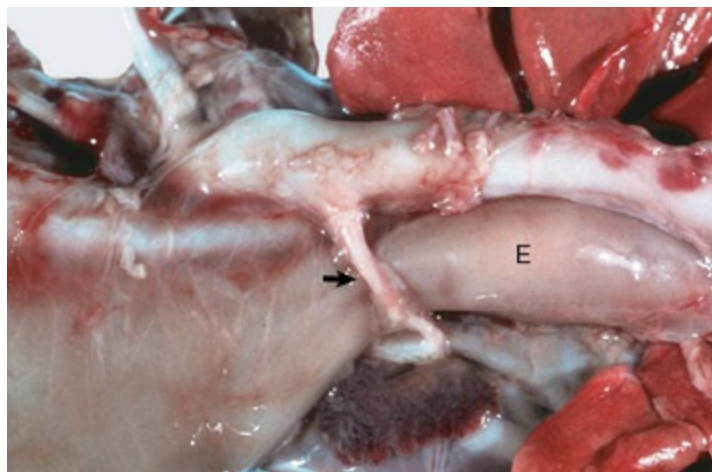



Fig. 10-64 Persistência do arco aórtico direito, ligamento arterioso, megaesôfago, bezerro.

Durante a embriogênese, a aorta formou-se a partir do arco aórtico direito, em vez do esquerdo; portanto, a aorta apresenta-se agora à direita. Para que o ligamento arterioso (*seta*) conecte a aorta à artéria pulmonar, ele deve passar dorsalmente sobre o esôfago e a traqueia. O ligamento junto da aorta e da artéria pulmonar forma um anel vascular que comprime o esôfago (*E*), que se encontra dilatado na porção cranial à constrição.

(Cortesia de Dr. S. Snyder, College of Veterinary Medicine, Colorado State University, e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Transposição da aorta e artéria pulmonar

A transposição das artérias pulmonar e aorta é uma anomalia grave, que apresenta diversos tipos. Na transposição completa, a aorta serve como fluxo de saída do ventrículo direito e a artéria pulmonar é o fluxo de saída primário do ventrículo esquerdo. Outras anomalias congênitas, incluindo defeito septal ventricular, a acompanham com frequência.

Melanose Vascular

Ver discussão sobre melanose vascular nos Capítulos 1 e 2.

Transformação Neoplástica

Ver discussão sobre transformação neoplástica na seção Doenças em Cães.

Degeneração e Morte Celular

Os intoxicantes que afetam vasos estão listados no Quadro Web 10-1, disponível no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Deficiência de Vitamina E-Selênio

Ver discussão sobre deficiência de vitamina E-selênio na seção Doenças em Suínos.

Inflamação

Onfaloflebite ("Mal do Umbigo")

A onfaloflebite ("mal do umbigo") é a inflamação da veia umbilical e, frequentemente, ocorre em animais de criatórios, devido à contaminação bacteriana do umbigo imediatamente após o parto. As bactérias desse local podem causar septicemia, poliartrite purulenta, abscessos hepáticos (a veia umbilical escoa no fígado) e abscessos umbilicais.

Tromboflebite Jugular

A tromboflebite jugular pode estar associada com introdução de cateteres jugulares,

sendo relatada como aumentada com condições de doenças concomitantes diversas, tais como hipoproteinemia, salmonelose, endotoxemia e doenças do intestino grosso (Fig. 10-43).

Vasos Linfáticos

Distúrbios Circulatórios

Efusões

Ruptura do ducto torácico

A ruptura do ducto torácico, resultante de trauma ou espontânea, causa quilotórax em cães e felinos (Fig. 9-101). Entretanto, vários casos de quilotórax ocorrem sem que haja lesão ao ducto torácico, os quais foram atribuídos a lesões que interferem no retorno venoso central ou levam à obstrução do ducto torácico (insuficiência cardíaca do lado direito, neoplasias, granulomas, trombose da veia cava cranial, dirofilariose) ou são de natureza idiopática.

Distúrbios de Crescimento

Erros de Desenvolvimento: Anomalias Congênitas

Linfangiectasia

A linfangiectasia é a dilatação dos vasos linfáticos. A causa pode ser anomalia congênita (Fig. 10-65) ou obstrução da drenagem linfática por massas invasivas de neoplasias malignas (Fig. 10-66).

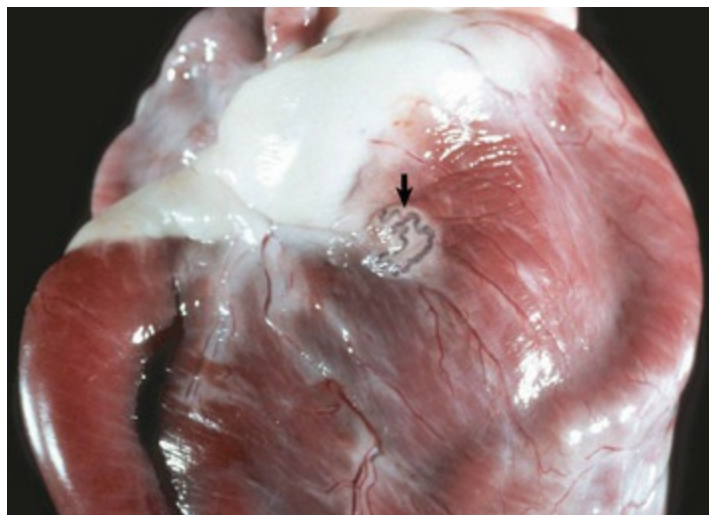



Fig. 10-65 Linfangiectasia congênita, epicárdio, equino jovem.

Observe a aparência tortuosa do vaso linfático epicárdico (*seta*). Na linfangiectasia congênita, os vasos linfáticos não se conectam a outros vasos ou são obstruídos devido ao desenvolvimento anômalo.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Fig. 10-66 Linfangiectasia adquirida, linfoma (linfossarcoma), mesocólon, equino. Observe os vasos linfáticos distendidos na superfície serosa do cólon maior, resultante do bloqueio do fluxo linfático através dos linfonodos cólicos, causado pela compressão dos seios linfáticos subcapsular e medular por linfócitos neoplásicos em proliferação.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Linfedema hereditário

O linfedema hereditário foi descrito em cães, bezerros, Ayrshire e Angus, e suínos. Os animais afetados apresentam edema subcutâneo proeminente que, nos bezerros, frequentemente causa inchaço grave da ponta das orelhas. A interferência na drenagem linfática resulta do desenvolvimento comprometido dos vasos linfáticos, que são aplásicos ou hipoplásicos.

Transformação Neoplástica

O linfangioma consiste em uma neoplasia benigna rara, composta por canais linfáticos. O linfangiossarcoma, a contraparte maligna, ocorre com maior frequência do que a neoplasia benigna. Os espaços vasculares formados por células endoteliais linfáticas neoplásicas contêm normalmente linfa em vez de sangue. Os vasos linfáticos, frequentemente, são invadidos por carcinomas primários, constituindo uma via comum de metástase (ver seção Doenças em Cães).

Inflamação

As doenças mais comuns com trombose e embolia estão listadas no Quadro 10-14.

Quadro 10-14 Doenças Mais Comuns com Trombose e/ou Embolia em Animais

- Tromboembolia pulmonar: cães e gatos
- Tromboembolismo da aorta em gatos e cães com cardiomiopatia; trombo "sela"
- Trombose aortoilíaca em cavalos: verminosa ou idiopática
- Arterite verminosa em cavalos; *Strongylus vulgaris*
- Embolia séptica originada de lesões causadas pela endocardite vegetativa
- Embolia fibrocartilaginosa: cães
- Condições que acompanham o DIC (p. ex., cólera suína, ICH, FIP, endotoxemia por Gram-negativos)
- Trombose da veia cava caudal: gado

DIC, coagulação intravascular disseminada; *FIP,* peritonite infecciosa felina; *ICH,* hepatite canina infecciosa.

Linfangite

A linfangite é uma característica de diversas doenças (Quadro 10-8). Os vasos afetados, muitas vezes, localizam-se na porção distal dos membros, sendo estruturas espessas, similares a cordões (Fig. 10-67). O linfedema também está presente. As lesões purulentas nodulares da linfangite, frequentemente, sofrem ulceração e excretam pus na superfície cutânea. Na doença de Johne, os vasos linfáticos mesentéricos, não raro, apresentam-se proeminentes devido à linfangite granulomatosa, uma extensão da infecção entérica que leva à enterite granulomatosa e à linfangite (Fig. 10-68).

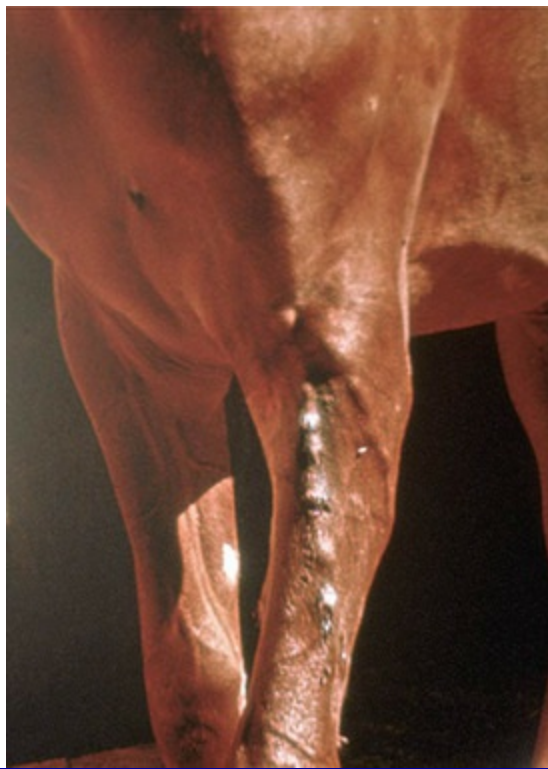



Fig. 10-67 Linfangite, membro anterior, vasos linfáticos, equino.

Observe as intumescências múltiplas (similares a cordões) nos vasos linfáticos aferentes da pele. Esses vasos linfáticos encontram-se na subcútis e escoam no linfonodo cervical superficial caudal (pré-escapular).

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Fig. 10-68 Linfangite granulomatosa, doença de Johne, vaso linfático mesentérico, ovino.

O vaso linfático está ocluído por um trombo fibrinoso devido à destruição do endotélio por células inflamatórias, incluindo os macrófagos. Proliferação inicial de tecido fibroso e edema extenso (*E*) circundam o vaso linfático. A artéria adjacente (*superior direita*) e a veia (*V*) não foram afetadas. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Distúrbios de cavalos

Pericárdio e epicárdio

Pericardite Fibrinosa

A difusão hematogênica de organismos específicos pode resultar em pericardite fibrinosa em equinos. Esta inclui infecções de estreptococos e micoplasma. São recomendadas coletas de amostras com algodão estéril dos exsudato do pericárdio para identificar o organismo causador.

Miocárdio

Degeneração do Miocárdio Induzida por Ionóforo

Ionóforos, assim como monensina, lasalocida, salinomocina e narasina, são tóxicos aos equinos em concentrações extremamente baixas. São utilizados como aditivos para aumentar a eficiência da alimentação e ganho de peso em carne e no gado leiteiro, e para controle de coccidiose em aves. Os cavalos obtêm acesso aos ionóforos quando consomem (1) alimentação de ruminantes contendo ionóforos, (2) alimentação equina acidentalmente misturada com ionóforos e (3) alimentação equina acidentalmente contaminada na linha de produção compartilhada de alimentação de aves, gado e cavalos. Os ionóforos causam degeneração de rabdomiócitos cardíacos aguda e necrose; esse tipo de lesão é discutido detalhadamente na seção Respostas às Lesões. Os ionóforos formam complexos com cátions monovalentes, tais como Na^{+} e Ca^{+}, e cruzam membranas celulares, entrando nas células através dos sistemas de transporte de íons para íons H^{+} e íons K^{+}. O aumento nas concentrações de Ca^{+} intracelular e possivelmente Na^{+} provavelmente causa lesões e disfunções da membrana celular, resultando em intumescimento mitocondrial e produção de adenosina trifosfato (ATP) reduzida. Além disso, eles causam peroxidação lipídica das membranas celulares, levando à perda da integridade da membrana celular, troca de fluido e de íons, e necrose oncótica. Lesões macroscópicas e microscópicas são similares àquelas que ocorrem com degeneração do miocárdio induzida por *Ageratina altissima*, descrita a seguir (Fig. 10-69).

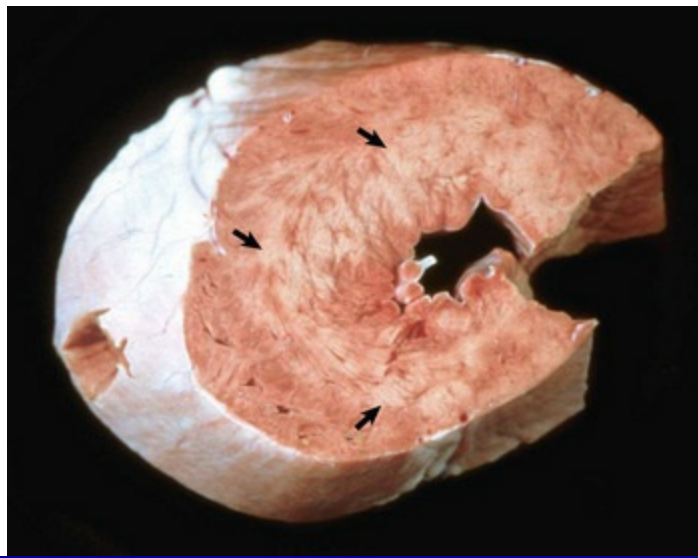



Fig. 10-69 Necrose do miocárdio, toxicose aguda por monensina, coração, secção transversal, miocárdio do ventrículo esquerdo, bezerro.

Observe as áreas pálidas, mosqueadas, necróticas (*setas*), distribuídas ao longo do miocárdio ventricular.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Degeneração do Miocárdio Induzida por *Ageratina altissima*

Após a ingestão, a *Algeratina altissima* (antiga *Eupatorium rugosum*, sem nome popular no Brasil) causa degeneração e necrose do miocárdio (lesão aguda), seguida de fibrose (resposta de reparação). O tremetol é o composto tóxico da *Algeratina altissima*; ele se torna tóxico após a ativação microssomal a partir de um composto precussor pelas enzimas do citocromo P-450 no fígado. O mecanismo utilizado pelo tremetol para causar a lesão não está esclarecido, mas foi sugerida a disfunção da fosforilação oxidante mitocondrial através da inibição do ciclo do ácido tricarboxílico. A degeneração rabdomiócita cardíaca aguda e a necrose são discutidas detalhadamente na seção Respostas às Lesões e também no Capítulo 15. As respostas de reparação são discutidas no Capítulo 3. As lesões macroscópicas incluem linhas e áreas pálidas a acastanhadas através do miocárdio; os achados microscópicos incluem degeneração multifocal do miocárdio e necrose com vacuolização do citoplasma miocárdico; perda de estriações transversais; fragmentação dos rabdomiócitos, hipereosinofilia, coagulação e formação de grumos no sarcoplama, picnose nuclear e cariólise. O pericárdio pode conter transudato modificado com fibrina.

Degeneração do Miocárdio Induzida por Gossipol

A degeneração do miocárdio induzida por gossipol pode ser seguida à ingestão de sementes de algodão ou produtos de semente de algodão que contenham excesso de gossipol livre. O gossipol é um pigmento potencialmente tóxico no algodoeiro;

contudo, apenas é tóxico em sua forma livre (não ligado a proteínas). O gossipol causa degeneração do miocárdio e necrose, e falha de condução cardíaca (ver adiante). As características macroscópicas e microscópicas das lesões são similares em diversas formas àquelas causadas por degeneração do miocárdio induzida por ionóforos e por *Algeratina altissima* em equinos. Além disso, a degeneração rabdomiócita aguda e a necrose são discutidas detalhadamente na seção Respostas às Lesões e também no Capítulo 15. Equinos são mais sensíveis à degeneração do miocárdio induzida por gossipol e necrose que ruminantes e suínos. Resumidamente, as lesões macroscópicas incluem áreas pálidas a bronzeadas através de miocárdio "fragilizado"; as microscópicas incluem degeneração multifocal do miocárdio e necrose.

Sistemas vasculares sanguíneo e linfático

Vasos Sanguíneos

Arterite Viral Equina

A arterite viral equina é uma infecção viral sistêmica com tropismo pelas células endoteliais vasculares. Nessa doença, as pequenas artérias musculares afetadas apresentam lesões de necrose fibrinoide, edema extenso e infiltração leucocitária (Fig. 10-70). Macroscopicamente, a lesão vascular é refletida em edema grave da parede intestinal e do mesentério, acompanhado pelo acúmulo evidente de líquido seroso nas cavidades corporais e edema pulmonar (Cap. 14).

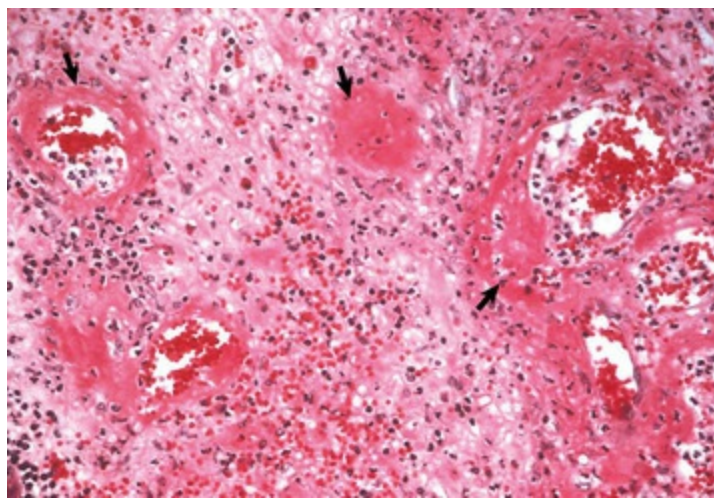



Fig. 10-70 Arterite aguda, arterite viral equina, intestino delgado, submucosa, equino.
As pequenas artérias apresentam alteração fibrinoide (material eosinofílico circunferencial) [*setas*]) da túnica média com infiltração leucocitária. O tecido conjuntivo frouxo circundante apresenta-se edematoso e também infiltrado por inúmeros leucócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Doença Equina Africana: Forma Cardíaca Subaguda

A doença equina africana é uma doença viral transmitida por insetos (*Culicoides* spp.) do gênero *Equidae*, sendo endêmica na África, Oriente Médio, Índia e Espanha. A ocorrência é sazonal, pois o inseto, vetor de transmissão, sobrevive em condições quentes e úmidas. A doença febril pode produzir alta mortandade (até 95%) e aparece com formas clínicas graves, incluindo a forma cardíaca subaguda descrita aqui, assim como a forma respiratória aguda com edema pulmonar extenso. A patogênese é iniciada através da introdução do vírus por picadas do inseto vetor de transmissão. O vírus prolifera no nódulo linfático local e a viremia avança. O vírus apresenta tropismo para células endoteliais, monócitos e macrófagos, produzindo permeabilidade vascular aumentada, edema, hemorragia e microtrombose. As lesões macroscópicas são subcutâneas extensas e intumescimento edematoso intermuscular na cabeça e pescoço. Ocorre a presença de hidropericárdio maciço, acompanhado por hemorragias do epicárdio e endocárdio. Histopatologicamente, a degeneração endotelial e a necrose ocorrem com o edema. No miocárdio, estão presentes hemorragia, edema e necrose focal do miocárdio com infiltração de células inflamatórias (Cap. 4 e a Fig. 4-44).

Arterite e Trombose da Mesentérica Cranial

A arterite e a trombose da artéria mesentérica cranial resultam do quarto estágio da migração larval do *Strongylus vulgaris* (Fig. 10-71). A infecção de equinos pelo *Strongylus vulgaris* atualmente é menos comum devido ao uso disseminado de drogas antiparasitárias altamente eficazes. Durante seu desenvolvimento larval, o parasita migra através das artérias intestinais, e as lesões mais graves, em geral, são observadas na artéria mesentérica cranial próximo de sua origem. O vaso afetado apresenta-se distendido, e sua parede, firme e fibrótica. Frequentemente, a superfície da íntima apresenta larvas mescladas a um trombo aderente. Microscopicamente, o vaso afetado apresenta infiltração extensa por células inflamatórias e proliferação dos fibroblastos ao longo de toda a parede. Consequentemente, o tromboembolismo das artérias intestinais ocorre com frequência, podendo causar cólica, mas a abundante circulação colateral no trato intestinal dos equinos torna o infarto intestinal um evento incomum.

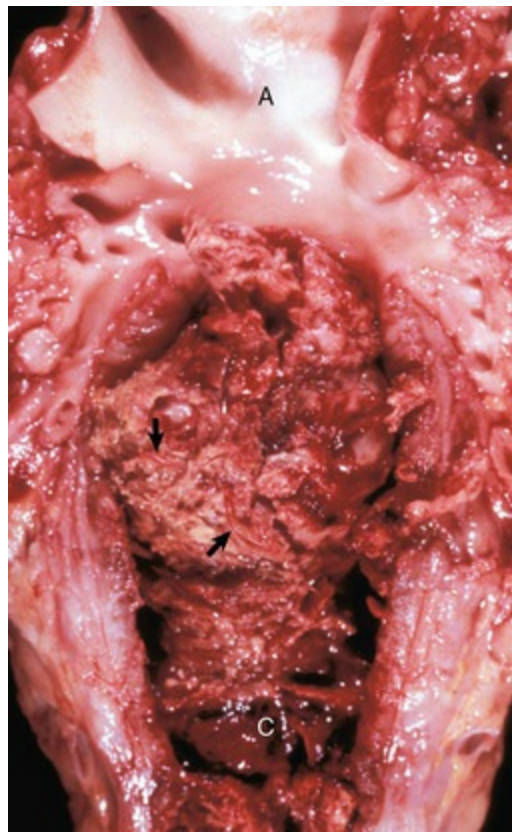



Fig. 10-71 Arterite verminosa e trombose mural, estrongilose, aorta abdominal (*A*) e artéria mesentérica cranial, equino.

Uma massa trombótica friável e pálida, na qual há diversas larvas de *Strongylus vulgaris* (*setas*) está aderida à parede da artéria mesentérica cranial (*C*).

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Trombose Aortoilíaca

A trombose aortoilíaca tem como possível causa a migração do quarto estágio larval do *Strongylus vulgaris*. Ver a seção anterior sobre arterite mesentérica e trombose.

Tromboflebite Jugular

Ver discussão sobre tromboflebite jugular nas seções Inflamação, Vasos Sanguíneos e Linfáticos, Distúrbios em Animais Domésticos.

Calcificação da Íntima Arterial

A calcificação da íntima arterial (corpos da íntima) é constituída, caracteristicamente, por pequenas massas mineralizadas no subendotélio das pequenas artérias e arteríolas musculares dos equinos (consulte a Figura Web 10-21 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Essas massas não apresentam nenhum efeito deletério.

Vasos Linfáticos

Mormo de Cavalos (Farcino): Forma Cutânea

O mormo de cavalos (farcino) consiste em uma doença contagiosa equina causada por infecção com *Burkholderia* (*Pseudomonas*) *mallei.* Antes de distribuição mundial, agora é observada apenas no leste europeu, Ásia e norte da África. Essa doença ocorre em diversas formas clínicas, sendo descrita aqui a forma cutânea com envolvimento de vasos linfáticos. A patogênese é iniciada através da ingestão de alimentos e água contaminados. Os organismos entram pela faringe, sendo disseminados através do sangue para a pele. As lesões macroscópicas aparecem como nódulos de ulceração múltiplos que seguem vasos linfáticos infectados. Mais frequente nos membros, as lesões ulceradas descarregam exsudato purulento na superfície da pele. São visíveis vasos linfáticos cutâneos tortuosos intumescidos entre as lesões ulcerativas. Microscopicamente, os nódulos na pele representam inflamação piogranulomatosa que se estende a partir dos vasos linfáticos cutâneos com linfangite purulenta (Fig. 4-24).

Linfangites Cutâneas Diversas (Quadro 10-8)

As lesões cutâneas que afetam os vasos linfáticos são as doenças a seguir:

1. Ulcerativas (possivelmente causadas por *Corynebacterium pseudotuberculosis* e outras bactérias cutâneas)
2. Esporádicas (causas desconhecidas)
3. Linfangite epizoótica (*Histoplasma farciminosum*)
4. Melioidose (*Burkholderia pseudomallei*)

Essas lesões são similares às do mormo, sendo a diferenciação através da aposição de fragmentos de biópsia em lâminas, culturas microbiológicas e análise. A pele de pernas, cabeça, pescoço e/ou flancos apresenta nódulos firmes ($\approx$1-2cm de diâmetro), nódulos evidentes de drenagem e vias de drenagem fistuladas, dispostas com frequência em bandas lineares ("colar de contas"), que seguem o fluxo dos vasos linfáticos. Essas lesões contêm ou drenam pus, que com frequência é espesso e branco-amarelado. Microscopicamente, as lesões são caracterizadas por inflamação purulenta a piogranulomatosa. Os micro-organismos infecciosos estão presentes com frequência no exsudato (Fig. 4-24).

Distúrbios de ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

Pericárdio e epicárdio

Pericardite Purulenta (Reticulopericardite Traumática)

A pericardite supurativa é observada principalmente nos bovinos como complicação da reticuloperitonite traumática ("doença das ferragens"). Corpos estranhos, como pregos ou pedaços de fio, que se acumulam no retículo, ocasionalmente penetram na parede reticular e no diafragma e atingem o saco pericárdico adjacente, causando a infecção. Alguns bovinos afetados sobrevivem por períodos que variam de semanas a meses, até a morte, causada por insuficiência cardíaca congestiva e septicemia. Macroscopicamente, as superfícies pericárdicas encontram-se notavelmente espessadas por massas brancas de tecido conjuntivo fibroso, frequentemente rugosas, com aparência felpuda, circundando um acúmulo de exsudato purulento, branco a acinzentado, espesso, com odor fétido (Fig. 10-16). Ver discussão sobre pericardites na seção Epicárdio e Pericárdio, Distúrbios em Animais Domésticos, e também nos Capítulos 7 e 9.

Pericardite Fibrinosa

A difusão hematogênica de organismos específicos pode resultar em pericardite fibrinosa. Manheimiose, carbúnculo, septicemias por coliformes, pleuropneumonia bovina contagiosa, encefalomielite bovina esporádica e infecção uterina por *Brucella* spp. ou *Arcanobacter pyogenesis* seguidas de sepse podem produzir pericardite fibrinosa. Em carneiros, manheimiose e infecções por estreptococos resultam mais comumente em pericardite fibrinosa. São recomendadas amostras coletadas com algodão estéril dos exsudato do pericárdio para identificar o organismo causador. Ver discussão sobre pericardites na seção Epicárdio e Pericárdio, Distúrbios em Animais Domésticos, e também nos Capítulos 7, 9, 14, 18 e 19.

Miocárdio

Degeneração do Miocárdio Induzida por Gossipol

Ver a discussão sobre degeneração do miocárdio induzida por gossipol em Doenças de Equinos.

Cardiomiopatia Dilatada

A cardiomiopatia dilatada em vacas Holstein-Friesian e Simmental Red ocorre com frequência na Suíça. O gado afetado desenvolve insuficiência cardíaca do lado direito com dilatação cardíaca. Os achados histopatológicos são perda de células musculares cardíacas e fibrose de substituição. Foram também relatados casos ocasionais em gado Holstein no Japão, Canadá, Austrália, Dinamarca, Suécia e Holanda. A

cardiomiopatia congênita ocorre em gado Poll Hereford, em associação com a síndrome *wolly haircoat* (pelagem lanosa). Herdada como traço recessivo autossômico, os bezerros afetados normalmente morrem de insuficiência cardíaca congestiva com 12 semanas de idade (ver também as discussões sobre cardiomiopatias na seção sobre Miocárdio, Distúrbios em Animais Domésticos).

Miocardite do Carbúnculo

Miocardite hemorrágica ocorre junto a inflamação hemorrágica, tipicamente observada na musculatura esquelética de bovinos com carbúnculo sintomático (*Clostridium chauvoei*) (Fig. 10-72). Ver discussão sobre miocardite na seção Epicárdio e Pericárdio, Distúrbios em Animais Domésticos, e também no Capítulo 15.

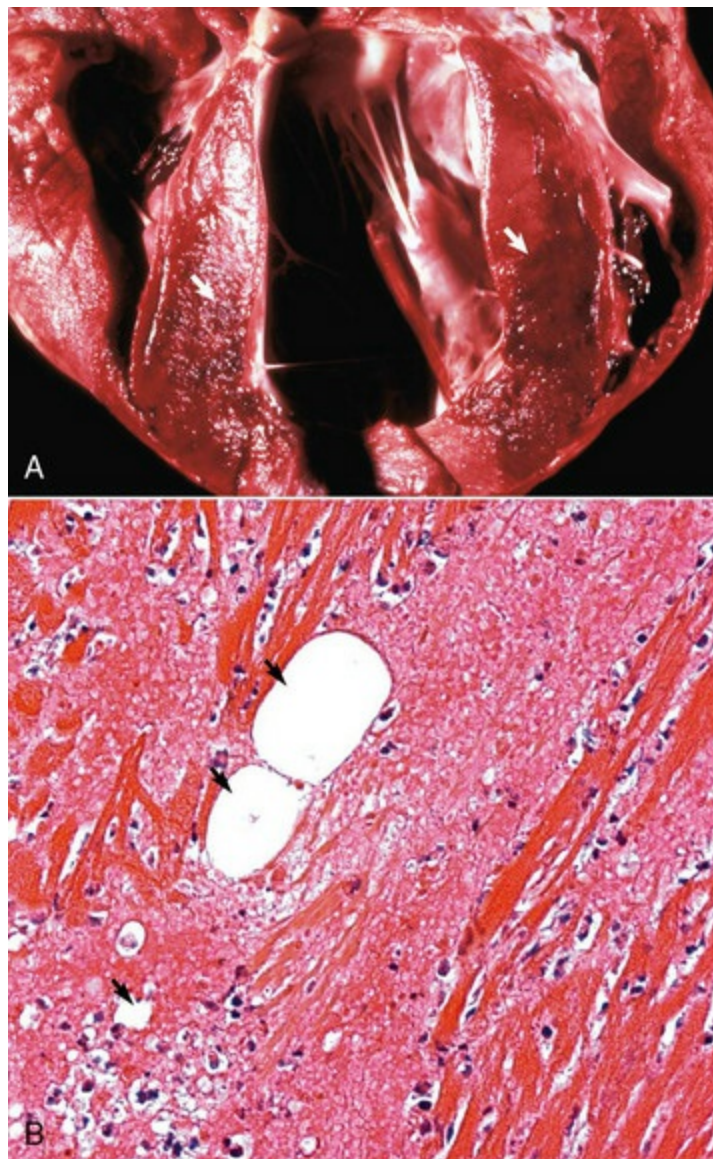



Fig. 10-72 Miocardite necro-hemorrágica, carbúnculo, coração, garrote.

A, Observe a área de miocardite hemorrágica (*setas*) na parede do miocárdio ventricular. Essa doença é causada pelo *Clostridium chauvoei,* e as lesões são mais comuns na musculatura esquelética. **B,** Miocardite necro-hemorrágica, coração, garrote. Observe a necrose miocárdica, resíduos intersticiais

serocelulares e os espaços vazios (*setas*) representativos de bolhas de gás.

*(**A,** cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B,** cortesia de Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island.)*

Febre da Costa Leste (*Theileria parva*)

A febre da Costa Leste é uma doença bovina, transmitida por carrapatos na África, causada pelo protozoário *Theileria parva*, que leva à necrose e inflamação do miocárdio (consulte a Figura Web 10-22 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Miocardite Eosinofílica

A miocardite eosinofílica e o acúmulo de eosinófilos na resposta inflamatória resultam de algumas infecções parasitárias, como a sarcocistose (Cap. 15).

Excesso de Vitamina D e Plantas Calcinogênicas

Ver discussão sobre mineralização na seção Degeneração Celular, Miocárdio, Respostas às Lesões, e também nos Capítulos 1 e 15.

Linfoma (Linfossarcoma)

Ver discussão sobre transformação neoplástica na seção Distúrbios de Crescimento, Miocárdio, Distúrbios em Animais Domésticos.

Endocárdio e válvulas cardíacas

Endocardite Valvular Vegetativa

A endocardite usualmente é resultado de infecções bacterianas nas quais as válvulas afetadas apresentam massas extensas aderidas, friáveis, amareladas a acinzentadas de fibrina, denominadas *vegetações*, que podem ocluir, em grande parte, o orifício valvular (Fig. 10-73, *A)*. Microscopicamente, a lesão consiste em camadas acumuladas de fibrina com inúmeras colônias bacterianas incrustadas, sustentadas por uma zona de leucócitos infiltrados e tecido de granulação (Fig. 10-73, *B)*. Ver a discussão sobre endocardite valvular vegetativa e endocardite mural na seção Inflamação, Endocárdio, Respostas às Lesões, e também o Capítulo 3.

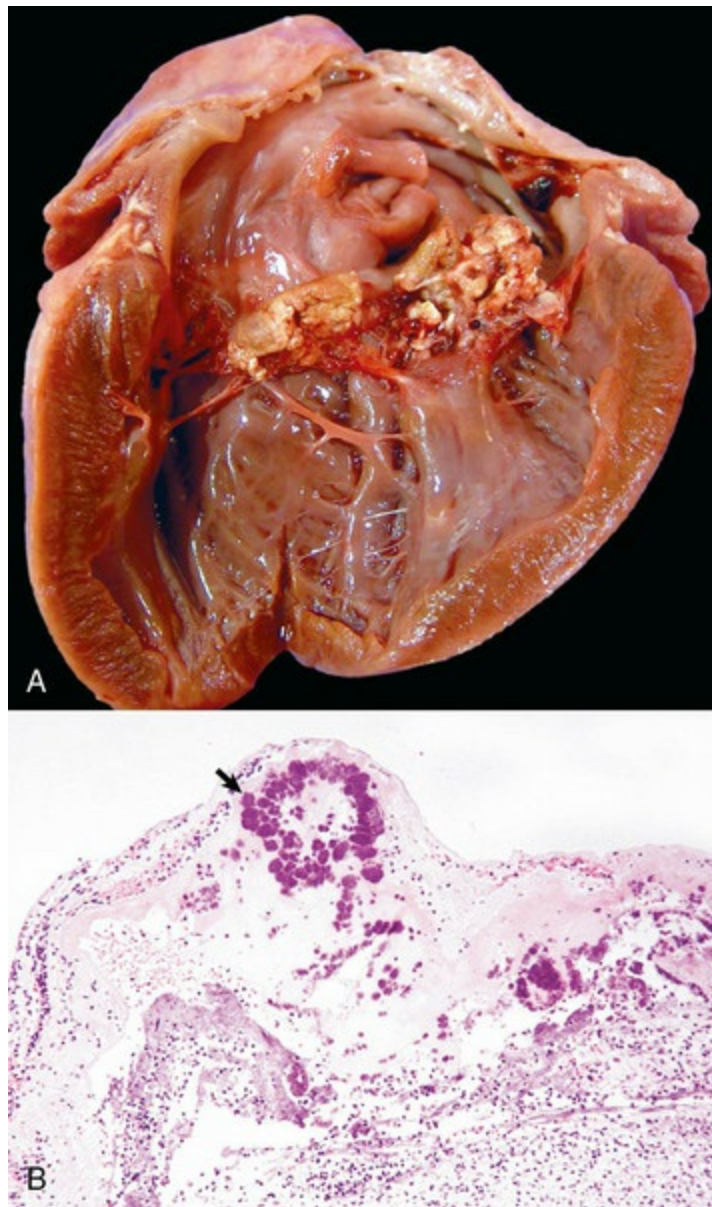



Fig. 10-73 Endocardite valvular vegetativa

A, Válvula mitral, coração, bezerro. Diversas massas trombóticas extensas, salientes, friáveis, amarelo-avermelhadas, estão anexadas às cúspides da válvula mitral. A superfície rugosa e granular das cúspides valvulares é atribuída à presença de fibrina, plaquetas, bactérias presas e eritrócitos incrustados. **B,** Infecção bacteriana, coração, válvula tricúspide, vaca. Observe as massas abundantes de fibrina e as colônias bacterianas (*seta*). Corante H&E.

*(**A,** cortesia de Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island. **B,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Mineralização do Endocárdio

Ver discussão sobre mineralização na seção Degeneração Celular, Endocárdio, Respostas às Lesões, e também nos Capítulos 1 e 15.

Hematomas Valvulares

Observam-se, frequentemente, hematomas valvulares (hematocistos) nas válvulas

atrioventriculares de ruminantes neonatos (Fig. 10-74, *A*). Essas lesões, que normalmente regridem de forma espontânea quando o animal alcança alguns meses de idade, não geram nenhuma anormalidade funcional. As lesões consistem em cistos preenchidos por sangue, salientes, com vários milímetros de diâmetro, nas bordas das válvulas atrioventriculares.

Fig. 10-74 Hematocistos e linfocistos, bezerro.

A, Hematocisto (hematoma) valvular, coração, lado esquerdo aberto, válvula mitral, bezerro pós-natal. Há a protrusão de um cisto escuro, preenchido por sangue, a partir de uma cúspide da válvula mitral. As *setas* indicam as cordas tendíneas. Os hematocistos, em geral, ocorrem em ruminantes, não causam nenhuma anormalidade funcional e regridem alguns meses após o nascimento. **B,** Linfocisto valvular, coração. Há um cisto preenchido por linfa na cúspide da válvula atrioventricular. Como os hematocistos, os linfocistos, em geral, ocorrem em ruminantes, não causam nenhuma anormalidade funcional e regridem alguns meses após o nascimento.

*(**A,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Linfocistos Valvulares

Também podem se formar linfocistos valvulares, cuja aparência é de cistos de conteúdo seroso, amarelado, nas cúspides das válvulas atrioventriculares (Fig. 10-74,

B).

Sistemas vasculares sanguíneo e linfático

Vasos Sanguíneos

Meningoencefalite Trombótica

Histophilus somni (anteriormente *Haemophilus somnus*) causa vasculite sistêmica no gado, resultando em meningoencefalite. O trombo mural ocorre com mais frequência a partir de lesão vascular local do que tromboêmbolo de locais distantes, tais como os pulmões, sendo o principal tipo de trombo nessa doença. As lesões macroscópicas no sistema nervoso central (SNC) são características de infartos (Fig. 14-89, *A)*. As lesões microscópicas são inicialmente vasculite e necrose vascular, seguidas de trombose e infarto (Fig. 14-89, *B*). A vasculite séptica, o evento inicial, é seguida de edema e de influxo de neutrófilos e macrófagos dentro e ao redor das paredes dos vasos e do parênquima adjacente. As colônias de bacilos pequenos Gram-negativos são frequentes em trombos, dentro e ao redor dos vasos afetados e nas áreas de necrose. *Histophilus somni* também pode causar miocardite necrótica.

Trombose da Veia Cava Caudal

Em bovinos, a trombose da veia cava caudal ocorre em associação à drenagem de abscessos hepáticos para dentro da veia hepática ou veia cava caudal. A resposta inflamatória proveniente dos abscessos hepáticos se estende para as grandes veias hepáticas adjacentes, resultando na formação de um trombo séptico na veia cava caudal. A ruptura e a liberação do conteúdo do abscesso no lúmen podem causar diversos êmbolos sépticos nos capilares pulmonares e, consequentemente, a morte inesperada do animal afetado, frequentemente precedida de hemoptise severa.

Doenças Parasitárias Exóticas

Diversas doenças parasitárias exóticas provenientes das regiões tropicais caracterizam-se pela presença dos parasitas nos lumens venosos. As doenças no gado incluem a esquistossomíase (infecção por trematoide do sangue — *Schistosoma* spp.), na qual parasitas adultos estão presentes nas veias mesentéricas e portais, e a flebite resultante é caracterizada pela proliferação da íntima e trombose.

Onfaloflebite (”Mal do Umbigo“)

Ver discussão sobre onfaloflebite (“mal do umbigo”) na seção Inflamação, Vasos Sanguíneos e Linfáticos, Distúrbios em Animais Domésticos, e também os Capítulos 8 e 16.

Doença de Johne

As lesões da doença de Johne afetam os vasos sanguíneos e linfáticos, sendo caracterizadas por mineralização da íntima e linfangite granulomatosa, respectivamente, discutidas em mais detalhes nos Capítulos 4, 7 e 13.

Antraz

O antraz em herbívoros ocorre com frequência na forma de doença febril aguda, séptica e altamente letal. Apesar de ter distribuição global, essa doença é endêmica em determinadas áreas. A etiologia é o *Bacillus anthracis,* um bastonete formador de esporo. A patogênese da doença em herbívoros afetados consiste na exposição por ingestão de alimentos contaminados (especialmente farinha de ossos) e água. Os organismos produzem ampla variedade de toxinas letais que provocam edema local e necrose tecidual, aumentando a permeabilidade vascular, associada com linfangite e linfadenite. Os herbívoros que morrem de septicemia do antraz apresentam sangue não coagulado escuro espesso escorrendo pelos orifícios corporais. Esses casos NÃO devem ser sujeitos a necropsia para evitar contaminação do ambiente pelos esporos do organismo. Em vez disso, deve ser coletada amostra de sangue e examinada para presença de bacilos característicos. Nos casos de necropsia por engano, as constatações do diagnóstico são esplenomegalia importante (também denominada "baço em geleia de amoras"), hemorragia serosa disseminada e nodos linfáticos edematosos intumescidos. As constatações microscópicas (NÃO é recomendada a avaliação histopatológica) incluem grande número de organismos em formato característico de haste no sangue, congestão, hemorragia, linfangite e linfadenite (Cap. 4, Fig. 4-23; Cap. 7, Fig. 7-135).

Neospora caninum

Ver discussão sobre o *Neospora caninum* no Capítulo 4.

Febre Catarral Maligna

Ver discussão sobre a febre catarral maligna no Capítulo 4.

Diarreia Viral Bovina

Ver discussão sobre a diarreia viral bovina nos Capítulos 4 e 7.

”Língua Azul“

Ver discussão sobre a "língua azul" nos Capítulos 4 e 7.

Distúrbios de suínos

Pericárdio e epicárdio

Pericardite Fibrinosa

A pericardite fibrinosa pode acompanhar a doença de Glasser (*Haemophilus parasuis*) (Fig. 10-75), infecções por estreptococos, pneumonia do micoplasma e salmonelose, São recomendadas amostras por algodão estéril dos exsudato do pericárdio para identificar o organismo causador. Ver discussão sobre pericardites na seção Epicárdio e Pericárdio, Distúrbios em Animais Domésticos e também nos Capítulos 3, 7 e 9.

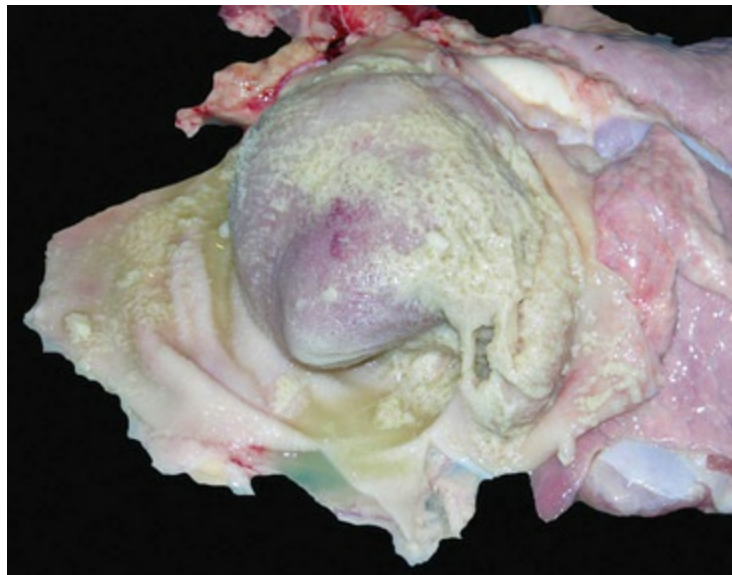



Fig. 10-75 Polisserosite fibrinosa suína, doença de Glasser, pericárdio e epicárdio (cavidade pericárdica), suíno.

A pericardite fibrinosa é característica da doença de Glasser (*Haemophilus parasuis*). Infecções por estreptococos, pneumonia de micoplasma epidêmica e salmonelose causam também essa lesão.

(Cortesia de Dr. D. Driemeier, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil.)

Polisserosite Fibrinosa Suína (Doença de Glasser, *Streptococcus suis II*)

Ver Figura 10-75; ver também a discussão nos Capítulos 4 e 7.

Endocárdio e válvulas cardíacas

Endocardite

A endocardite é usualmente encontrada em suínos, resultante de septicemia bacteriana. Os organismos mais comumente isolados são *Streptococcus* spp. e *Erysipelothrix rhusiopathiae*. A confirmação definitiva do organismo exige isolamento bacteriano. As válvulas afetadas apresentam massas extensas aderidas, friáveis, amareladas a acinzentadas de fibrina, denominadas *vegetações*, que podem ocluir, em

grande parte, o orifício valvular (Fig. 10-76). Microscopicamente, a lesão consiste em camadas acumuladas de fibrina com inúmeras colônias bacterianas incrustadas, sustentadas por uma zona de leucócitos infiltrados e tecido de granulação (Fig. 10-73, *B)*. Ver a discussão sobre endocardite valvular vegetativa e endocardite mural na seção Inflamação, Endocárdio, Respostas às Lesões, e também no Capítulo 3.

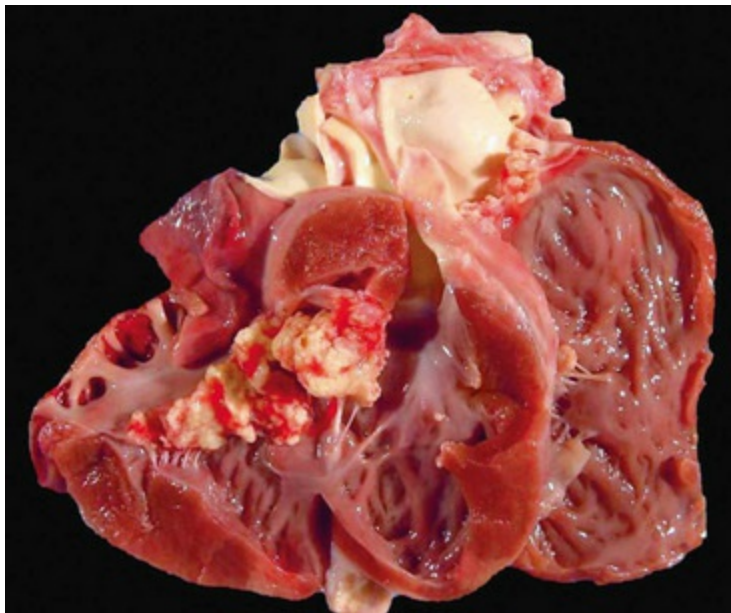



Fig. 10-76 Endocardite valvular, *Streptococcus suis*, válvulas mitral cardíaca e pulmonar, suíno. Observe o material amarelo, friável, aderindo e substituindo parte da válvula atrioventricular esquerda normal. A câmara ventricular esquerda está dilatada devido à falha da função normal da válvula (hipertrofia excêntrica).

(Cortesia de Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island.)

Miocárdio

Doença do ”Coração de Amora“

Ver a discussão sobre a doença do ”coração de amora“ na seção a seguir, Microangiopatia Nutricional.

Sistemas vasculares sanguíneo e linfático

Vasos Sanguíneos

Microangiopatia Nutricional: Doença do ”Coração de Amora“

Essa microangiopatia nutricional de suínos, ou “doença do coração de amora”, é produzida pela deficiência de vitamina E e/ou selênio, resultando em efeitos na microvasculatura, caracterizados por necrose fibrinoide e trombose de pequenos

vasos, resultando em micro-hemorragias. A hemorragia resulta em alteração marcante da coloração da superfície do epicárdio do coração, particularmente no átrio direito, que se assemelha à amora (Figs. 10-77 e 10-78). Além das hemorragias do epicárdio, sucede-se com frequência hidropericárdio. A necrose hepática hemorrágica maciça (hepatose dietética) também é produzida com deficiência de vitamina E e/ou selênio (Fig. 8-69). Em qualquer das formas da doença, a necrose fibrinoide das pequenas artérias e arteríolas musculares é disseminada e acompanhada por lesão endotelial e trombos de fibrina nos capilares, particularmente naqueles localizados no miocárdio (Fig. 10-79; consulte também a Figura Web 10-23 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Esse complexo de lesões vasculares foi denominado *microangiopatia nutricional*.

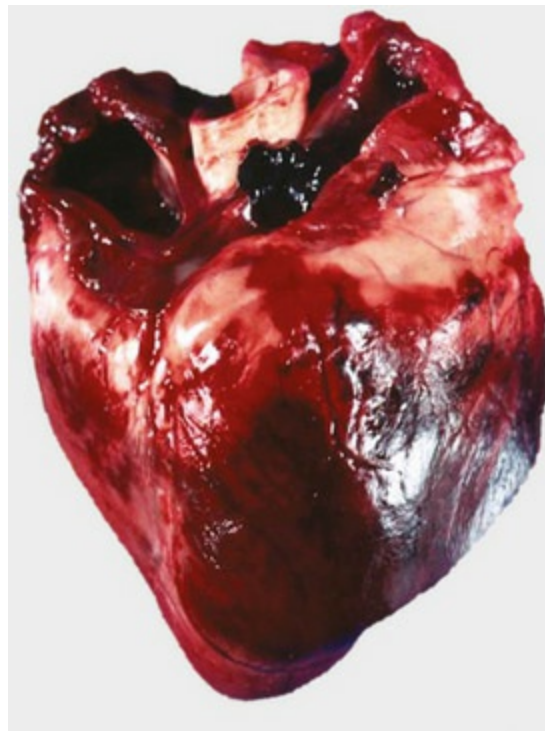



Fig. 10-77 "Doença do coração de amora", sufusão, epicárdio, ventrículo direito, coração, suíno. Há áreas de sufusão (semelhantes a amoras) na superfície epicárdica do ventrículo direito.

(Cortesia de Dr. M.A. Miller, College of Veterinary Medicine, University of Missouri; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Fig. 10-78 "Doença do coração de amora", hemorragia e necrose, miocárdio dos ventrículos esquerdo e direito, secção transversal, suíno.

As áreas mosqueadas de tons vermelhos e pálidos são causadas por hemorragia e necrose, respectivamente.

(Cortesia de Dr. M.A. Miller, College of Veterinary Medicine, University of Missouri; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

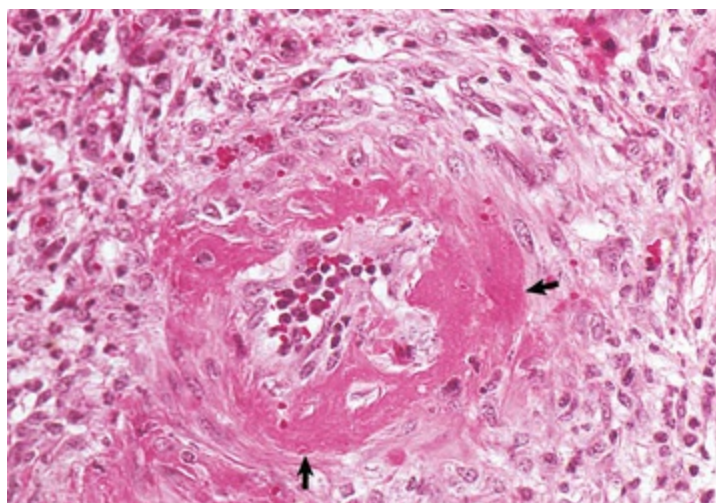



Fig. 10-79 Deficiência de selênio e vitamina E ("Doença do coração de amora"), necrose fibrinoide, arteríola miocárdica, coração, suíno.

Observe os depósitos eosinofílicos circunferenciais (*setas*) na parede da arteríola. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Angiopatia Cerebroespinhal (Doença de Edema)

A angiopatia cerebroespinhal em suínos é particularmente esporádica em suínos com sinais de doença do sistema nervoso. A necrose fibrinoide é presença consistente nas artérias do SNC. Lesões similares ocorrem nas artérias da submucosa gástrica de suínos com a doença do edema, uma forma de colibacilose, e muitos pesquisadores acreditam que a angiopatia cerebroespinhal represente uma forma subaguda da doença do edema (Fig. 10-80; consulte também a Figura Web 10-24 no site

VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; ver também . 4, 7 e 11; e Figs. 7-126 e 7-127).

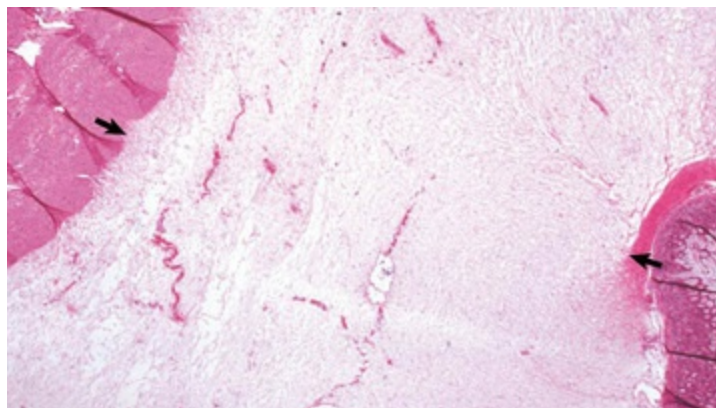



Fig. 10-80 Edema da submucosa, doença do edema, estômago, submucosa, suíno. A submucosa (*entre setas*) apresenta-se distendida pelo edema. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Necrose Fibrinoide em Vasos Sanguíneos

A necrose fibrinoide de artérias e veias (Fig. 10-42) é particularmente frequente em suínos e constitui um sinal diagnóstico importante nos casos de deficiência de selênio e vitamina E (coração), doença edematosa (submucosa gástrica), angiopatia cerebroespinhal, vasculopatia por circovírus suíno II e toxicose ao mercúrio orgânico (meninges). Ver a seção anterior, Microangiopatia Nutricional: Doença do ”Coração de Amora“.

Erisipela (Erysipelelothrix rhusiopathiae)

As lesões cutâneas na erisipela são causadas pelo *Erysipelothrix rhusiopathiae*, sendo resultado de embolização bacteriana na pele durante a sepse. As lesões consistem em áreas quadradas a romboides, firmes, sobressaltadas, variando de rosa a púrpura-escuro (Fig. 10-81, ver também a Fig. 17-51), causadas por vasculite, trombose e isquemia (infarto). A forma romboide provavelmente representa uma área da pele alimentada por um vaso trombótico (Cap. 17).

Fig. 10-81 Infartos cutâneos, “pele de diamante”, septicemia por *Erysipelothrix rhusiopathiae*, pele, suíno.

Os êmbolos do *Erysipelothrix rhusiopathiae* alojaram-se nos vasos cutâneos e causaram vasculite localizada, que resultou em trombose, seguida por isquemia e infarto cutâneo.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Polisserosite Suína (Streptococcus suis II)

O *Streptococcus suis II* é uma das diversas bactérias que causam a doença da polisserosite suína. Lesões macroscópicas incluem vasculite, levando a quantidades variáveis de um material friável cinza e branco (fibrina) em superfícies serosas (polisserosite fibrosa) dos pulmões (pleurite fibrinosa), coração (pericardite fibrinosa [Fig. 10-57]) e da cavidade abdominal (peritonite fibrinosa). A bactéria obtém acesso e se difunde sistemicamente através do sistema vascular. As lesões sugerem que a bactéria possa ter tropismo por células endoteliais vasculares da serosa, e que as endotoxinas bacterianas podem contribuir para a lesão vascular e alterações da permeabilidade, levando à saída de fibrinogênio e sua polimerização a fibrina em superfícies serosas, e, em alguns casos, à formação de microtrombos e coagulação intravascular disseminada (DIC) em outros sistemas de órgãos (Cap. 4, 7 e 9).

Peste Suína Africana (Cólera Suína, Doença Africana do Porco)

A peste suína africana (FSA) é uma doença hemorrágica altamente contagiosa de suínos associada com DNA vírus. As características clínicas e patológicas são muito similares àquelas da peste suína clássica (cólera suína). A doença é endêmica na África, tendo ocorrido epidemias na Europa, América do Sul e Caribe. A patogênese da doença é através da entrada no trato respiratório superior. O vírus prolifera nas tonsilas e linfonodos da cabeça e pescoço, com subsequente viremia e disseminação no corpo inteiro. A transmissão para os suínos domésticos é através da ingestão de tecidos infectados de javalis e porcos selvagens, que desenvolvem infecção

assintomática, ou através da picada de carrapatos (*Ornithodoros moubata*). As lesões hemorrágicas características são atribuídas à interrupção da coagulação e trombocitopenia. As lesões macroscópicas são caracterizadas por congestão ampla, edema e hemorragia. Linfonodos viscerais hemorrágicos e esplenomegalia estão presentes, juntamente com hemorragia petequial dos córtices renais, do epicárdio e outras superfícies serosas. Pode também ocorrer edema pulmonar e hidrotórax. Microscopicamente, as alterações vasculares induzidas por vírus incluem congestão, hemorragia e edema com microtrombos fibrinosos (consulte a Figura Web 10-25 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). O vírus produz necrose disseminada de linfócitos e macrófagos (Fig. 4-42).

Cólera Suína/Peste Suína Clássica (Febre Suína, Praga Suína)

A cólera suína (também denominada *peste suína clássica*) é uma doença hemorrágica febril altamente contagiosa de suínos produzida por um RNA vírus. Essa doença é endêmica na América do Sul, América Central, países do Caribe, Ásia e Europa. A patogênese da doença é iniciada através da inalação do vírus, por contato direto com porcos infectados ou através da ingestão de porco infectado cru. O vírus atravessa a mucosa oral, se replica nas tonsilas e inicia a viremia. O vírus danifica seletivamente células endoteliais, células do sistema imune (células linforreticulares e macrófagos) e células epiteliais. As lesões hemorrágicas características estão associadas com permeabilidade vascular aumentada, trombocitopenia e DIC (consulte a Figura Web 10-25 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As lesões macroscópicas são caracterizadas por hemorragia petequial generalizada, especialmente dos córtices renais, bexiga urinária, laringe, mucosa gástrica e epicárdio, acompanhadas por hemorragia nos linfonodos e pele. Achados característicos são infarto hemorrágico do baço e úlcera de aspecto botonoso na mucosa do cólon. Microscopicamente, o dano endotelial é evidenciado na forma de degeneração hidrópica e proliferação celular. Os vasos afetados podem apresentar necrose fibrinoide com deposição de fibrina na média e íntima. As alterações circulatórias incluem congestão, hemorragia, trombose e infarto. O cérebro apresenta encefalite não purulenta difusa (Fig. 4-43).

Antraz Suíno

Ver discussão sobre o antraz na seção Sistemas Vasculares Sanguíneo e Linfático, Doenças em Ruminantes, e também no Capítulo 4.

Distúrbios de cães

Pericárdio e epicárdio

Efusão Hemorrágica do Pericárdio

Em cães, observa-se, com frequência, efusão pericárdica hemorrágica de causa desconhecida. As raças de grande porte ou gigantes, como dinamarquês, são bernardo, cão de montanha dos Pirineus, pastor alemão e Golden Retriever, são afetadas com maior frequência. O tratamento preferencial para a condição é a pericardiectomia. Ver a discussão sobre efusões na seção Distúrbios de Circulação, Pericárdio e Epicárdio, Distúrbios em Animais Domésticos, e também nos Capítulos 3, 7 e 9.

Miocárdio

Erros de Desenvolvimento: Anomalias Congênitas

Ver discussão sobre erros no desenvolvimento na seção Distúrbios de Crescimento, Miocárdio, Distúrbios em Animais Domésticos.

Cardiomiopatias

Cardiomiopatia Dilatada (Congestiva)

A cardiomiopatia dilatada ou congestiva é uma causa importante da insuficiência cardíaca congestiva em cães. Alguns cães afetados apresentam baixas concentrações teciduais de taurina, mas a suplementação não comprovou ser benéfica. A maioria dos cães afetados é composta por machos de meia-idade; normalmente, são machos de raças de grande porte, como Doberman, cão d'água português, dálmata, Deerhound escocês, Wolfhound irlandês, são bernardo, Afghan hound, Newfoundland, Sheepdog, dinamarquês e Boxer, embora raças menores, como o Cocker spaniel inglês, possam ser afetadas. A doença, frequentemente, segue um padrão familiar nas raças afetadas e parece ser hereditária, com caráter de transmissão autossômico recessivo ou recessivo ligado ao cromossomo X. À necropsia estão presentes lesões características da insuficiência cardíaca congestiva, e o coração encontra-se arredondado devido à dilatação biventricular (Figs. 10-52 e 10-53). As câmaras cardíacas dilatadas, não raro, apresentam endocárdio difusamente espessado e esbranquiçado. As alterações microscópicas e ultraestruturais são inespecíficas, leves ou ausentes, e podem incluir fibrose intersticial, infiltração gordurosa e degeneração dos miócitos, incluindo a ocorrência do padrão conhecido como "fibras onduladas". Ver discussão sobre cardiomiopatias na seção Distúrbios de Crescimento, Miocárdio, Distúrbios em Animais Domésticos.

Cardiomiopatia Ventricular Direita Arritmogênica

A cardiomiopatia ventricular direita arritmogênica (ARVC) consiste em uma importante doença cardíaca de cães da raça Boxer, sendo alguns raros casos vistos em gatos. Outros nomes para essa doença incluem cardiomiopatia do Boxer e arritmia ventricular hereditária de Boxers. Herdada como traço autossômico dominante em Boxers, a maioria dos cães apresenta arritmias e aumento da câmara ventricular direita. As constatações histopatológicas distintas são similares àquelas das doenças em humanos, incluindo adelgação da parede livre do ventrículo direito com substituição de células musculares cardíacas por fibrogordura.

Parvovírus Canino

A miocardite linfocítica é, geralmente, uma lesão causada por infecções virais, bem ilustradas pelas lesões da miocardite por parvovírus em filhotes. Os cães com miocardite por parvovírus morrem de forma inesperada e apresentam lesões generalizadas de insuficiência cardíaca congestiva aguda, mas não demonstram lesões no intestino, o local primário da lesão viral em aproximadamente 95% dos casos clínicos. O coração revela-se pálido e flácido, e apresenta infiltrações linfocíticas intersticiais disseminadas e miócitos esparsos, com corpos de inclusão viral intranucleares, grandes, basofílicos, nos cães que sobrevivem à fibrose (Fig. 10-82).

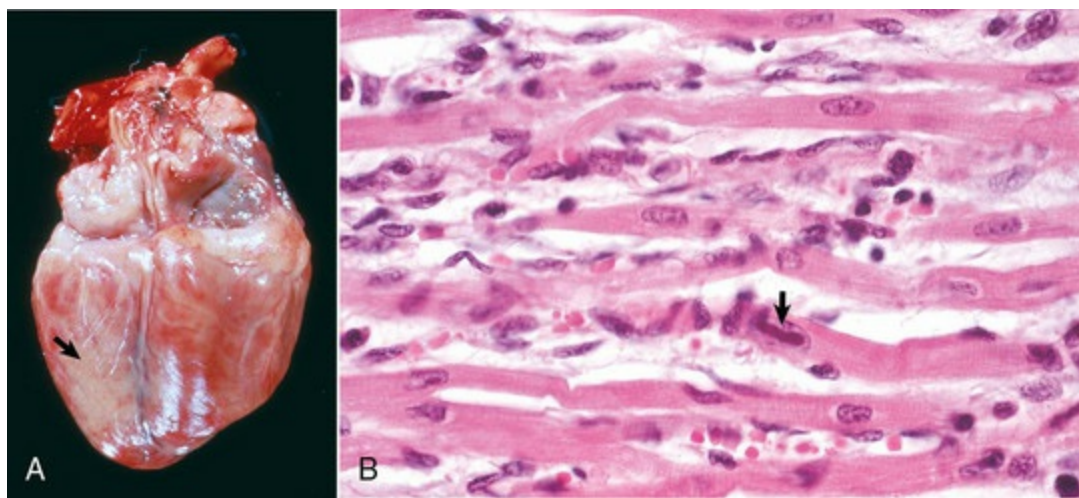



Fig. 10-82 Miocardite por parvovírus, coração, cão.

A, Observe as áreas multifocais de palidez (*seta*) no miocárdio ventricular. **B,** Infecção por parvovírus, secção do miocárdio. Há um corpo de inclusão intranuclear, basofílico, em um miócito (*seta*). Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. B. Weeks, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B,** cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)*

Cardiomiopatia Neurogênica (Síndrome Coração-Cérebro)

A cardiomiopatia neurogênica (síndrome coração-cérebro) consiste em uma síndrome em cães caracterizada pela morte súbita 5-10 dias após lesão difusa do SNC (usualmente acidentes com carros). Os cães afetados morrem de arritmias cardíacas causadas por degeneração e necrose do miocárdio. Macroscopicamente, o miocárdio apresenta diversas faixas brancas pálidas discretas, coalescentes e/ou áreas mal definidas de necrose do miocárdio, mais frequentemente envolvendo os músculos papilares do ventrículo esquerdo (Fig. 10-83). A cardiomiopatia neurogênica é possivelmente causada por sobre-estimulação do coração por neurotransmissores autonômicos e catecolaminas sistêmicas liberadas no momento do trauma. Não se conhece a razão do atraso de 5-10 dias no desenvolvimento da necrose do miocárdio. Ver o Capítulo 14 para discussão da síndrome coração-cérebro.

LV

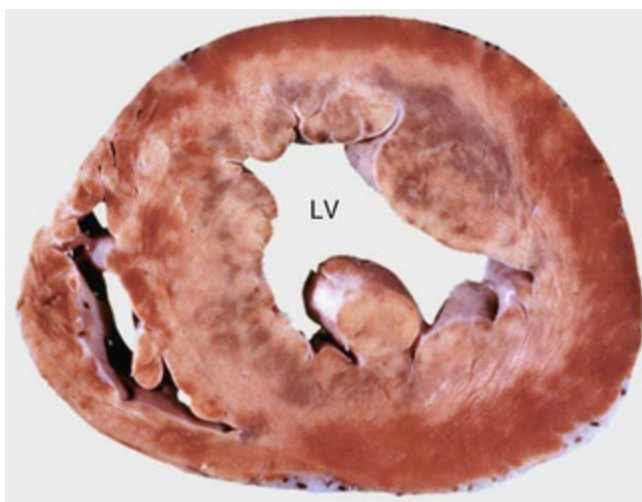



Fig. 10-83 Necrose do miocárdio, "síndrome coração-cérebro", coração, secção transversal dos ventrículos, cão.

As áreas necróticas são pálidas, bege a esbranquiçadas, e concentram-se na metade interna da parede do ventrículo esquerdo (*LV*) e no septo ventricular.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Endocárdio e válvulas cardíacas

Endocardite

A endocardite é observada ocasionalmente em cães (Fig. 10-73). As septicemias bacterianas resultam em inflamação localizada nas válvulas cardíacas. As bactérias mais comumente isoladas incluem *Streptococcus* spp., *Bartonella* spp. e *Escherichia coli.* Infecções com *Bartonella* podem apresentar apenas alterações inflamatórias envolvendo a válvula aórtica esquerda. A *Erysipelothrix rhusiopathiae* é isolada

ocasionalmente. A confirmação definitiva do organismo exige isolamento bacteriano. Ver a discussão sobre endocardite valvular vegetativa e endocardite mural na seção Inflamação, Endocárdio e Válvulas Cardíacas, Respostas às Lesões, e também no Capítulo 3.

Degeneração Valvular Mixomatosa (Endocardiose Valvular)

A endocardite valvular mixomatosa (endocardiose valvular) é uma doença cardíaca importante relacionada à idade, que acomete cães de idade média a avançada, especialmente aqueles de raças pequenas, miniaturas e médias, associada à degeneração do colágeno valvular. Outros nomes para essa doença incluem *fibrose valvular*, *doença degenerativa da válvula mitral* e *degeneração valvular mixomatosa* ou *mucoide*. Essa doença, a causa mais comum da insuficiência cardíaca congestiva em cães, parece apresentar uma base hereditária poligênica. Os machos das raças afetadas desenvolvem a doença antes das fêmeas. A raça Cavalier King Charles Spaniel apresenta uma suscetibilidade peculiar, com prevalência de mais de 50% aos quatro anos de idade e de 100% aos 10 anos de idade. Outras raças com alta incidência incluem Cocker Spaniel, Beagle, Dachshund, Poodle, Papillon, Spitz alemão ("Lulu da Pomerânia"), Schnauzer, Chihuahua, Doberman Pinscher, Fox Terrier, Boston Terrier, Bull Terrier, pequinês, Deerhound escocês e Wolfhound irlandês. As lesões ocorrem com maior frequência (cerca de dois terços dos casos) apenas na válvula mitral, menos frequentemente (cerca de um terço dos casos) nas válvulas mitral e tricúspide, e raramente nas válvulas aórtica e pulmonar. A lesão se torna progressivamente pior com a idade. As válvulas afetadas apresentam-se encurtadas e espessas (nodulares), focal ou difusamente, e parecem lisas e brilhantes (Fig. 10-84), em vez de rugosas e granulares, como é comum nos casos de endocardite valvular. Essas lesões resultam em insuficiência valvular com subsequente dilatação atrial e o desenvolvimento de "lesões de jato". A lesão de jato é uma linha saliente, rugosa e firme de fibrose endocárdica, resultante do trauma prolongado, causado pelo jato de um refluxo sanguíneo através da válvula lesionada, quando na posição fechada. Outras complicações mais severas da degeneração valvular mixomatosa (endocardiose valvular) incluem a ruptura ocasional das cordas tendíneas e as fendas ou rupturas eventuais da parede atrial esquerda. Microscopicamente, as válvulas espessas apresentam proliferação de miofibroblastos notavelmente aumentada e deposição de mucopolissacarídios ácidos (Fig. 10-85). Frequentemente, as alterações miocárdicas concomitantes incluem arteriosclerose das artérias intramiocárdicas, além de necrose e fibrose miocárdicas multifocais.

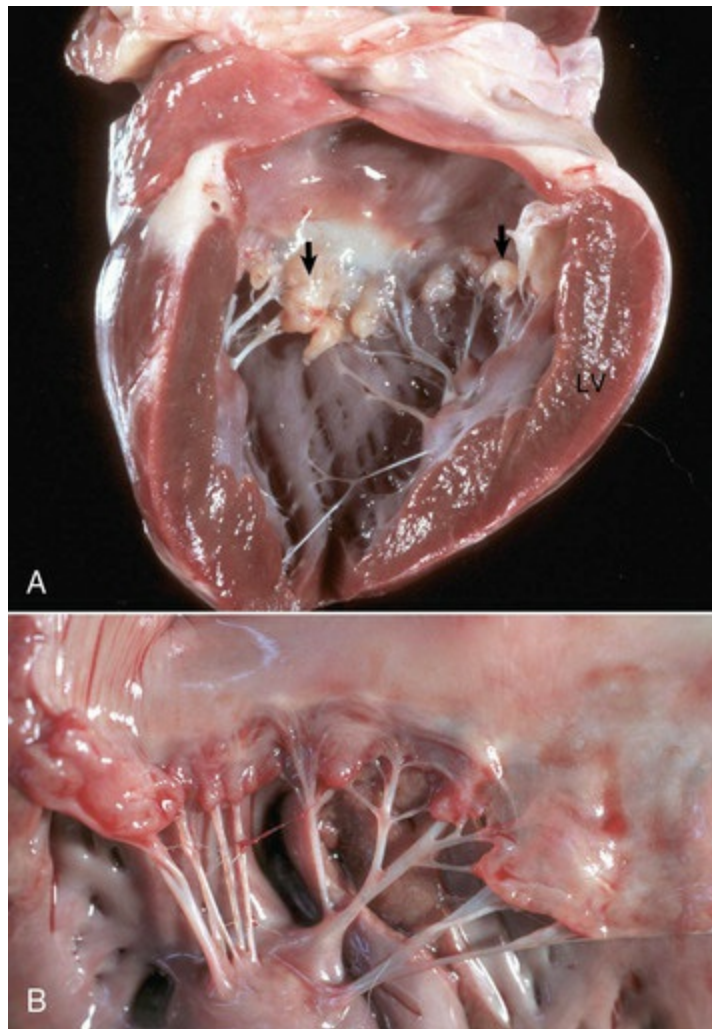



Fig. 10-84 Degeneração valvular mixomatosa (endocardiose valvular), válvula atrioventricular esquerda, coração, cão.

A, As cúspides da válvula mitral encontram-se espessadas por nódulos brancos e lisos (*setas*). *LV,* parede ventricular esquerda livre. **B,** Observe a característica superfície (endocárdica) lisa e brilhante da válvula e dos nódulos. Isso diferencia a degeneração valvular mixomatosa (endocardiose) da superfície rugosa e granular da endocardite bacteriana crônica. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. J. Wright, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Fig. 10-85 Degeneração valvular mixomatosa (endocardiose valvular), cúspide da válvula atrioventricular esquerda, coração, cão.

A válvula apresenta-se espessa e nodular devido ao aumento no tecido mixomatoso, sustentado por um estroma fibroso. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Anomalias e Displasia Valvular

Ver discussão sobre anomalias e displasia valvular na seção Distúrbios de Crescimento, Distúrbios em Animais Domésticos.

Sistemas vasculares sanguíneo e linfático

Vasos Sanguíneos

Erros de Desenvolvimento: Anomalias Congênitas

Ducto Arterioso Patente

O ducto arterioso patente é uma anomalia frequente nas raças Poodle, Collie, Pomeranian, Chihuahua, Cocker Spaniel, Springer Spaniel inglês, pastor alemão, Keeshond, maltês, Yorkshire terrier, Bichon Frise e pastor de Shetland (Fig. 10-86). Em Poodles, essa é uma doença de herança poligênica. As cadelas apresentam maior incidência. Esse canal vascular comunicando as artérias pulmonar e aorta permite que o sangue desvie dos pulmões durante a vida fetal e, normalmente, é convertido em um sólido ligamento arterioso no período pós-natal. Essa estrutura permanece patente nos cães que apresentam essa anomalia. Geralmente, o sangue é desviado do ventrículo esquerdo ao direito, resultando em sobreperfusão vascular pulmonar, subsequente hipertensão pulmonar e pré-carga aumentada no ventrículo esquerdo.

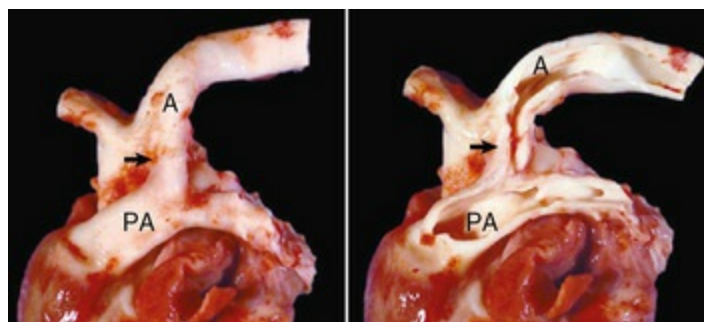



Fig. 10-86 Ducto arterioso patente, coração, animal neonato.

Observe o ducto arterioso proeminente (*seta*) entre a artéria pulmonar (*PA*) e a aorta (*A*) nos vasos não dissecados (*esquerda*) e dissecados (*direita*).

(Cortesia de Dr. D.D. Harrington, College of Veterinary Medicine, Purdue University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Necrose e Hemorragia da Média

A necrose e a hemorragia da média são lesões características, produzidas nas artérias e arteríolas musculares de cães e ratos, por uma grande variedade de drogas vasoativas. Essas lesões vasculares, detectadas durante as avaliações de novos compostos, causam hemorragia aparente macroscopicamente, especialmente no

epicárdio. Microscopicamente, a lesão aguda é evidenciada na forma de necrose das células de músculo liso na túnica média com eritrócitos circundantes. As lesões em processo de cicatrização apresentam fibrose da parede vascular e na região perivascular.

Embolia Fibrocartilaginosa

A embolia fibrocartilaginosa da vasculatura da medula espinhal e resultante infarto da medula espinhal suprimida ou drenada pelo vaso sanguíneo obstruído leva posteriormente a paresia ou paralisia. Os cães afetados, tipicamente, são de meia-idade, de raças de grande porte ou gigantes, mas foi relatada a ocorrência em Wolfhounds irlandeses jovens. O mecanismo de formação dos êmbolos arteriais ou venosos ainda é incerto, mas considera-se que a movimentação retrógrada de fragmentos fibrocartilaginosos dos discos intervertebrais degenerados pela vasculatura da medula espinhal, em geral, fundamenta a presença desses êmbolos incomuns (Fig. 10-87; consulte também a Figura Web 10-26 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

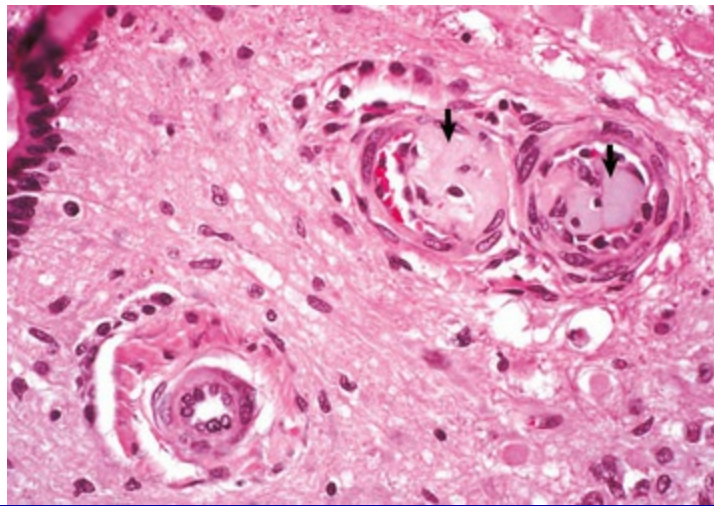



Fig. 10-87 Êmbolos fibrocartilaginosos, medula espinhal, suíno.

As massas basofílicas (*setas*) que ocluem as pequenas artérias (*seções transversais*) na substância cinzenta da medula espinhal, adjacentes ao canal central (*margem superior esquerda*) são êmbolos fibrocartilaginosos. Coloração H&E.

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Tromboembolismo Arterial Pulmonar

O tromboembolismo arterial pulmonar frequentemente oferece risco à vida e ocorre em cães e felinos (Fig. 10-88). Uma grande variedade de condições predisponentes pode resultar na alteração do fluxo sanguíneo, hipercoagulabilidade ou lesão endotelial, incluindo sepse, anemia hemolítica imunomediada, nefropatia ou

enteropatia com perda proteica, coagulação intravascular disseminada, doença cardíaca, tumores, hiperadrenocorticismo, dirofilariose, amiloidose e o uso de cateteres intravenosos.

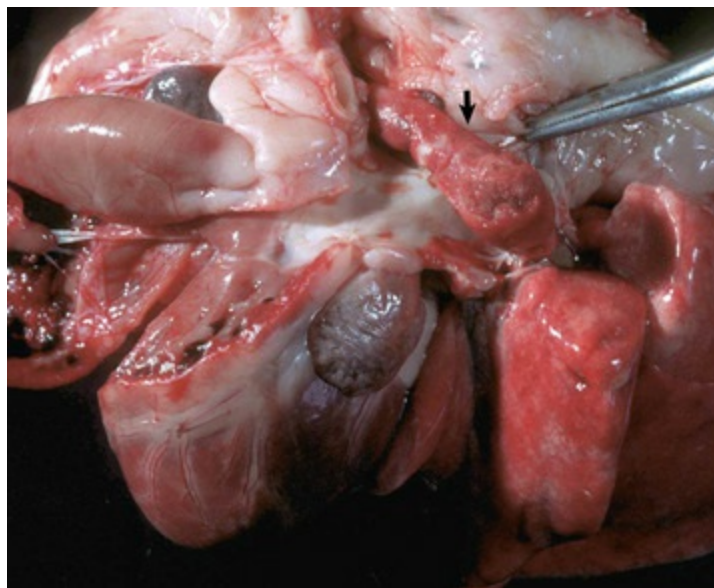



Fig. 10-88 Trombo mural arterial, artéria pulmonar, cão.

Os trombos arteriais são compostos, primariamente, por plaquetas e fibrina, pois o fluxo rápido tende a excluir os eritrócitos dessas estruturas e, portanto, os trombos arteriais geralmente são pálidos, bege a acinzentados (*setas*).

(Cortesia de Dr. D.A. Mosier, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Tromboembolismo e Trombose Aortoilíaca

O tromboembolismo e a trombose aortoilíaca ocorrem em cães (Fig. 10-89), gatos (ver Doenças em Gatos) e cavalos (ver Doenças em Cavalos). Elas surgem de lesões no endotélio vascular, propagadas através da cascata de coagulação (Cap. 2) e, por fim, oclusão da aorta abdominal caudal e das artérias ilíacas externas na bifurcação da aorta.

Fig. 10-89 Trombose aórtica, aorta e artérias ilíacas externas, cão.

O trombo caramelo que oclui a aorta abdominal caudal é uma extensão cranial do trombo em sela vermelho na bifurcação aórtica e nas artérias ilíacas externas (*setas*).

(Cortesia de School of Veterinary Medicine, Purdue University.)

Trombose da Artéria Femoral

A trombose da artéria femoral com oclusão resultante, de parcial a completa, foi relatada em cães da raça Cavalier King Charles Spaniel. A condição pode compartilhar uma etiopatogenia similar à da degeneração valvular mixomatosa (endocardiose valvular), que é frequente nessa raça, por meio de um distúrbio do tecido conjuntivo de origem genética. Os cães afetados, em geral, não desenvolvem isquemia dos membros posteriores, ao contrário dos pacientes humanos com essa condição, devido à circulação colateral extensa.

Dirofilariose por Verme do Coração (Dirofilaria immitis)

Na dirofilariose canina (infecção pelo verme do coração), a maturação dos parasitas adultos ocorre nas artérias pulmonares, podendo se estender ao átrio e ventrículo direitos. As artérias pulmonares que contêm esses parasitas, inicialmente, apresentam infiltração da íntima por eosinófilos (denominada *endarterite*) com o subsequente desenvolvimento de proliferação fibromuscular irregular da íntima, visível macroscopicamente como aparência granular rugosa ou felpuda da superfície luminal (Fig. 10-90). Pode haver parasitas vivos ou mortos nessas lesões vasculares,

que podem ser acompanhadas por tromboembolismo e infarto pulmonar. A presença de um número grande de vermes adultos pode resultar em preenchimento do lado direito do coração, se estendendo na veia cava, resultando na síndrome da veia cava. Essa síndrome resulta em colapso súbito, insuficiência hepática, anemia hemolítica, choque e morte, caso os vermes adultos não sejam removidos cirurgicamente.

Fig. 10-90 Dirofilaríase, coração, ventrículo direito aberto, átrio direito e artéria pulmonar, cão. Há inúmeras *Dirofilaria immitis* adultas no ventrículo direito (*RV*), átrio direito e artéria pulmonar (*PA*).

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Poliarterite: ”Síndrome da Dor no Beagle“

A poliarterite é uma doença de ocorrência esporádica em várias espécies animais, constituindo importante doença relacionada à idade em ratos (consulte a Figura Web 10-29 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Vários relatos recentes descreveram a ocorrência da poliarterite em uma doença denominada *poliarterite necrotizante idiopática* (síndrome de poliarterite juvenil, poliarterite canina idiopática), que envolve as artérias coronárias e meníngeas em cães Beagle domésticos e de laboratório (“síndrome da dor no Beagle”). Na apresentação clínica típica, os cães afetados demonstram episódios recidivantes de febre, perda de peso corporal e, ocasionalmente, dor cervical, manifestada por um andar contido e rigidez no pescoço, com postura corporal arqueada. Entretanto, alguns cães afetados não apresentam sinais clínicos da doença. As lesões, em geral, são atribuídas a uma lesão vascular imunomediada. As artérias musculares de tamanho médio em uma variedade de órgãos, incluindo o coração e as meninges, são seletivamente envolvidas,

apresentando aparência macroscópica espessada e tortuosa, com hemorragia focal associada, desenvolvendo aneurismas e trombose. Microscopicamente, as lesões iniciais incluem necrose fibrinoide e invasão leucocitária da íntima e da media (consulte a Figura Web 10-30 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Nas lesões crônicas, as células inflamatórias e a fibrose envolvem todas as camadas da parede vascular.

Hemangiossarcoma e Hemangioma

O hemangiossarcoma cardíaco é uma neoplasia importante nos cães, podendo se originar no coração (primário) ou por metástases (secundário), a partir de locais como o baço. Essa neoplasia, normalmente, é observada na parede do átrio direito e, apenas ocasionalmente, envolve o ventrículo direito. Macroscopicamente, massas protuberantes, vermelhas a vermelho-enegrecidas, contendo sangue estão localizadas na superfície epicárdica (Fig. 10-91) e também podem se projetar para o lúmen atrial. Sua ruptura pode levar ao hemopericárdio e tamponamento cardíaco fatal. Microscopicamente, as neoplasias são compostas por células endoteliais neoplásicas bojudas, alongadas, esparsas, que podem ou não formar espaços vasculares contendo sangue (Fig. 10-92. As metástases pulmonares são frequentes. A imuno-histoquímica para o antígeno relacionado ao fator VIII confirma que as células tumorais são de origem endotelial. Os hemangiomas são neoplasias benignas frequentemente observadas na pele dos cães (Fig. 10-93). Essas massas avermelhadas, preenchidas por sangue, são bem circunscritas.

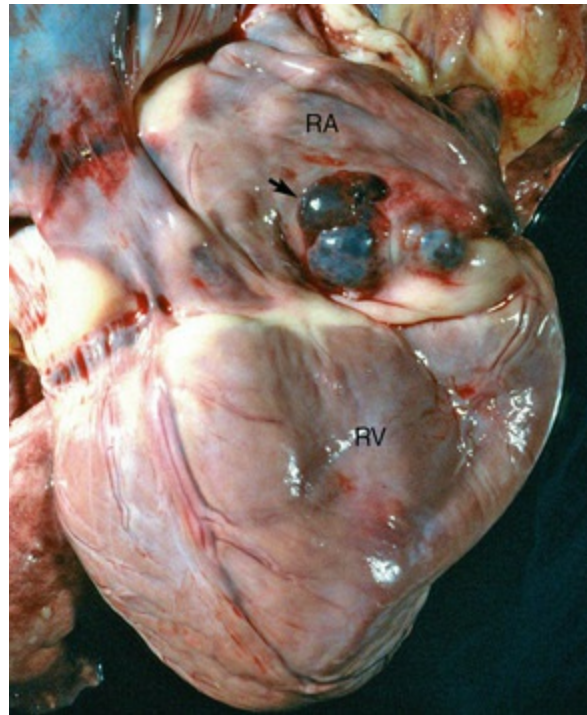



Fig. 10-91 Hemangiossarcoma, coração, átrio direito, cão.

Um hemangiossarcoma vermelho-escuro projeta-se a partir da parede do átrio direito (*RA*), um local de predileção no cão para esse tipo de tumor (*setas*). *RV,* ventrículo direito.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

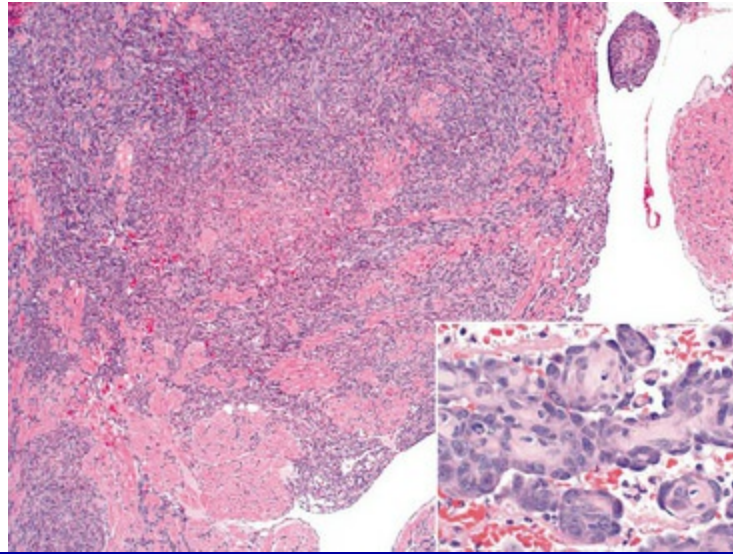



Fig. 10-92 Hemangiossarcoma, coração, átrio direito, cão.

As células endoteliais malignas invadiram o miocárdio do átrio direito, dessa forma dando aparência granular azulada (núcleo das células) em baixa ampliação. Maior aumento (*detalhe*) mostra essas células endoteliais com grandes núcleos, redondos a ovais, pobremente delineados e arranjados aleatoriamente nos canais vasculares. Essas células também podem estar "empilhadas", dispostas em grupos ou lâminas sólidas. As figuras mitóticas podem ser proeminentes e numerosas (não mostradas aqui). O pigmento castanho-dourado é a hemossiderina, que se forma devido à eritrofagocitose dos eritrócitos lesionados ou degenerados (não mostrados aqui). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

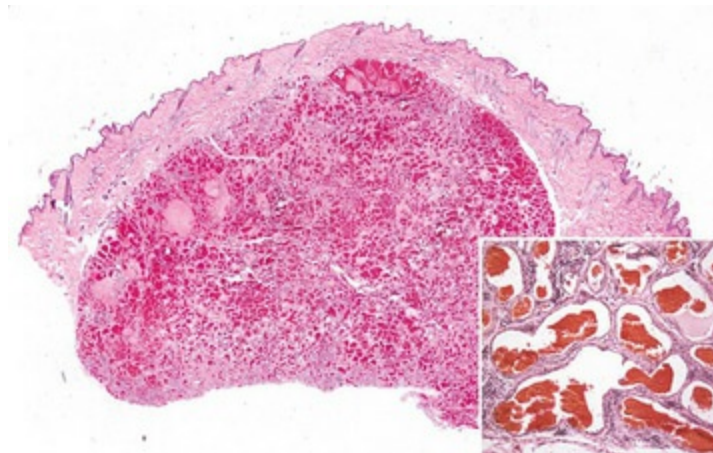



Fig. 10-93 Hemangioma cutâneo, pele, cão.

A subcútis contém massa bem delimitada, formada por canais vasculares revestidos por uma única camada de células endoteliais bem diferenciadas. *Detalhe,* Maior ampliação das células endoteliais bem diferenciadas que revestem os canais vasculares. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Tumores de Base no Coração

Ver discussão sobre transformação neoplástica na seção Distúrbios de Crescimento, Miocárdio, Distúrbios em Animais Doméstico, e também na Figura 10-57.

Vasos Linfáticos

Linfangiectasia Intestinal

A linfangiectasia intestinal é uma doença importante dos cães que apresentam enteropatia com perda proteica. Os capilares linfáticos ("lactíferos") dos vilos intestinais apresentam-se acentuadamente dilatados, e os vasos linfáticos ao longo de toda a parede intestinal e mesentérica encontram-se distendidos (Fig. 7-121). O papel da obstrução dos vasos linfáticos na patogenia dessa doença permanece incerto. Várias doenças com alterações inflamatórias agudas graves, acompanhadas por lesão vascular, como na pneumonia da pasteurelose bovina, apresentam-se com dilatação proeminente dos vasos linfáticos.

Linfangioma e Linfangiossarcoma

O linfangioma representa uma neoplasia benigna rara, composta por canais linfáticos. O linfangiossarcoma, a contraparte maligna, ocorre com maior frequência do que a neoplasia benigna. Os espaços vasculares delineados pelo endotélio contêm linfa em vez de sangue. Os vasos linfáticos, frequentemente, são invadidos por carcinomas primários, constituindo uma via comum de metástase.

Distúrbios de gatos

Miocárdio

Erros de Desenvolvimento: Anomalias Congênitas

Ver discussão sobre erros no desenvolvimento na seção Distúrbios de Crescimento, Miocárdio, Distúrbios em Animais Domésticos.

Cardiomiopatias

Cardiomiopatia Hipertrófica

As cardiomiopatias hipertróficas ocorrem com frequência em gatos (65% dos casos), especialmente em machos adultos jovens e de meia-idade (1-3 anos). Os felinos, em geral, apresentam insuficiência cardíaca congestiva, e aproximadamente 10%-20% apresentam paresia posterior devida a tromboembolismo concomitante da aorta

abdominal caudal ("trombo em sela"), secundário à trombose atrial esquerda. A cardiomiopatia hipertrófica é herdada de forma autossômica dominante na raça Maine coon. A ocorrência de grupos de casos nas raças Ragdoll, Forest norueguês e esfinge sugere herdabilidade da doença de forma autossômica dominante. Alguns gatos morrem de forma inesperada, sendo essa a única expressão clínica da doença. Essa apresentação clínica também é observada, com frequência, em humanos com a doença. O coração afetado encontra-se aumentado e apresenta hipertrofia proeminente do ventrículo esquerdo e do septo interventricular (Fig. 10-50). A cavidade ventricular esquerda é pequena, e o átrio esquerdo está dilatado. Em alguns casos, o septo intraventricular é desproporcionalmente hipertrofiado em relação ao restante do miocárdio. Microscopicamente, as lesões do miocárdio são desarranjos ou desorganizações proeminentes dos miócitos, com um arranjo entremeado, em vez de paralelo, das fibras (Fig. 10-51). Hipertrofia de miócitos, diversas alterações degenerativas nos miócitos e também a presença de fibrose intersticial são comuns. O tromboembolismo aórtico caudal é observado em 10% dos gatos com cardiomiopatia hipertrófica primária (Fig. 10-89). As pesquisas atuais em gatos com a doença hereditária e em pacientes humanos documentaram mutações em genes que codificam proteínas de sarcômero. Até o momento, foram descritos 11 genes alterados na doença humana e um em gatos (proteína C ligante de miosina cardíaca). Ver discussão sobre cardiomiopatias na seção Distúrbios de Crescimento, Miocárdio, Distúrbios em Animais Domésticos.

Cardiomiopatia Dilatada (Congestiva)

Ver discussão sobre cardiomiopatias na seção Distúrbios de Crescimento, Miocárdio, Distúrbios em Animais Domésticos.

Endocárdio e Válvulas Cardíacas

Endomiocardite

A endomiocardite consiste em uma doença de gatos de causa indeterminada. As áreas afetadas se apresentam espessas e com frequência localizadas na área do fluxo de saída do ventrículo esquerdo. As lesões consistem em população mista de células inflamatórias, que se estende no miocárdio adjacente. As lesões crônicas são marcantes, com tecido conjuntivo fibroso visível, com menos células inflamatórias esparsas dentro do endocárdio.

Anomalias e Displasia Valvular

Ver discussão sobre anomalias e displasia valvular na seção Distúrbios de Crescimento, Distúrbios em Animais Domésticos.

Sistemas Vasculares Sanguíneo e Linfático

Vasos Sanguíneos

Tromboembolismo Arterial Pulmonar

Ver a discussão sobre tromboembolismo arterial pulmonar na seção Vasos Sanguíneos, Sistemas Vasculares Sanguíneo e Linfático, Doenças em Cães.

Peritonite Infecciosa Felina

A peritonite infecciosa felina consiste em infecção viral severa, que produz flebite em diversos órgãos. Essa lesão parece resultar da deposição de imunocomplexos, os quais, subsequentemente, induzem uma reação inflamatória nos vasos afetados (Cap. 4,7 e 11).

Hipertrofia Média das Artérias Pulmonares

A hipertrofia média (da túnica média) das artérias pulmonares é uma doença de gatos de causa desconhecida (Fig. 10-37); contudo, pode estar relacionada a uma resposta aos antígenos durante infecções por nematoides.

Doenças Parasitárias Estranhas

Diversas doenças parasitárias exóticas existentes nas regiões tropicais caracterizam-se pela presença dos parasitas nos lumens venosos. Essas doenças incluem a infecção de gatos na América do Sul por *Gurltia paralysans*. Os felinos afetados apresentam lesão da medula espinhal devido à tromboflebite das veias lombares, associada à presença de parasitas adultos nos vasos afetados.

Leituras sugeridas

As sugestões de leitura estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

* Dr. Gal contribuiu com as seções sobre sistema de condução cardíaca.

Capítulo 11

O Sistema Urinário*

Shelley J. Newman

Estrutura do rim

Os rins dos mamíferos são órgãos pareados presentes no retroperitônio, ventrolaterais e adjacentes aos corpos das vértebras lombares e seus processos transversos correspondentes. Esses órgãos complexos, que funcionam na excreção, metabolismo, secreção e regulação, são suscetíveis a insultos patológicos que acometem as quatro principais estruturas anatômicas dos rins: glomérulos, túbulos, interstício e vasos. Devido aos limitados mecanismos pelos quais o tecido renal pode responder ao insulto e os padrões limitados de lesões, nas doenças severas e prolongadas o desfecho será similar – doença renal crônica e falha renal. A interdependência dos componentes dos néfrons também é responsável pela produção de uma estreita variação dos padrões de lesão, os quais os estudantes podem reconhecer pela avaliação macroscópica ou histológica.

Macroscopicamente, os rins são organizados funcional e anatomicamente em lóbulos. Cada lóbulo representa coleções de néfrons separados pelos raios medulares (Fig. 11-1). Os lóbulos renais não devem ser confundidos com os lobos renais. Cada lobo é representado por uma pirâmide renal (Fig. 11-1). Entre os animais domésticos, os carnívoros e os cavalos têm rins unilobares (ou unipiramidais). Os rins dos suínos e bovinos são multilobares (ou multipiramidais), mas somente os rins bovinos apresentam lobação externa (Fig. 11-2). Os rins são cobertos por uma cápsula fibrosa difusa que nos rins normais pode ser facilmente removida da superfície renal. O parênquima renal é dividido em córtex e medula (Fig. 11-3). A relação corticomedular é de aproximadamente 1:2 ou 1:3 nos animais domésticos. A relação varia entre as espécies; por exemplo, naquelas adaptadass ao deserto, que têm uma medula mais longa, a relação corticomedular pode se aproximar de 1:5. Normalmente o córtex é radialmente estriado e de coloração vermelho-marrom, exceto em gatos adultos nos quais o córtex em geral é amarelado devido ao grande conteúdo lipídico nas células epiteliais tubulares. A medula renal é cinza-pálido e tem ou uma papila

renal única, como nos gatos; papila semelhante à crista, fundida (crista medular renal), como nos cães, ovinos e equinos; ou papilas renais múltiplas, como nos suínos e bovinos. A medula geralmente pode ser subdividida em uma zona externa, a porção da medula próxima ao córtex e uma interna, que se situa mais próxima à pelve. As papilas são circundadas por cálices menores que coalescem para formar cálices maiores, que se esvaziam na pelve renal onde a urina é coletada antes de entrar nos ureteres.

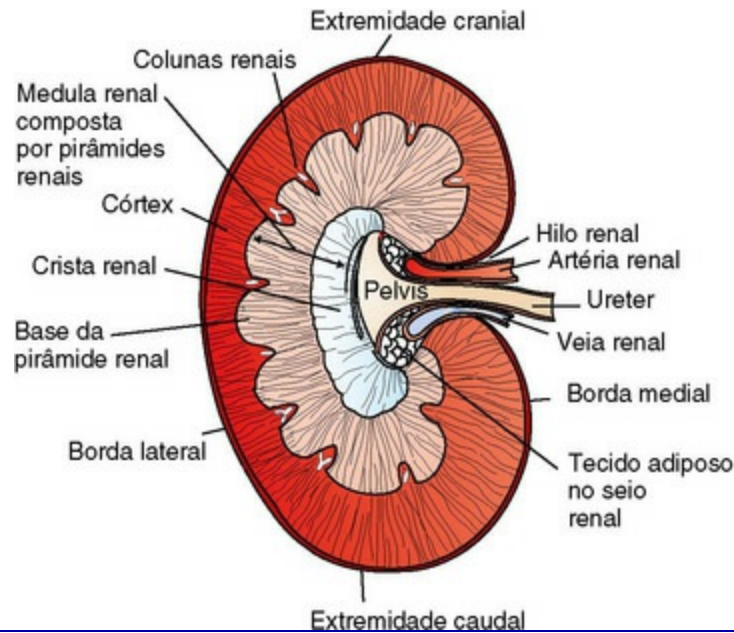



Fig. 11-1 Diagrama esquemático, rim, superfície dorsal, cão.

(Com base em Schaller O, Constantinescu GM, eds: Illustrated veterinary anatomical nomenclature, Stuttgart, Germany, 2007, Enke Verlag.)

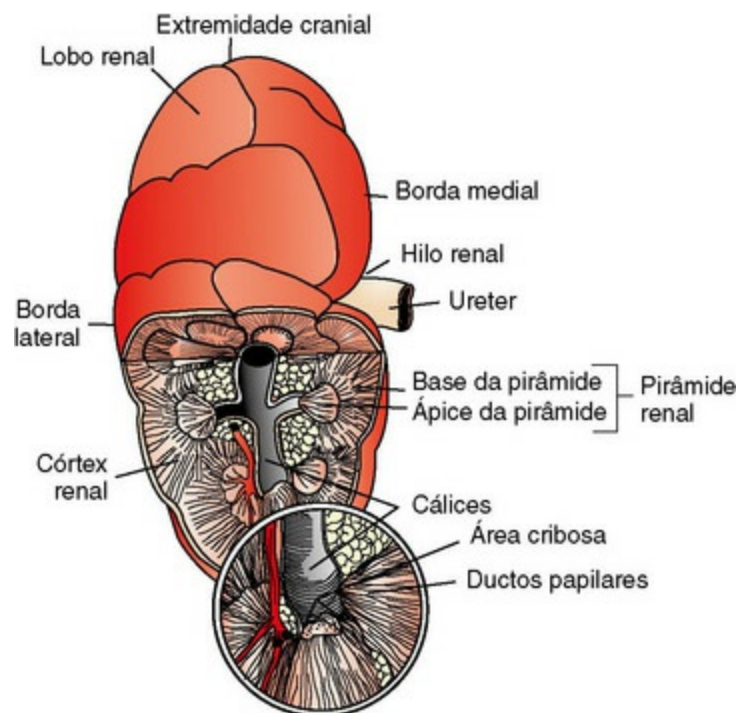



Fig. 11-2 Diagrama esquemático, rim, superfície dorsal e corte dorsal parcial, bovino.

(Com base em Schaller O, Constantinescu, eds: Illustrated veterinary anatomical nomenclature, Stuttgart, Germany, 2007, Enke Verlag.)

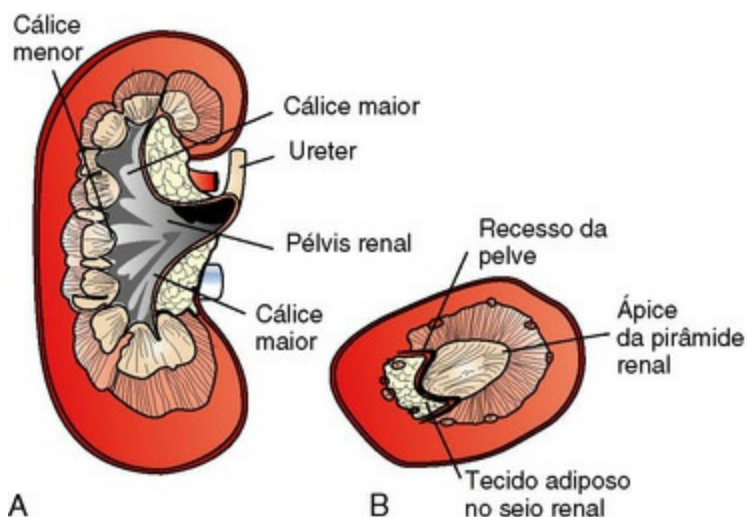



Fig. 11-3 Diagrama esquemático, rim.

A, Corte dorsal através do hilo, suíno. **B,** Corte transverso através do hilo, cão.

(Com base em Schaller O, Constantinescu GM, eds: Illustrated veterinary anatonical nomenclature, Stuttgart, Germany, 2007, Enke Verlag.)

Microscopicamente, para facilitar a discussão, o rim (e néfron) pode ser dividido em quatro unidades estruturais: corpúsculo renal (glomérulo e cápsula de Bowman), túbulos, interstício e vasos. A unidade funcional do rim é o néfron, que inclui o corpúsculo e os túbulos renais (o sistema tubular que inclui os túbulos contorcidos proximais, a alça de Henle e o túbulo contorcido distal). O túbulo uriníferos é composto de néfron e ductos coletores, que são embriologicamente distintos dos túbulos renais (Fig. 11-4). O túbulo uriníferos é incorporado estruturalmente no interstício renal formado por uma malha composta de células do estroma, como os fibroblastos. O interstício também contém a vasculatura renal, que primeiro fornece sangue para o glomérulo e depois para os túbulos renais.

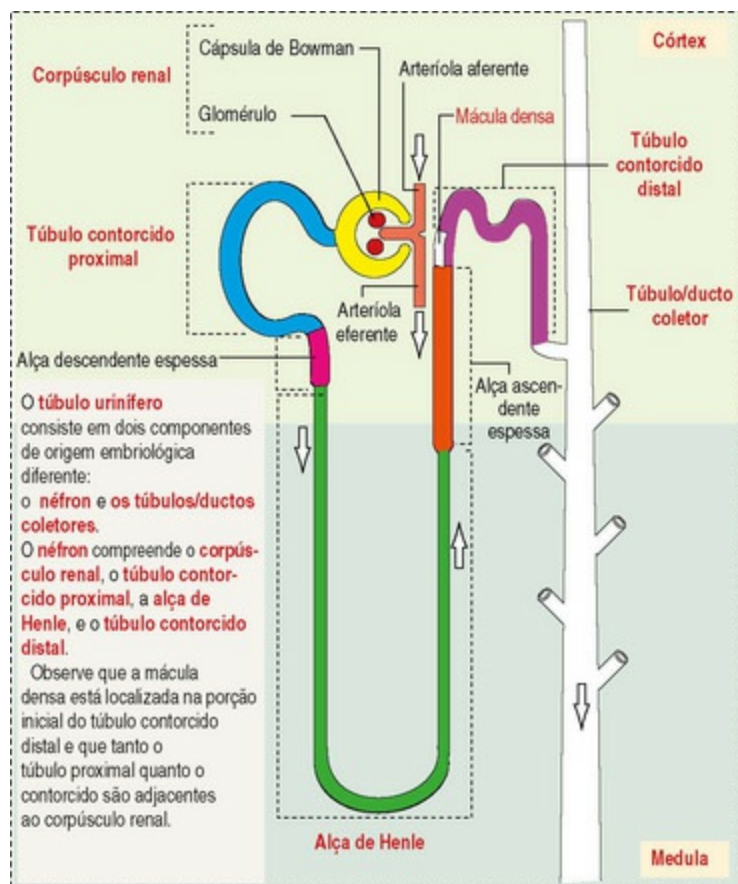



Fig. 11-4 Diagrama esquemático do túbulo urinífero.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed 2, St Louis, 2007, Mosby.)

Glomérulo (tufos glomerulares)

Macroscopicamente, glomérulos são difíceis de detectar no rim normal, mas podem ser acentuados por lesões que lhes permitem ser identificados em cortes como focos granulares distribuídos aleatoriamente ou como pontos vermelhos por todo o córtex. Microscopicamente, o glomérulo é um complexo tufo contorcido dos capilares recobertos por uma camada de endotélio fenestrado, mantidos juntos por uma estrutura de suporte de células em uma matriz glicoproteica, o mesângio (Fig. 11-5). O glomérulo como um todo é suportado pela matriz mesangial que é secretada pelas células mesangiais, um tipo de pericito modificado (Fig. 11-6). As células mesangiais são células mesenquimais pluripotentes, contráteis e fagocíticas, capazes de sintetizar colágeno e matriz mesangial, como também secretam mediadores inflamatórios.

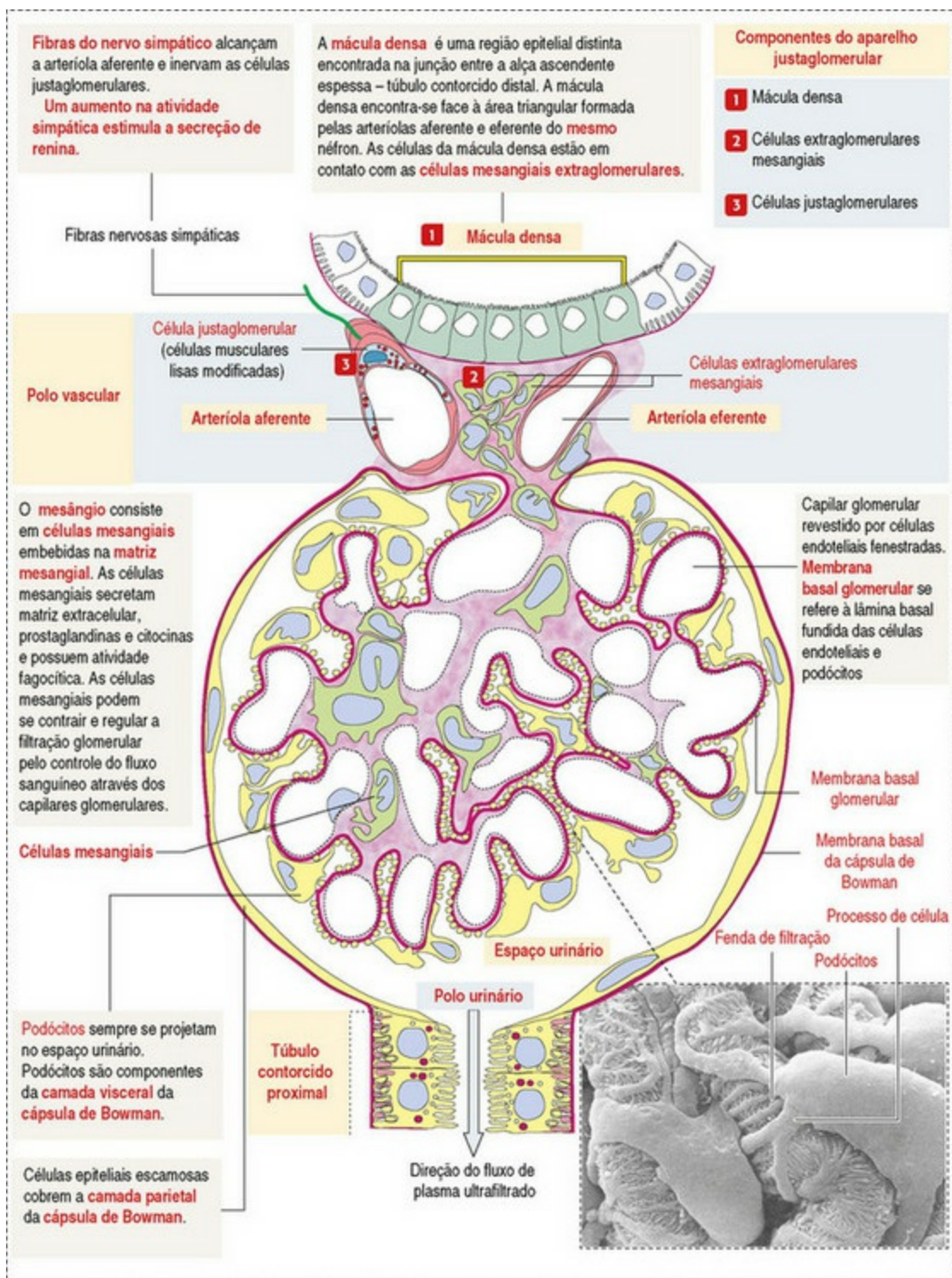



Fig. 11-5 Diagrama esquemático do corpúsculo renal.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed 2, St Louis, 2007, Mosby. Micrografia eletrônica de varredura de Kessel RG, Kardon RH: Tissues and organs, New York, 1979, WH Freeman.)

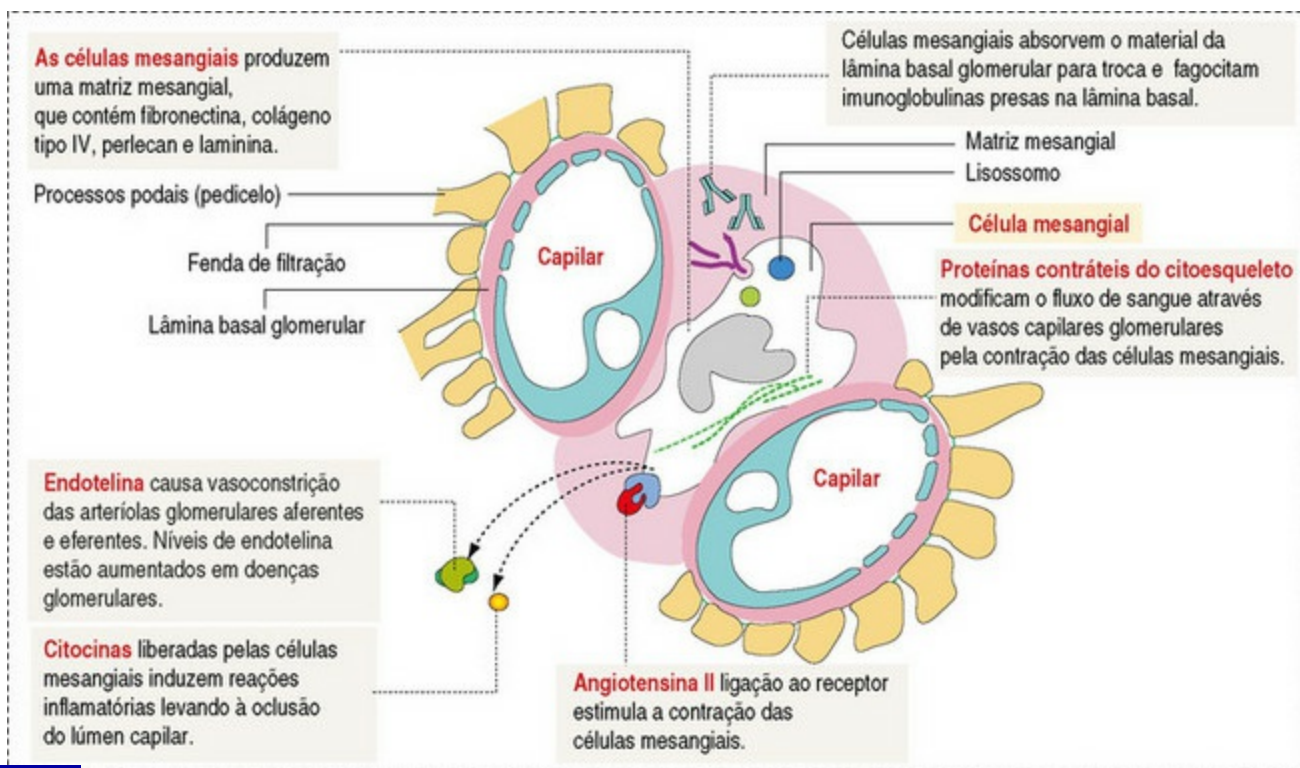



Fig. 11-6 Diagrama esquemático das funções e organização do mesângio.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed 2, St Louis, 2007, Mosby.)

Barreira de Filtração Glomerular

A barreira de filtração glomerular é composta de (1) pedículos de podócitos (epitélio visceral da cápsula de Bowman), (2) lâmina basal (produzida pelas células epiteliais e endoteliais) e (3) o endotélio fenestrado dos capilares glomerulares (Fig. 11-7).

Componentes da barreira de filtração glomerular

1 O **endotélio** dos capilares glomerulares é **fenestrado** e permeável a água, sódio, ureia, glicose e pequenas proteínas. As células endoteliais são cobertas por **glicoproteínas com carga negativa** (sulfato de heparan), que torna mais lenta a filtração de grandes proteínas aniônicas.

2 A **lâmina basal**, produto das células endoteliais e dos podócitos, ócitos, contém colágeno tipo IV, laminina, fibronectina e proteoglicanos ricos em glicosaminoglicano sulfato de heparan, os quais também retardam a filtração das proteínas aniônicas.

3 Os pedicelos são processos celulares interdigitantes dos podócitos, que recobrem a lâmina basal e são envolvidos por uma camada glicoproteica com carga negativa. O espaço entre os pedicelos é chamado de **fenda de filtração**. O **diafragma da fenda de filtração** liga os pedicelos adjacentes. O diafragma consiste em **nefrina**, uma molécula de adesão celular da superfamília da imunoglobulina, ancorada a filamentos de actina dentro do pedicelo pelas proteínas CD2AP, zônula de oclusão (ZO)-1, e podocin.

A mutação do gene que codifica a nefrina causa a **síndrome nefrótica congênita**, caracterizada por proteinúria maciça (vazamento de albumina na urina) e edema.

Fig. 11-7 Diagrama esquemático da barreira de filtração.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed 2, St Louis, 2007, Mosby.)

Epitélio Visceral (Podócitos)

As células epiteliais viscerais (podócitos) alinhadas na superfície externa da membrana basal são responsáveis pela síntese dos componentes da membrana basal e possuem processos citoplasmáticos especiais (processos podais) que são embebidos da lâmina rara externa. Glicoproteínas com cargas negativas recobrem as células endoteliais e os podócitos contribuem para o diferencial de carga da membrana basal

glomerular (MBG) Os processos podais do epitélio visceral adjacente se interdigitam para formar espaços de filtração entre eles. Os diafragmas de filtração são compostos de nefrina, uma molécula de adesão celular da superfamília das imunoglobulinas, que controla o tamanho da fenda de filtração por sua conexão à actina dos podócitos (Fig. 11-7). A barreira de filtração glomerular seletivamente filtra as moléculas com base no tamanho (< 70.000 Da), carga elétrica (mais catiônicas, mais permeáveis) e pressão capilar. Em resumo, a filtração dependente tanto do tamanho como da carga elétrica é possível por causa da estrutura porosa das paredes capilares, que é função das fenestrações endoteliais, de uma membrana basal formada do colágeno tipo IV, de glicoproteínas aniônicas da membrana basal e dos poros de filtração do epitélio visceral.

Membrana Basal Glomerular (Lâmina Basal)

A membrana basal glomerular tem uma densa camada central, a lâmina densa, que é coberta pelas camadas externa e interna, mais finas e eletroluscentes, as lâminas raras interna e externa, respectivamente. A membrana basal tem uma rede de colágeno tipo IV, que forma uma infraestrutura porosa tetramérica. Numerosas glicoproteínas, como os proteoglicanos ácidos e a laminina, juntamente com as fibras colágenas, formam a estrutura completa da membrana.

Capilares Glomerulares

Os capilares glomerulares existem entre as arteríolas aferentes e eferentes e formam o tufo glomerular. Capilares glomerulares interdigitam com o revestimento visceral do espaço de Bowman. O endotélio capilar é fenestrado e coberto por uma lâmina basal completa.

Cápsula de Bowman

A cápsula de Bowman é um saco em forma de taça, no início do néfron que circunda o glomérulo (Fig. 11-4).

Epitélio Parietal

O tufo capilar (glomérulo) é coberto pelas células epiteliais viscerais (podócitos) contidas dentro de uma cápsula membranosa (cápsula de Bowman), que é recoberta por células epiteliais parietais semelhantes ao epitélio escamoso (Fig. 11-5).

Túbulos

O sistema renal tubular (na ordem do fluxo de urina) consiste em um túbulo proximal, alça de Henle e túbulo distal (Fig. 11-4). Os túbulos conectam-se à pelve renal na extremidade distal dos ductos coletores, e toda a estrutura, incluindo o corpúsculo renal, os túbulos renais e os ductos coletores, é referida como *túbulos uriníferos* (Fig. 11-4). Macroscopicamente, os túbulos contorcidos proximais e distais são ligados pela alça de Henle, que é dividida em um ramo descendente e um ascendente. A parede do ramo descendente e a porção inicial do ramo ascendente são finas (permeáveis), enquanto a porção cortical do ramo ascendente é espessa (impermeável). Microscopicamente, o túbulo proximal é recoberto por células epiteliais colunares que têm um bordo com microvilos (em escova). Esse arranjo aumenta sua superfície de absorção, e numerosa quantidade de mitocôndrias intracelulares é responsável pelo suprimento de energia para as várias funções secretoras e de absorção. Túbulos distais, túbulos coletores e da alça de Henle são revestidos por células epiteliais cuboides que contribuem para a concentração da urina pelas atividades de absorção e secreção.

Interstício

Macroscopicamente, o interstício consiste em um estroma de tecido conjuntivo relativamente escasso, principalmente presente como uma malha reticular encontrada ao redor e entre os túbulos uriníferos. Microscopicamente, os fibroblastos e o tecido conjuntivo fornecem a maior parte do apoio do tecido intersticial. Glicosaminoglicanos secretados como parte da matriz extracelular (MEC) aumentam com a idade e o dano isquêmico. Células no interstício, principalmente na medula, são responsáveis pela produção local de prostaglandinas. Vasos sanguíneos, nervos e vasos linfáticos estão presentes no interstício renal.

Vasculatura

Macroscopicamente, o conhecimento do suprimento sanguíneo renal normal é importante na compreensão da patogênese e distribuição das várias lesões renais, especialmente infartos renais. Os rins recebem sangue primariamente através da artéria renal. Uma artéria interlobar se estende pelo limite de cada lobo renal (coluna renal) e então se ramifica em ângulos retos para formar uma artéria arqueada que corre ao longo da junção corticomedular (Fig. 11-8). As artérias interlobulares se ramificam da artéria arqueada e estendem-se para dentro do córtex. Elas não possuem anastomose, o que torna o tecido suscetível à necrose isquêmica focal (infarto) como em qualquer órgão com artérias terminais.

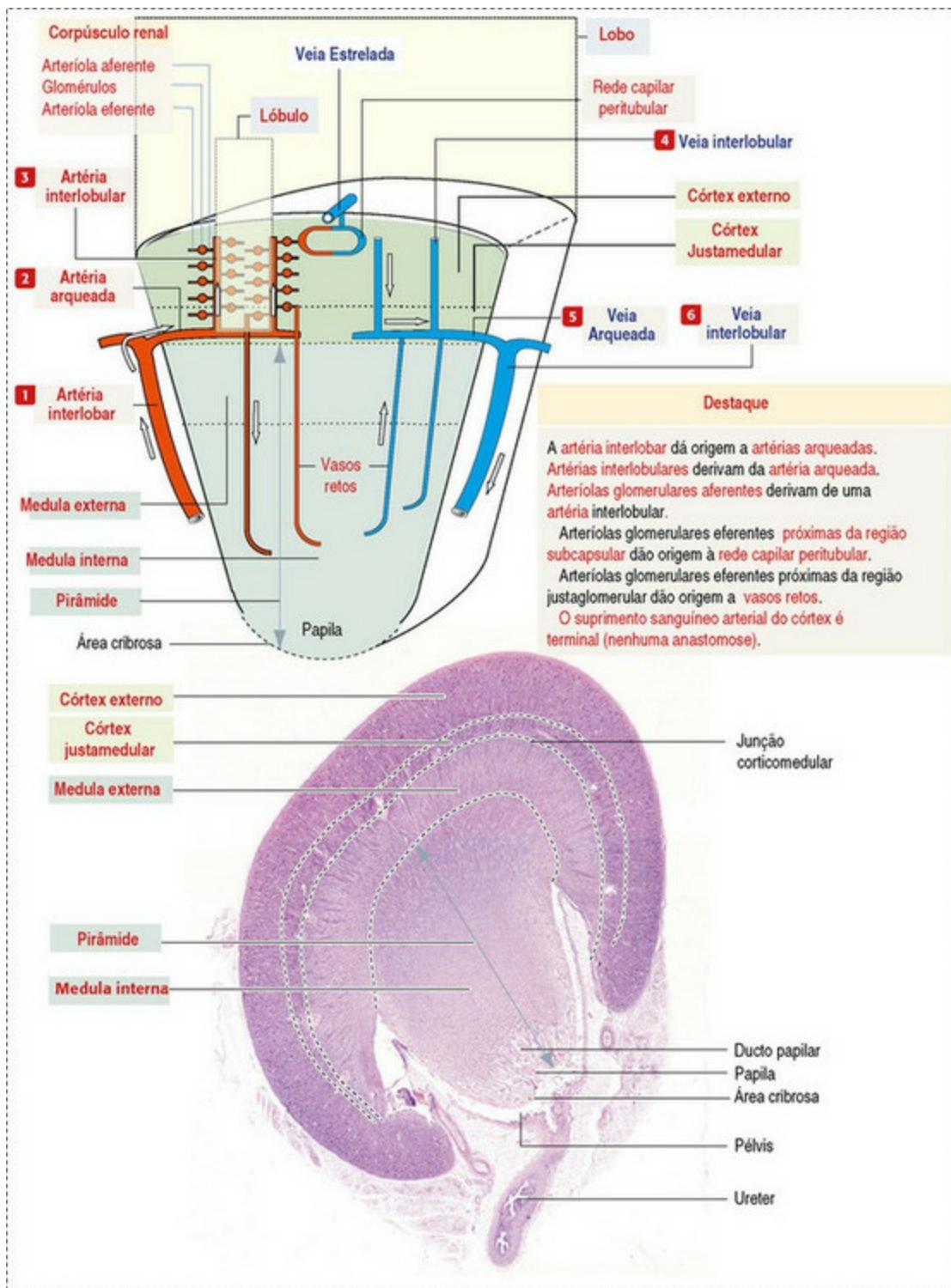



Fig. 11-8 Diagrama esquemático da vasculatura do rim.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed 2, St Louis, 2007, Mosby.)

Microscopicamente, as artérias interlobulares possuem pequenos ramos que se tornam as arteríolas glomerulares aferentes, que entram no corpúsculo renal e subsequentemente saem do polo vascular como arteríolas glomerulares eferentes (Fig. 11-8). As arteríolas eferentes suprem o sangue para a extensa rede de capilares, que circunda o sistema de túbulos medulares e corticais dos rins, conhecido como *rede capilar peritubular*. O último circunda os segmentos corticais dos túbulos e então drena

para a veia interlobular, a veia arqueada, a veia interlobar e, finalmente, a veia renal. Além disso, os vasos retos são formados pelas porções mais profundas da rede peritubular e descendem para a medula e ao redor das porções mais baixas da alça de Henle, antes de ascenderem ao córtex e se esvaziarem nos vasos venosos que se conectam com a veia interlobular e a veia arqueada. O vaso reto é paralelo aos ramos ascendentes e descendentes da alça de Henle e tubos coletores (Fig. 11-4). Portanto, o fornecimento de sangue para os túbulos depende da passagem através dos vasos glomerulares.

Função do rim

O rim tem as seguintes cinco funções básicas:

- Formação de urina com o propósito de eliminar os resíduos metabólicos.
- Regulação ácido-base, predominantemente por meio da reabsorção de bicarbonato do filtrado glomerular.
- A conservação de água através da reabsorção pelos túbulos contorcidos proximais, mecanismo contracorrente da alça de Henle, atividade do hormônio antidiurético (ADH) nos túbulos distais e do gradiente de ureia na medula. O sistema tubular é capaz de absorver até 99% da água do filtrado glomerular.
- A manutenção da concentração extracelular normal do íon potássio através da reabsorção passiva nos túbulos proximais e secreção tubular nos túbulos distais sob a influência de aldosterona.
- Controle da função endócrina através de três eixos hormonais: renina-angiotensina (Fig. 11-8), mais importante, mas também eritropoietina e vitamina D. A eritropoietina, produzida nos rins em resposta à reduzida tensão de oxigênio, é liberada para a circulação sanguínea e estimula a medula óssea a produzir eritrócitos. A vitamina D é convertida nos rins na forma mais ativa (1,25-di-hidroxicolecalciferol [calcitrol]), que facilita a absorção de cálcio pelo intestino.

Função da membrana basal glomerular

A membrana basal glomerular (MBG) é estruturalmente apta a separar substâncias com base no tamanho e carga. Além disso, o glomérulo está equipado com as suas próprias células mesangiais especializadas, um componente do sistema monocítico macrofágico (Figs. 11-6 e 11-7). A filtração dependente do tamanho e da carga é

possível por causa da estrutura porosa das paredes capilares, que é função das fenestrações endoteliais, de uma membrana basal formada do colágeno tipo IV, de glicoproteínas aniônicas da membrana basal e dos poros de filtração do epitélio visceral. Além da principal função glomerular de filtração do plasma, as funções glomerulares também incluem a regulação da pressão sanguínea por meio da secreção de agentes vasopressores e/ou hormônios, regulação do fluxo sanguíneo peritubular, regulação do metabolismo tubular e remoção de macromoléculas da circulação pelo mesângio glomerular. Essencial a essas funções é o aparelho justaglomerular, que funciona no mecanismo de retroalimentação tubuloglomerular, por autorregular o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. O aparelho justaglomerular é composto de quatro componentes: (1) uma arteríola aferente cujo músculo liso é modificado para formar células mioepiteliais, que são as células justaglomerulares que secretam renina; (2) uma arteríola eferente; (3) a mácula densa; e (4) o mesângio extraglomerular. A renina, produzida pelas células do aparelho justaglomerular, estimula a produção de angiotensina I a partir do angiotensinogênio circulante. A enzima conversora de angiotensina na mácula densa converte a angiotensina I em angiotensina II, que então funciona para realizar a constrição das arteríolas renais aferentes; manter a pressão sanguínea renal; estimular a secreção de aldosterona da glândula adrenal, assim aumentando a reabsorção de sódio (Na^+); e estimular a liberação do hormônio antidiurético (ADH) (Fig. 11-9). O ADH aumenta principalmente a permeabilidade dos túbulos coletores para a água e aumenta a permeabilidade da região medular para a ureia.

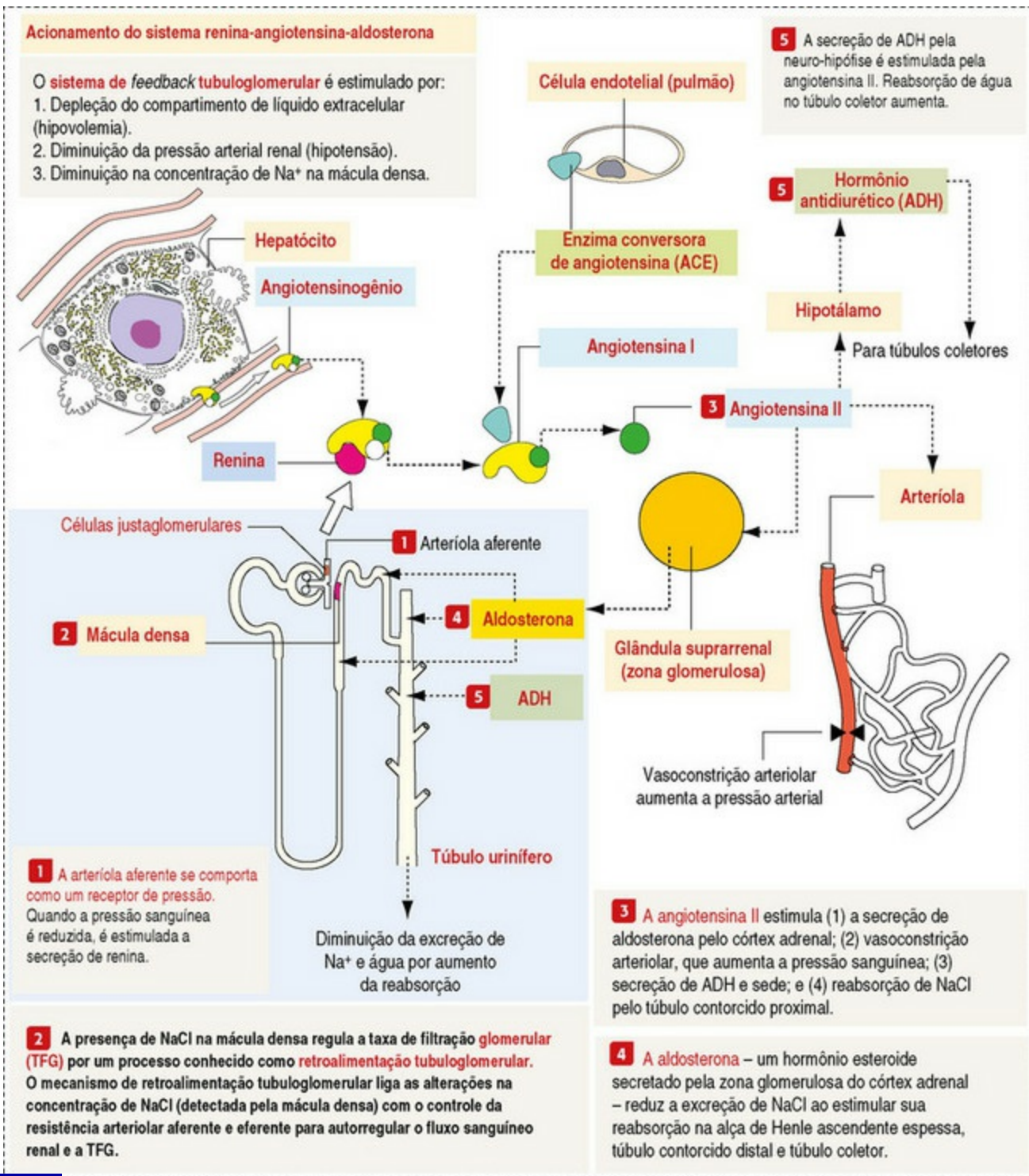



Fig. 11-9 Diagrama esquemático do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed 2, St Louis, 2007, Mosby.)

Função dos túbulos proximais

A principal função dos túbulos proximais é de reabsorver sódio Na^+, cloreto (Cl^-), potássio (K^+), albumina, glicose, água e bicarbonato. Isso é facilitado pela borda luminal em escova, as dobraduras basolaterais, bombas de potássio e sódio dependentes de magnésio e as proteínas de transporte. O túbulo proximal é contíguo

à alça de Henle que está em próxima associação anatômica e fisiológica à rede capilar peritubular (no córtex) e ao vaso reto (na medula). A alça de Henle, via mecanismo de contracorrente e bombas de Na^+/K^+ de adenosina fosfatase (ATPase), absorve íons Na^+ e Cl^-, produzindo um filtrado hipotônico que flui para a porção seguinte do néfron — o túbulo contorcido distal. Aqui, a água é reabsorvida do túbulo para o interstício devido ao gradiente de concentração de solutos e pelo efeito do hormônio antidiurético (ADH). O filtrado é adicionalmente concentrado nos ductos coletores pela reabsorção de água e sódio por uma bomba sódio-potássio ($Na^+/K^+ - $ ATPase) e reabsorção adicional de água para o interstício medular por um gradiente de ureia. As células intercaladas do túbulo coletor regulam o equilíbrio ácido-base e reabsorvem potássio. Assim, o produto final excretor, urina, é formado (Fig. 11-10).

Córtex

Arteríola aferente

Arteríola eferente

Túbulo coletor

Túbulo contorcido distal

Hormônio antidiurético (ADH)

Espaço urinário

Mácula densa

Ducto coletor

Túbulo contorcido proximal

Fluido isosmótico

Urina hipo-osmótica

1 O fluido que entra no ramo descendente da alça de Henle é isosmótico em relação ao plasma.

2 O ramo descendente é permeável à água (menos do que à ureia e NaCl).
À medida que o fluido desce mais profundamente na medula hiperosmótica, a água é reabsorvida. O fluido na curva da alça é hiperosmótico (igual ao do interstício).

Interstício hiperosmótico

Medula

Urina hipo-osmótica

Alça de Henle descendente

Alça de Henle ascendente

Urina concentrada

6 Vasa recta

5 O túbulo coletor medular reabsorve NaCl e é moderadamente permeável à água e ureia, apesar da ausência de ADH. A ureia entra no ducto coletor a partir do interstício. Na presença de ADH, a água se difunde para o interstício e a osmolalidade do fluido tubular aumenta, iniciando a concentração de urina (por causa da reabsorção de NaCl e da ureia entrando no ducto coletor, adicionalmente à ureia já presente).

3 O ramo ascendente é impermeável à água, mas permeável a NaCl e ureia.
NaCl é passivamente reabsorvido (a concentração de NaCl luminal é maior que a concentração de NaCl intersticial) e a ureia se difunde para o fluido tubular (a concentração de ureia no lúmen é menor que a do interstício).
Ocorre a diluição do fluido tubular e a urina se torna gradualmente hipo-osmótica em relação ao plasma.
Observe que NaCl e ureia (e outros solutos) no fluido intersticial fornecem a força que direciona para a reabsorção.
A ureia é produzida no fígado como produto do metabolismo proteico e entra no néfron através da filtração glomerular.

4 O túbulo contorcido distal e parte do túbulo coletor reabsorvem NaCl (sob a influência de aldosterona), mas são impermeáveis à ureia.
Na ausência de ADH, os túbulos são impermeáveis à água (NaCl é reabsorvido sem água) e a osmolalidade é reduzida.
O fluido que entra no ducto coletor é hipo-osmótico em relação ao plasma.

6 O vasa recta é uma rede capilar que remove – de maneira fluxo-dependente – o excesso de água e solutos continuamente adicionados ao interstício pelos segmentos dos néfrons.

Fig. 11-10 Diagrama esquemático do mecanismo contracorrente de multiplicação e de troca.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed 2, St Louis, 2007, Mosby.)

Insuficiência Renal (Perda da Função)

Insuficiência renal ocorre quando uma ou mais das funções listadas anteriormente são alteradas. Quando a capacidade de função renal é abruptamente diminuída (perda de 75%), de tal sorte que os rins falham em executar suas funções metabólicas e endócrinas normais, instala-se a insuficiência renal aguda. É importante lembrar que os glomérulos, túbulos, ductos coletores e o suplemento de sangue capilar em cada néfron são intimamente interrelacionados anatômica e funcionalmente. O fluido que filtra através do glomérulo para o espaço de Bowman é chamado de *filtrado glomerular*, e surge após a passagem através da barreira de filtração glomerular. Esse

ultrafiltrado de plasma (urina primária), que contém água, sais, íons, glicose e albumina, passa para o espaço capsular (espaço de Bowman) e se esvazia no túbulo contorcido proximal, no polo urinário para atravessar e ser modificado pelo sistema tubular. Alteração na estrutura tubular ou na função influi na estrutura e função glomerular e vice-versa. Por exemplo, necrose ou atrofia dos túbulos renais resulta na perda de função dos néfrons acometidos e atrofia secundária dos glomérulos. Além disso, porque a maior parte do suprimento sanguíneo capilar aos túbulos ocorre através dos capilares pós-glomerulares, uma redução no fluxo sanguíneo glomerular reduz consequentemente o fluxo sanguíneo aos túbulos.

Insuficiência Renal Aguda

Insuficiência renal aguda pode ser causada por (1) necrose tubular de agentes infecciosos, como bactérias (*Leptospira* spp., *Escherichia coli, Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. e *Proteus* spp.) ou vírus (vírus da hepatite infecciosa canina, vírus da cinomose canina e herpesvírus canino), (2) nefropatia obstrutiva por urolitíase, neoplasias de células de transição do sistema urinário inferior ou trauma; (3) isquemia renal com necrose tubular devido a vasculite oclusiva/vasculopatia causada por bactérias, toxinas bacterianas ou êmbolos tumorais; (4) necrose tubular em virtude de drogas nefrotóxicas, como drogas antimicrobianas com base em aminoglicosídeos ou drogas antineoplásicas; e/ou (5) necrose tubular em função de produtos químicos, como etilenoglicol e metais pesados.

Funcionalmente, a insuficiência renal aguda pode ser causada por fatores pré-renais (perfusão renal comprometida), intrarrenais (função renal comprometida) ou pós-renais (obstrução do trato urinário). Os fatores pré-renais incluem reduzido fluxo sanguíneo renal, seja secundário ao colapso circulatório (choque, hipovolemia intensa) ou obstrução local do suplemento vascular (trombo ou parada/aprisionamento de êmbolo). A necrose tubular aguda, uma forma de insuficiência renal aguda intrarrenal, induz oligúria clínica (diminuição na produção de urina) ou anúria (ausência da produção de urina) por um ou diversos mecanismos. Estes mecanismos incluem os seguintes:

- Vazamento do ultrafiltrado tubular dos túbulos lesados através das membranas basais rompidas no interstício renal.
- Obstrução intratubular resultante do epitélio necrótico descamado.

O último mecanismo é menos aceito, mas ambos os mecanismos resultam na diminuição da taxa de filtração glomerular.

Os fatores pré-renais e intrarrenais são os principais responsáveis pelos episódios

de insuficiência renal aguda com azotemia pré-renal e lesão tubular isquêmica como uma continuidade do processo. Doenças obstrutivas pós-renais serão discutidas na seção do trato urinário inferior. A doença intrarrenal pode atingir túbulos por três mecanismos principais:

- Doença ascendente, como pielonefrite
- Metabólitos tóxicos intraluminais derivados do filtrado glomerular
- Isquemia (Fig. 11-11)

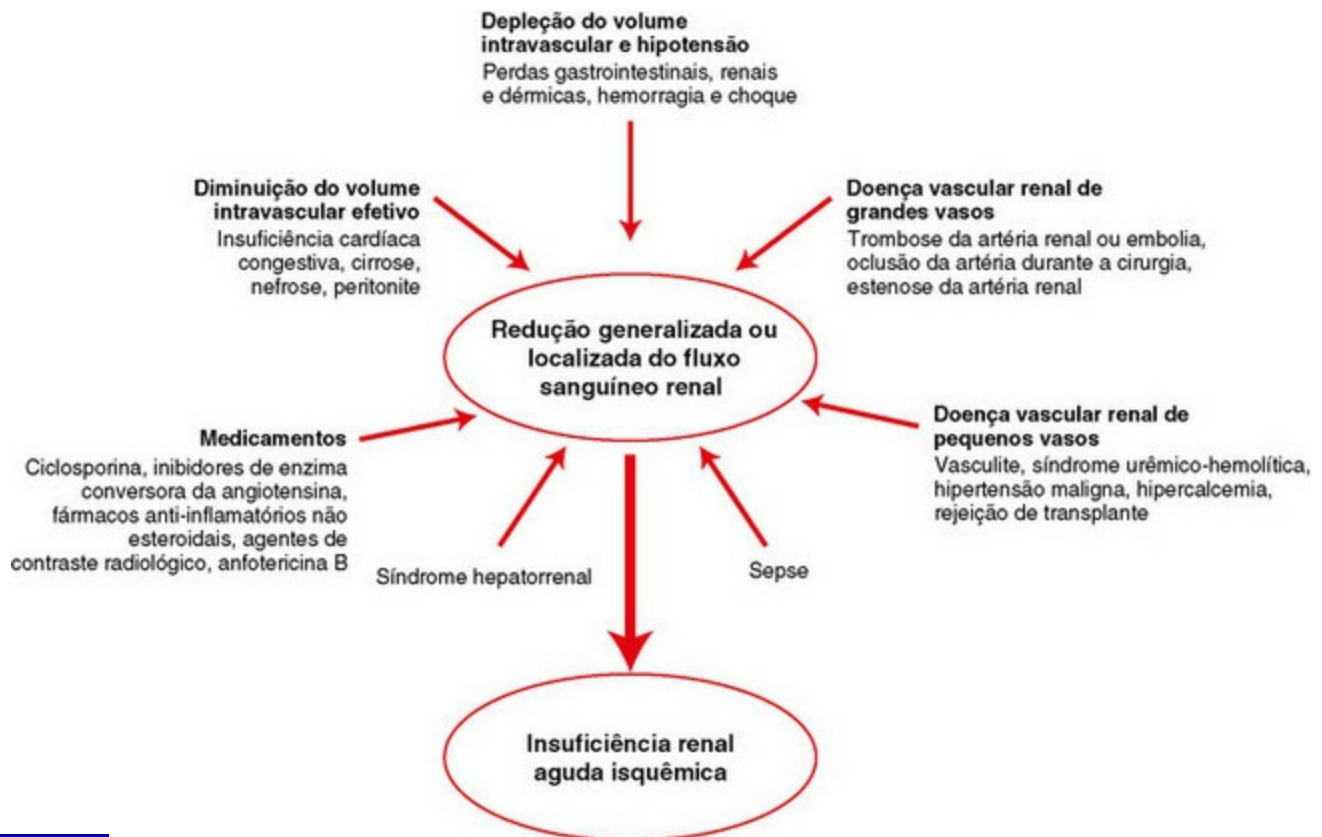



Fig. 11-11 Diagrama esquemático de insuficiência renal isquêmica.

Um amplo espectro de condições clínicas pode resultar na redução generalizada ou localizada do fluxo renal, aumentando assim a probabilidade de insuficiência renal aguda isquêmica. A condição mais comum resultando na insuficiência renal isquêmica é a azotemia pré-renal prolongada e severa. A isquemia renal e a insuficiência renal aguda geralmente constituem-se no resultado de uma combinação de fatores.

(Redesenhado a partir de Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: N Engl J Med 334(22):1448-1460, 1996.)

Insuficiência renal aguda ocorre quando o rim não consegue excretar os resíduos e manter a homeostase de fluidos e eletrólitos. As quatro principais alterações patológicas na insuficiência renal aguda são as que se seguem:

- Diminuição da ultrafiltração

- Obstrução intratubular
- Vazamento retrógrado de fluidos
- Vasoconstrição intrarrenal

Essas alterações podem ocorrer após muitos insultos, incluindo o seguinte:

- Diminuição da perfusão renal
- Diminuição da filtração glomerular
- Lesão tubular isquêmica
- Lesão tubular tóxica
- Lesão tubular renal obstrutiva
- Inflamação tubulointersticial, edema ou fibrose

Animais que morrem de insuficiência renal aguda, normalmente é devido a cardiotoxicidade do potássio sérico elevado, acidose metabólica e/ou edema pulmonar. A hipercalemia resulta da diminuição da filtração, diminuição da secreção tubular e diminuição do transporte tubular de sódio. A lise celular e o deslocamento extracelular do fluido em ambiente ácido também contribuem para o aumento das concentrações séricas de potássio. Essas alterações são refletidas clinicamente por sinais, como poliúria e polidipsia, vômito e diarreia, e respiração com cheiro de amônia, e uma série de lesões não renais descritas mais tarde e podem ser detectadas e monitoradas com exames bioquímicos de soro, plasma e urina para azotemia e uremia.

Azotemia e Uremia

Os exames para as concentrações séricas ou plasmáticas de ureia, creatinina e produtos nitrogenados do catabolismo de proteína são rotineiramente usados como índices de função renal diminuída. O aumento intravascular desses produtos nitrogenados é referido como azotemia. A insuficiência renal pode resultar no que segue:

- Acúmulo intravascular de outros produtos metabólicos como guanidinas, ácidos fenólicos e álcoois de alto peso molecular (p. ex., mioinositol)
- Redução pH sanguíneo (acidose metabólica)
- Alterações nas concentrações plasmáticas de íons, particularmente potássio, cálcio e fosfato.
- Hipertensão

O resultado da insuficiência renal é uma intoxicação denominada *uremia.* Uremia pode, dessa forma, ser definida como uma síndrome associada a lesões multissistêmicas e sinais clínicos devido à insuficiência renal. Essas lesões multissistêmicas são discutidas em detalhes na seção sobre Distúrbios de Animais Domésticos.

Insuficiência Renal Crônica

Similar à insuficiência renal aguda, a insuficiência renal crônica ocorre ao longo de um período de tempo mais longo e resulta em várias alterações adicionais hematológicas e bioquímicas. Nos rins doentes, a produção de eritropoietina, um estimulante da maturação eritropoiética, é reduzida e contribui para a anemia não regenerativa, assim como a fragilidade eritrocitária aumentada, associada à uremia. A maioria dos animais com insuficiência renal apresenta hiperfosfatemia e níveis de cálcio baixos a normais, embora existam variações na dependência da espécie e do estágio da doença. Alterações no metabolismo de cálcio e fósforo no animal urêmico são os achados principais da insuficiência renal crônica e resultam de um complexo arranjo de eventos como referido a seguir:

- Quando a taxa de filtração glomerular é cronicamente reduzida a menos de 25% do normal, o fósforo é inadequadamente secretado pelos rins, resultando na hiperfosfatemia.
- Por causa das interações da lei de equação das massas entre o cálcio e o fósforo sérico, a concentração de cálcio ionizado no soro é reduzida, como resultado da precipitação de cálcio e fósforo.
- Diminuição de cálcio sérico ionizado estimula a secreção de hormônio paratiroidiano (PTH), promovendo a liberação de cálcio do estoque de cálcio facilmente mobilizável no tecido ósseo e a reabsorção óssea osteoclástica.

Essas alterações do metabolismo cálcio-fósforo se tornam mais graves pela reduzida capacidade dos rins doentes em hidroxilar 25-hidroxicolecalciferol na forma mais ativa 1,25-di-hidroxicolecalciferol (calcitriol), resultando na diminuição da absorção intestinal de cálcio. A produção de calcitriol é também inibida pela hiperfosfatemia. Além disso, o calcitriol normalmente suprime a secreção de hormônios da paratireoide (PTH); dessa forma, a produção reduzida de calcitriol aumenta ainda mais a secreção do hormônio paratireoidiano (PTH). Com o tempo, esses eventos levam à hiperplasia das células da paratireoide (hiperparatiroidismo secundário renal), osteodistrofia fibrosa (osteodistrofia renal) e calcificação de tecidos moles.

Acredita-se que o hiperparatiroidismo secundário renal atua no sentido de perpetuar e aumentar a doença renal estimulando a nefrocalcinose (Fig. 11-31; consulte também o Cap.12), o processo pelo qual o epitélio tubular renal é lesionado por aumento no cálcio intracelular. O cálcio é precipitado na mitocôndria e nas membranas basais tubulares. A calcificação de tecidos moles associada à uremia ocorre em diversos locais e representa ambas as formas de calcificação, metastática e distrófica. Essas lesões multissistêmicas são discutidas em detalhes na seção sobre Distúrbios de Animais Domésticos.

Portas de entrada

Rim como um todo

O sistema urinário e, especialmente, o rim pode ser exposto a estímulos e agentes lesivos através de várias rotas (Quadro 11-1), incluindo o seguinte:

- Hematógena
- Ascendente do ureter
- Filtrato glomerular
- Penetração direta

Quadro 11-1 Porta de Entrada para os Rins

Ascendente do ureter

- Extensão a partir do trato urinário inferior secundário à contaminação do conteúdo gastrointestinal (diarreia) (fêmeas principalmente)
- Extensão do trato urinário inferior secundário à contaminação do trato genital (piometra) (fêmeas, exclusivamente)
- Extensão do trato urinário inferior secundário à contaminação dermatológica (dermatite perivulvar)
  - Compromete principalmente os túbulos e o interstício

Hematógena

- Localização nos vasos corticomedulares
  - Séptico — nefrite embólica
  - Necrose asséptica com infarto
- Localização em grandes vasos renais
  - Infarto maciço

- Localização nos tufos glomerulares
- Localização nos vasos intersticiais
  - Compromete os glomérulos, túbulos, interstício e vasculatura

Penetração direta

- Ativação de produtos nos túbulos proximais — necrose
- Presença de metal pesado — mercúrio, cádmio
- Supersaturação cristalina
- Ação tóxica direta — cisplatina
  - Compromete os túbulos

Corpúsculo renal

Hematógena

Como em todos os órgãos viscerais, o contínuo fluxo sanguíneo pode prover uma porta de entrada hematógena para a penetração de organismos infecciosos, que no caso do rim resulta na localização glomerular ou nefrite embólica.

Túbulos

Filtrado Glomerular

As substâncias secretadas no filtrado glomerular, podem produzir trauma localizado para as células que recobrem os túbulos como a supersaturação de sal cristalino (p. ex., cristais de oxalato). As toxinas pré-formadas filtradas ou as substâncias metabolizadas processadas pelo epitélio de revestimento tubular exercem seu efeito principalmente no epitélio tubular proximal.

Lesão Ascendente

A ascensão a partir do exterior pela uretra e bexiga urinária é relativamente singular, porque poucos sistemas orgânicos têm uma abertura para o exterior e estes raramente terminam em fundo de “saco cego”, como o sistema urinário. Portanto, a infecção ascendente do exterior pode se localizar e se perpetuar nos rins. Agentes etiológicos comuns nesse processo, como as bactérias podem originar-se da superfície cutânea exterior e dos orifícios adjacentes do trato intestinal ou do trato genital.

Hematogênica (Capilares Intersticiais e Vasa Recta)

As superfícies luminal e abluminal de células epiteliais dos túbulos renais podem ser expostas a toxinas sistêmicas por via sanguínea (hematogênica) que são secretadas via capilares peritubulares para o líquido intersticial e/ou luminal, respectivamente.

Interstício

Hematógena

O meio de entrada de maior facilidade para o interstício é a associação com os vasos sanguíneos, permitindo a localização intersticial de patógenos do sangue, semelhante ao observado nas infecções glomerulares por via sanguínea.

Lesão Ascendente

Consulte a seção anterior sobre túbulos.

Nódulos Linfoides

Embora muitas vezes apresentem-se como agregados ou menos comumente como nódulos, infiltrados linfoides dentro do interstício não são normais, mas o resultado de insultos anteriores tipicamente de etiologias infecciosas, como *Leptospirose*, ou como resultado da ascensão secundária a pielonefrite de longa duração.

Vasculatura

Como em todos os órgãos viscerais, o contínuo fluxo sanguíneo pode prover uma porta de entrada para a penetração hematógena de organismos infecciosos, que no caso do rim resulta na localização ou arterial em um dos vários lugares de graduados da seguinte forma:

- Localização na grande vasculatura renal. Infarto maciço do rim é o resultado de doença dos vasos renais de grande porte.
- Localização nos vasos corticomedulares. No caso de disseminação bacteriana associada, nefrite embólica séptica pode ocorrer. Nesses exemplos em que o êmbolo não é séptico, o resultado é a necrose por infarto.
- Localização nos tufos glomerulares. Neste exemplo, as lesões se localizam na vasculatura dos pequenos vasos dentro do tufo glomerular.
- Localização nos vasos intersticiais. Neste exemplo, as lesões são restritas à necrose dos tecidos intersticiais e túbulos.

Mecanismos de defesa

Mecanismos de defesa singulares ao sistema renal evoluíram para combater as rotas de exposição típica aos agentes prejudiciais e incluem aqueles localizados no corpúsculo renal, túbulos, interstício e vasos (Quadro 11-2).

Quadro 11-2 Mecanismos de Defesa contra Agressão e Agentes Infecciosos

- Sistema de barreira — membrana basal glomerular (MBG)
- Sistema monócito-macrófago — mesângio glomerular
- Sistema imune
  - Respostas inatas
  - Respostas humorais
  - Respostas celulares

Corpúsculo renal

Membrana Basal Glomerular

O mais importante destes sistemas de barreira é a membrana de filtração glomerular (Fig. 11-7). A membrana glomerular é estruturalmente apta a separar substâncias com base no tamanho e carga. A filtração dependente do tamanho e da carga é possível por causa da estrutura porosa das paredes capilares, que é função das fenestrações endoteliais, de uma membrana basal formada do colágeno tipo IV, de glicoproteínas aniônicas da membrana basal e dos espaços de filtração do epitélio visceral. Esta função inerente ao glomérulo pode também proteger outras regiões do néfron de danos causados por células inflamatórias circulantes e suas citocinas, bem como agentes infecciosos que estão presentes na circulação sistêmica (p. ex., bactérias na bacteremia).

Mesângio Glomerular

Além disso, o glomérulo está equipado com as suas próprias células mesangiais especializadas, um componente do sistema monócitomacrófago (Fig. 11-6) que pode remover macromoléculas de circulação.

Túbulos

O sistema de barreira mais eficaz associado a túbulos é a membrana basal tubular. Membrana basal intacta impede organismos intraluminais, como bactérias

ascendentes, de obter acesso fácil ao interstício. Eles também fornecem a base para a reepitelização do túbulo, que segue a necrose tubular em associação com muitos princípios tóxicos, mas não em casos de isquemia renal.

Interstício

Respostas celular e humoral inatas do sistema imunológico contribuem para a proteção do rim. Anticorpos humorais podem proteger superfícies mucosas, como as da pelve renal e menos comumente no revestimento de células epiteliais tubulares, especialmente contra os insultos, como infecções bacterianas ascendentes. Infiltrados celulares em geral são localizados nos tecidos intersticiais. Linfócitos e plasmócitos dentro do interstício proporcionam vigilância mediada por células contra patógenos invasivos (p. ex., *Leptospira*) e, no caso de plasmócitos, podem produzir anticorpos locais.

Vasculatura

O revestimento endotelial intacto da vasculatura renal funciona como um mecanismo de defesa localizado (sistema de barreira) para evitar o acesso por patógenos intravasculares, muitos dos quais produzem subprodutos tóxicos que podem danificar o endotélio e causar vasculite localizada e colonização. O resultado é muitas vezes nefrite séptica embólica. O endotélio intacto também impede a ativação da cascata de coagulação e, portanto, redução da probabilidade de formação de trombos.

Respostas à lesão

A resposta do sistema urinário à lesão é a resposta de cada um dos seus componentes — rins, ureteres, bexiga urinária e uretra — à lesão. Além disso, os componentes dentro do rim, como corpúsculo renal, túbulos, interstício e vasos, têm suas próprias respostas únicas a lesões. Respostas à lesão são descritas sequencialmente nesta seção e estão resumidas no Quadro 11-3.

Quadro 11-3 Respostas Renais às Lesões

Glomérulos

Inflamação aguda
Proliferação endotelial
Hipertrofia

Corpúsculos de inclusão

Necrose

Proliferação das células mesangiais

Deposição amiloide

Proliferação das células glomerulares

Proliferação da membrana basal glomerular

Permeabilidade vascular aumentada

Atrofia do tufo glomerular

Fibrose do tufo glomerular

Túbulos

Degeneração celular

Necrose celular

Ruptura da membrana basal

Espessamento da membrana basal

Regeneração celular

Fibrose renal

Interstício

Hiperemia

Edema

Inflamação

Fibrose

Vasculatura

Hiperemia e congestão

Hemorragia e trombose

Nefrite embólica

Infarto

Respostas do rim à lesão

A unidade funcional do rim é o néfron, e a lesão de qualquer um dos componentes do néfron (corpúsculo renal e túbulos) resulta na diminuição da função e progressiva lesão do rim. A doença renal pode ser mais bem resumida dividindo-a em respostas teciduais gerais que afetam os componentes anatômicos primários: glomérulos, túbulos, interstício e vasos. Nos estágios iniciais da doença, componentes específicos

anatômicos podem ser alvo de insultos específicos: glomérulos em doenças imunomediadas e túbulos em necrose induzida por toxina. Mas nos estágios mais crônicos da doença, os rins sofrem alterações relacionadas coma perda de néfron que não são específicas da causa original, mas são consideradas respostas comuns terminais a vários estímulos de lesão.

Corpúsculo Renal

A lesão primária glomerular geralmente ocorre como resultado da deposição de imunocomplexos, aprisionamento de tromboembolia e êmbolos bacterianos ou infecção bacteriana ou viral direta dos componentes glomerulares. Tais insultos são refletidos morfologicamente por necrose, espessamento das membranas ou infiltração de leucócitos, e funcionalmente por perfusão vascular reduzida. Insultos graves ou contínuos podem resultar em alterações crônicas caracterizadas inicialmente por atrofia e fibrose do tufo glomerular (esclerose) e secundariamente, pela atrofia dos túbulos renais, quando o néfron morre. Alterações glomerulares crônicas similares podem resultar da redução do fluxo sanguíneo ou perda crônica da função tubular.

A lesão da barreira de filtração glomerular pode resultar de várias causas e produz uma variedade de sinais clínicos. O principal achado clínico da doença glomerular é a perda de várias proteínas de baixo peso molecular (moléculas de pequeno tamanho), como a albumina, para o filtrado glomerular. Como resultado, grande quantidade de albumina ultrapassa a capacidade de reabsorção do epitélio dos túbulos contorcidos proximais, de forma que filtrado glomerular rico em proteínas se acumula na luz tubular variavelmente dilatada e, subsequentemente, a proteína aparece na urina. As doenças renais que resultam em proteinúria são chamadas de *nefropatias com perda proteica.* A nefropatia com perda proteica é uma das diversas causas de grave hipoproteinemia nos animais. Perda proteica renal intensa e prolongada resulta em hipoproteinemia, redução da pressão coloide osmótica (oncótica) do plasma e perda de antitrombina III. A síndrome nefrótica é também caracterizada por edema generalizado, ascite, efusão pleural e hipercolesterolemia.

As funções do glomérulo listadas a seguir são afetadas por processos que se alteram na doença:

- Ultrafiltração do plasma
- Regulação da pressão sanguínea
- Regulação do fluxo sanguíneo peritubular
- Regulação do metabolismo tubular

- Remoção de macromoléculas circulantes

Os mecanismos fisiopatológicos da lesão glomerular por insultos químicos ou infecciosos foram resumidos em três teorias:

- Hipótese do néfron intacto
- Hipótese da hiperfiltração
- A teoria da deposição complexa

A hipótese do néfron intacto propõe que a lesão a qualquer porção do néfron afeta a função de todo o néfron. O que é observado quando a lesão glomerular interfere no fluxo sanguíneo peritubular e resulta em diminuição da reabsorção ou da secreção tubular. Nem todos os danos ao néfron são irreversíveis; por exemplo, o epitélio tubular renal pode se regenerar, mas os néfrons como um todo não são capazes de regeneração. Assim, os resultados para os néfrons variam da hipertrofia ao reparo.

Diferentemente da hipótese do néfron intacto, a hipótese de hiperfiltração auxilia na explicação da natureza progressiva da doença glomerular. A hiperfiltração glomerular é o resultado de pressão hidrostática aumentada que lesa os capilares glomerulares delicados e, nos casos de prolongada hipertensão, produz um repetitivo e contínuo efeito deletério sobre os glomérulos, resultando finalmente em glomeruloesclerose. O aumento de proteína na dieta pode produzir aumento transitório na hiperfiltração glomerular e, se presente, pode resultar em glomeruloesclerose. Pode existir um efeito relacionado com a espécie, já que cães que sofrem hiperfiltração experimental são muito menos predispostos a desenvolverem a doença glomerular progressiva que os ratos.

A teoria de deposição de complexos é derivada do fato de que os glomérulos são o local primário para a remoção de macromoléculas (principalmente imunocomplexos) da circulação. Os complexos podem ser depositados nas localizações subepitelial, subendotelial ou mesangial. Esses imunocomplexos são capazes de iniciar uma sequência de respostas inflamatórias incluindo o que se segue:

- Recrutamento e localização de células inflamatórias no local.
- Liberação de mediadores inflamatórios e enzimas.
- Destruição das estruturas glomerular, como a membrana basal.
- Comprometimento adicional da função do néfron.
- Lesão contínua por hiperfiltração transglomerular alterada e desvio da perfusão entre a população de néfrons, assim os menos afetados tornam-se

sobrecarregados e sucumbem ao mesmo destino.

Lesões renais diferem um pouco, dependendo da duração da doença glomerular. A doença aguda pode ser identificada pela palidez do parênquima e acentuação dos tufos glomerulares como pontos vermelhos definidos. Hemorragias petequiais que acompanham podem ser notadas. Na fase mais crônica, o rim pode estar encolhido e mostrar uma granularidade fina na superfície de corte cortical. A cápsula pode estar aderida.

Respostas dos túbulos à lesão

As células epiteliais do túbulo renal podem responder à lesão por sofrerem degeneração, necrose, apoptose e/ou atrofia. A membrana basal pode responder pela ruptura ou espessamento. A doença tubular ocorre como resultado da lesão epitelial tubular a partir das seguintes causas:

- Infecções transmitidas pelo sangue (efeito inocente)
- Infecções ascendentes (patógenos intratubulares)
- Danos diretos a partir de toxinas (efeitos intratubulares)
- Isquemia, infarto

Quando néfrons são perdidos por causa de lesão, túbulos restantes podem sofrer hipertrofia compensatória em uma tentativa de manter a função renal global, mas não há regeneração dos néfrons. Em muitas situações de necrose das células epiteliais tubulares, particularmente como uma resposta à toxina, o epitélio tubular tem uma grande capacidade de regenerar-se e contribuir para a restauração da função, uma vez que a membrana basal tubular permaneça intacta. Lesões graves ou a perda das membranas basais tubulares, como ocorre após lesão isquêmica, resulta em necrose e perda dos segmentos tubulares, falha na reparação funcional e perda permanente da função de todo o néfron, apesar do potencial de hiperplasia epitelial tubular.

Atrofia

Atrofia tubular pode ocorrer secundariamente aos seguintes mecanismos:

- Compressão externa do túbulo por uma massa ocupando espaço, neoplasia ou abscesso
- Fibrose intersticial como resultado final de isquemia
- Obstrução intratubular e contrapressão

- Filtração e perfusão glomerular diminuídas
- Reduzida tensão de oxigênio, como a hipóxia

Se o insulto aos túbulos renais não for letal e for removido, algumas formas de degeneração tubular aguda são reversíveis. O sucesso da regeneração reparadora depende de diversas variáveis, incluindo a gravidade da degeneração.

Apoptose

Perda de células isoladas (apoptose) do epitélio de revestimento tubular é eficientemente compensada pelas células epiteliais tubulares viáveis adjacentes que, por divisão mitótica, preenchem a lacuna epitelial. As células que são perdidas se descamam para o lúmen formando cilindros celulares na luz dos túbulos renais.

Degeneração Tubular Aguda

Perda generalizada mais grave das células epiteliais tubulares é reparada pela proliferação das células epiteliais viáveis remanescentes sobre uma membrana basal tubular intacta para formar uma camada de células cuboides mais baixas em vez de uma cobertura de epitélio colunar maduro. Isto se assemelha a um túbulo proximal dilatado. A restituição da função renal ocorre apesar da presença de epitélio cuboide baixo substitutivo, que não é idêntico às células tubulares (com microvilos) presentes antes da lesão. O mecanismo exato desse retorno da função não é inteiramente conhecido. O principal fator determinante dessa capacidade regenerativa é a viabilidade da membrana basal tubular, que é mantida mais consistentemente após insultos tóxicos do que os isquêmicos.

Regeneração Tubular

Como o processo regenerativo depende de vários fatores para ser bem-sucedido, nem sempre as coisas correm bem. Exemplos de resultados adversos incluem o seguinte:

- A perda focal da a membrana basal permite a formação de saliências em que a população de células epiteliais tubulares regenerativas em proliferação coalescem para formar células sinciciais bem diferenciadas (células gigantes) em certas localizações do túbulo.
- As células epiteliais regenerativas não readquirem todos os aspectos estruturais citoplasmáticos das células epiteliais colunares originais (p. ex., microvilos e enzimas luminais) por causa da falha em se diferenciar completamente e assim a função pode estar comprometida.

- Se houver perda excessiva de células epiteliais tubulares, o potencial de regeneração é perdido e a reparação ocorre pela substituição por tecido fibroso e cicatrização.
- A reperfusão é necessária para a viabilidade celular após a isquemia, mas a lesão por reperfusão ocorrerá quando as células endoteliais ativadas produzirem mediadores pró-inflamatórios como as espécies reativas de oxigênio, enzimas proteolíticas e citocinas, que resultam em insulto renal adicional. Evidências recentes indicam que o fator de crescimento epidérmico secretado pelos túbulos contorcidos distais medeia o processo de reparação tubular. A sequência de eventos na regeneração tubular após a necrose foi bem documentada em modelos experimentais usando cloreto de mercúrio em ratos, camundongos e coelhos. Nesses protocolos, a evidência morfológica de regeneração dos túbulos contorcidos proximais é observada 3 dias após a dose tóxica. Nesse momento, as membranas basais são parcialmente cobertas por células epiteliais cuboides achatadas e alongadas, que são mais basofílicas que as normais por causa da concentração aumentada de ribossomos citoplásmicos e retículo endoplásmico rugoso produzindo proteína para a reparação. Os núcleos são hipercromáticos e figuras de mitose estão presentes. Os túbulos em regeneração não funcionam normalmente porque não possuem o bordo em escova e a função normal da membrana tubular, sendo evidenciado clinicamente como poliúria. O epitélio tubular de aspecto normal subsequentemente reaparece entre 7 e 14 dias após a exposição à toxina. A estrutura renal normal, sem evidência residual de lesão tubular, é restaurada entre 21 e 56 dias após a exposição à nefrotoxina. Período de tempo semelhante para a regeneração tubular foi descrito por meio de biópsias renais sequenciais em pacientes humanos naturalmente expostos ao mercúrio inorgânico e em sistemas experimentais com o uso de outras nefrotoxinas.

Necrose Tubular Aguda

A necrose tubular aguda é a causa mais importante de insuficiência renal aguda. A degeneração e a necrose tubular aguda, geralmente referidas como *nefrose, nefrose do néfron inferior, nefrose tubular, disfunção tubular* ou *necrose cortical aguda,* são o principal resultado da lesão nefrotóxica aos túbulos epiteliais renais ou da isquemia (Quadro 11-4). Isto foi confirmado por um estudo recente com gatos com insuficiência renal em que 18 dos 32 casos foram o resultado da exposição à nefrotoxina e quatro dos 32 casos foram o resultado de isquemia.

Quadro 11-4 Causas de Insuficiência Renal Aguda Isquêmica em Pequenos

Animais

Depleção de volume intravascular

- Desidratação
- Êmese
- Diarreia
- Sequestro ou choque
- Queimaduras termais
- Hemorragia
- Trauma
- Cirurgia
- Hipoalbuminemia
- Hipoadrenocorticismo
- Hiponatremia (não diluicional)

Débito cardíaco diminuído

- Insuficiência cardíaca congestiva
- Diminuição do débito cardíaco
- Doença pericárdica restritiva
- Tamponamento
- Arritmia
- Ventilação de pressão positiva
- Ressuscitação prolongada após parada cardíaca

Viscosidade sanguínea aumentada

- Mieloma múltiplo
- Policitemia (absoluta ou relativa)

Alteração renal e resistência vascular sistêmica

- Vasoconstrição renal
- Catecolaminas circulantes
- Estimulação nervosa simpática dos rins
- Vasopressina
- Angiotensina II
- Hipercalcemia
- Anfotericina B

Hipotermia

Mioglobinúria

Hemoglobinúria

Vasodilatação sistêmica

Terapia vasodilatadora arteriolar ou mista

Anafilaxia

Anestesia gasosa

Sepse

Internação

Interferência na autorregulação renal durante hipotensão

Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais

Isquemia por calor ou frio

Modificado a partir de Chew D, DiBartola S: Diagnosis and pathophysiology of renal disease. In Ettinger SJ, ed: Textbook of veterinary internal medicine, ed 7, vol 2, Philadelphia, 2010, Saunders.

A necrose tubular aguda induz oligúria clínica (diminuição na produção de urina) ou anúria (ausência da produção de urina) por um ou mais mecanismos. Estes mecanismos incluem os seguintes:

- Vazamento do ultrafiltrado tubular dos túbulos lesados através das membranas basais rompidas para o interstício renal
- Obstrução intratubular, resultado do epitélio necrótico descamado

O último mecanismo é menos aceito, mas ambos os mecanismos resultam em diminuição da taxa de filtração glomerular.

Lesão Nefrotóxica

Lesões nefrotóxicas podem ser causadas por um grande grupo de substâncias que são chamadas *nefrotoxinas*. Elas preferencialmente danificam os rins porque (1) 20% a 25% do débito cardíaco vai para o rim, (2) a substância é filtrada na urina pelo glomérulo e (3) a toxina ou seus metabólitos dentro do lúmen tubular renal estão concentrados. Nefrotoxinas podem causar o seguinte:

- Dano direto às células epiteliais, particularmente as dos túbulos contorcidos proximais, após a conversão intracelular por meio de enzimas para metabólitos

reativos.

- Produzir metabólitos reativos no filtrado tubular, que podem causar necrose do epitélio tubular renal após a reabsorção.
- Causar necrose epitelial dos túbulos renais após a difusão através das paredes capilares intertubulares e membrana basal para as células epiteliais tubulares.
- Indiretamente estimular a vasoconstrição dos capilares intertubulares, causando isquemia, o que compromete ainda mais a função renal.
- Resultar em nefrotoxina associada a isquemia.

Um dos primeiros eventos na lesão celular renal tubular é a alteração do transporte de íons na superfície luminal (captação). Esse processo resulta em diminuição da absorção de sódio e aumento de íons sódio no lúmen dos túbulos distais, o que estimula o mecanismo renina-angiotensina, causando vasoconstrição e redução do fluxo sanguíneo, o que resulta em isquemia e lesão celular tubular. As nefrotoxinas geralmente não lesam as membranas basais tubulares e assim a regeneração (reparo) dos túbulos pode ocorrer de maneira ordenada e rápida. A membrana basal intacta atua como uma base sobre a qual as células epiteliais em regeneração podem deslizar. A exposição a uma variedade de nefrotoxinas tanto da vasculatura (incluindo certos químicos [glicoaldeídos, ácido glicólico e ácido glioxílico]) do lúmen tubular (incluindo alguns antibióticos [aminoglicosídeos], pigmentos [hemoglobina], metais [chumbo], ou químicos [cristais de oxalato de cálcio induzidos por etilenoglicol], ou seus metabólitos levam as células a sofrerem degeneração seguida de necrose e descamação para o lúmen tubular.

A morte celular resulta da produção diminuída da adenosina trifosfato (ATP), que é central a muitas das alterações metabólicas secundárias, incluindo influxo do íon cálcio, depleção de purina, acidose metabólica e geração de radicais de oxigênio. O aumento intracelular de cálcio é associado a alterações degenerativas das células tubulares renais, células da musculatura lisa e células mesangiais. Os radicais do oxigênio ativam a fosfolipase, que subsequentemente aumenta a permeabilidade da membrana. Como a respiração mitocondrial é alterada, ocorre lesão adicional da membrana celular.

Notável redução da perfusão renal de qualquer causa pode resultar em necrose tubular. A hipotensão grave associada a choque resulta em vasoconstricção pré-glomerular e redução da filtração glomerular. A isquemia renal resultante pode produzir lesão celular tubular subletal e disfunção ou causar a morte celular por necrose ou apoptose. Após insultos menos severos e em diferentes porções do túbulo renal, a apoptose pode ocorrer em vez da necrose. A via apoptótica pode ser iniciada

pelos seguintes fatores:

- Ligação dos receptores da superfamília fator de necrose tumoral (TNF)
- Deficiência dos fatores de crescimento celular
- Desequilíbrio entre oncogenes pró e antiapoptóticas
- Alteração de outros mediadores da via de sinalização apoptótica, como os metabólitos reativos de oxigênio, caspases e ceramidas

O epitélio tubular proximal possui um bordo de microvilos, que amplifica a área de superfície de absorção e complexos juncionais celulares que estruturalmente polarizam a célula de tal forma que os fosfolipídios da membrana e as proteínas especializadas permanecem nas localizações apropriadas. A integridade dessas estruturas celulares é crítica para a absorção e a secreção. Alterações estruturais precoces que se seguem ao insulto isquêmico incluem a formação de bolhas apicais, perda do bordo em escova, perda da polaridade celular, ruptura das zônulas de oclusão e afrouxamento das células, resultando na formação de cilindros intratubulares (Fig. 11-12).

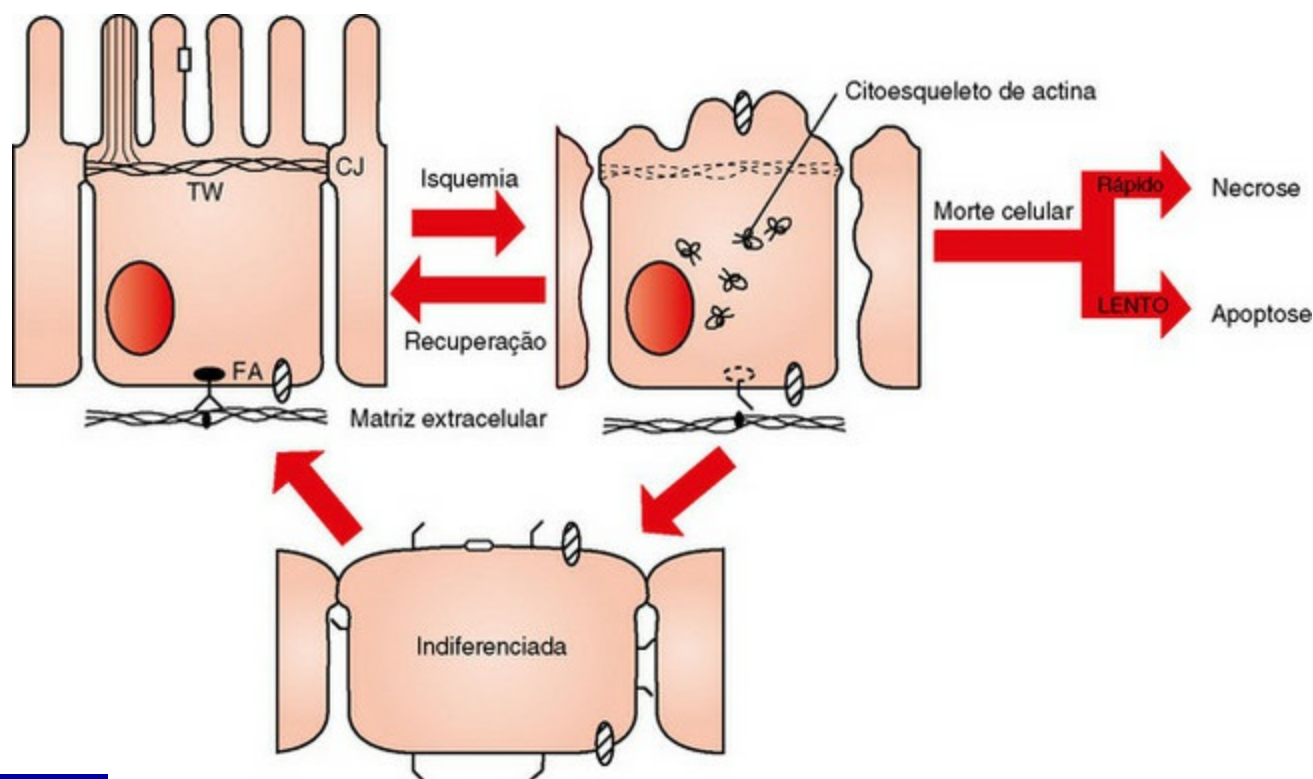



Fig. 11-12 Diagrama esquemático do efeito da isquemia na estrutura e função celular. Uma célula do túbulo proximal renal polarizada com um citoesqueleto cortical de actina bem desenvolvido é vista à esquerda. Também é vista a adesão à matriz extracelular (MEC) via integrinas. Após lesão isquêmica há uma ruptura extensa, redistribuição e agregação do citoesqueleto de actina resultando na perda da estrutura de microvilosidades, formação de vesículas de microvilos em direção à luz, as células se desprendem da MEC e há abertura dos complexos juncionais *(CJ)*. Células

lesadas do túbulo proximal podem sofrer reparação primária e se recuperarem diretamente como uma célula epitelial polarizada. As células podem também passar por uma fase indiferenciada seguida por rediferenciação, ou as células podem morrer rapidamente, via necrose ou de forma mais lenta e programada, conhecida como apoptose. A via primária de reparação celular envolve a recuperação direta. O porcentual de células que revertem a um estado indiferenciado ou morrem depende da gravidade da lesão e a localização dentro do rim. *FA,* Adesões focais; *TW,* entrelaçamento terminal.

(Redesenhado a partir de Molitoris BA, Marrs J: Am J Med 106:583-592, 1999.)

A lesão ao citoesqueleto celular modifica a polaridade celular, as interações célula-célula e matriz-célula. Inicialmente, a lesão isquêmica modifica a polaridade celular pela ruptura da junção terminal e desarranjo dos microvilos de actina. Isto é seguido pela conversão de actina G em actina F e sua redistribuição do componente celular apical para formar agregados difusos por todo o citoplasma (Figs. 11-13 e 11-14). As células são ligadas uma à outra pelos complexos juncionais, zônulas de oclusão e adesão e matriz extracelular pelas integrinas. Diversos mecanismos contribuem para a ruptura das zônulas de oclusão, que se manifesta como alteração da permeabilidade celular e polaridade celular. Os mecanismos que contribuem incluem a redistribuição dos lipídios e proteínas da membrana, como a ATPase Na^+/K^+, para a membrana apical após alteração do citoesqueleto de actina e redistribuição das integrinas para a superfície celular apical, de tal modo que ocorre a descamação celular. A primeira resulta no desequilíbrio do transporte de sódio pela célula tubular proximal.

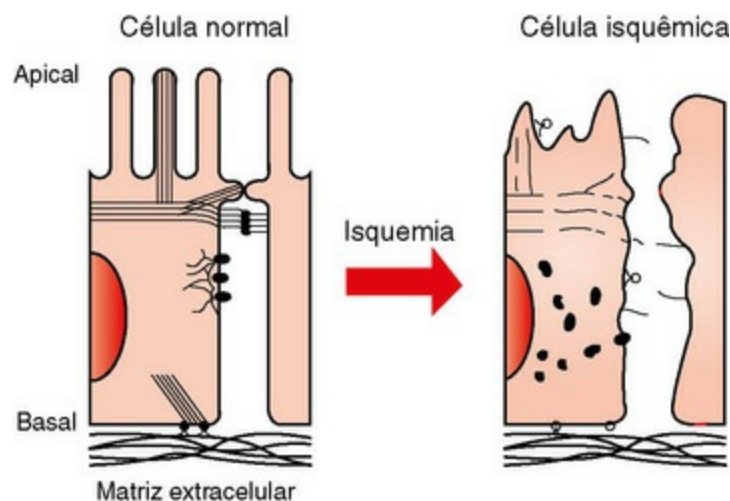



Fig. 11-13 Diagrama esquemático do efeito da isquemia no citoesqueleto de actina e interações do citoesqueleto e superfície da membrana nas células tubulares proximais.

Durante a isquemia, as alterações no citoesqueleto actínico envolvem a ruptura do citoesqueleto actínico com a redistribução e agregação da actina por todo o citoplasma. Consequentemente, alterações notáveis ocorrem nas interações da membrana da superfície do citoesqueleto. Perda da adesão célula-célula, adesão da célula com a matriz e a polaridade das proteínas da superfície das membranas durante a isquemia têm um papel na diminuição da taxa de filtração glomerular, que é a marca da insuficiência renal aguda isquêmica. Observe a Fig. 11-14 para obter mais detalhes sobre o

citoesqueleto de actina e a membrana de superfície do citoesqueleto.

(Redesenhado a partir de Sutton TA, Molitoris BA: Sem Nephr 18 (5):490-497, 1998.)

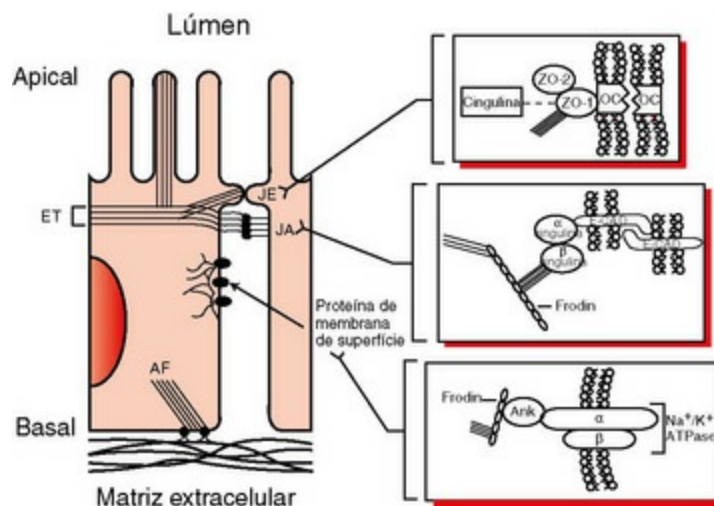



Fig. 11-14 Diagrama esquemático do citoesqueleto de actina e as interações do citoesqueleto com a membrana da superfície nas células tubulares proximais.

Filamentos de actina-F dos microvilos se estendem até a rede apical de actina denominada entrelaçamento terminal *(ET)* e são interligados por vilina e aderidos à superfície da membrana por miosina e ezerina para formar a estrutura dos microvilos apicais. O citoesqueleto actínico se associa aos complexos juncionais envolvidos nas interações célula-célula, incluindo a junção estreita e a junção aderente. Esquemas mais detalhados da junção estreita *(JE)* e da junção aderente *(JA)* são apresentados à direita e demonstram a interação de filamentos de actina-F com complexos de proteínas JE e JA. *OC* representa a ocludina no esquema de JE e *E-CAD* representa a caderina-E no esquema de JA. A rede de actina cortical associa-se às proteínas da membrana da superfície como adenosinatrifosfatase sódio-potássio, que é demonstrada no esquema detalhado do lado direito inferior. *Ank* representa anquirina neste esquema. Finalmente, o citoesqueleto de actina se associa às estruturas envolvidas nas interações célula-matriz, incluindo adesões focais *(AF)*. Os filamentos de actina-F (fibras de estresse) possivelmente permanecem unidos, por miosina II associado, ao complexo de proteína nos locais onde as integrinas se ligam à matriz extracelular (MEC).

(Redesenhado a partir de Sutton TA, Molitoris BA: Sem Nephr 18(5):490-497, 1998.)

Animais com necrose tubular severa apresentam alterações funcionais de origem vascular tubular e/ou glomerular. As alterações vasculares incluem as seguintes:

- Constrição arteriolar aferente
- Dilatação arteriolar eferente
- Perda da autorregulação do fluxo sanguíneo renal

A isquemia prolongada pode produzir uma resposta paradoxal do sistema autorregulador em que o aumento da resistência capilar glomerular por causa da estase do fluido tubular, resulta na ativação da vasoconstrição arteriolar aferente.

Diminuição da produção ou resposta a fatores vasodilatadores, como prostaglandinas e peptídeo natriurético atrial, também contribuem. Vasoconstrição da arteríola aferente, vazamento retrógrado de fluido e obstrução tubular contam para a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) (Fig. 11-15).

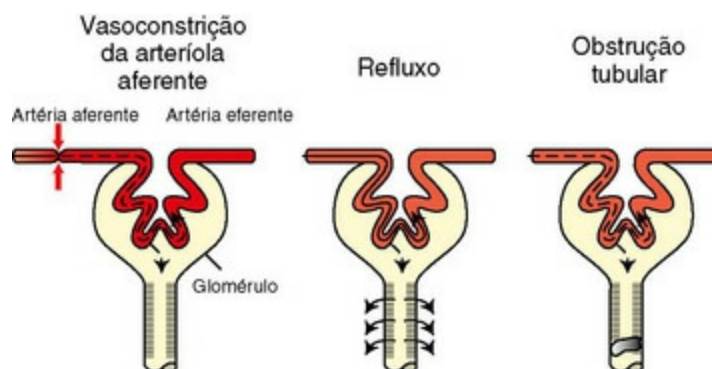



Fig. 11-15 Diagrama esquemático dos mecanismos de diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG) durante a insuficiência renal aguda isquêmica.

Os mecanismos propostos para a diminuição da taxa de filtração glomerular que ocorre durante a insuficiência renal aguda isquêmica incluem vasoconstrição da arteríola aferente, refluxo do filtrado glomerular e obstrução tubular. Todos os três mecanismos se relacionam com as alterações induzidas por isquemia nas células dos túbulos proximais. O distúrbio no transporte de sódio no túbulo proximal resulta na alta concentração de sódio que chega à macula densa, o que por sua vez causa vasoconstrição da arteríola aferente via retroalimentação tubuloglomerular. A vasoconstrição da arteríola aferente reduz a pressão capilar glomerular e, assim, a TFG. A adesão célula a célula alterada resulta em abertura das junções estreitas que conduz ao aumento da permeabilidade paracelular e subsequente refluxo do filtrado glomerular da luz tubular para o espaço extracelular e, finalmente, para a corrente sanguínea. A adesão matriz-célula rompida e a adesão anormal entre as células resultam na formação de cilindros celulares, que obstruem a luz tubular e causam aumento da pressão tubular, resultando na diminuição ou na ausência da TGF.

(Redesenhado a partir de Sutton TA, Molitoris BA: Sem Nephr 18 (5):490-497, 1998.)

A resposta tubuloglomerular é o mecanismo pelo qual a TFG é adaptada à carga de solutos e às características de transporte de solutos dos túbulos. Por causa do desequilíbrio do transporte de sódio, concentrações maiores alcançam a mácula densa, ocorrendo ativação do sistema renina-angiotensina. O que é seguido por vasoconstrição intrarrenal, que afeta particularmente os néfrons corticais exteriores e resulta na diminuição do fluxo sanguíneo glomerular, diminuição da filtração e redução da formação de urina.

Lesões Macroscópicas de Necrose Tubular Aguda

No exame macroscópico, o reconhecimento de necrose tubular aguda em geral é difícil. Entretanto, inicialmente o córtex apresenta-se edemaciado, mogno pálido a bege com a superfície capsular ligeiramente translúcida, lisa e fina. A superfície de

corte do córtex renal está saliente e excessivamente úmida; as estriações estão diminuídas ou acentuadas por estrias radialmente orientadas, opacas e esbranquiçadas, presumivelmente relacionadas com o estágio da necrose, com necrose de coagulação sendo responsável pelas estriações brancas. A medula está pálida ou difusamente congesta.

Lesões Microscópicas de Necrose Tubular Aguda

A aparência microscópica dos rins com necrose tubular aguda varia de acordo com o seguinte:

- A extensão da necrose tubular
- Duração da exposição ao agente nocivo
- O período de tempo entre a lesão e a morte; em outras palavras, o estágio de necrose ou dissolução do epitélio necrótico.

Inicialmente, a necrose tubular é aleatoriamente distribuída em néfrons, mas os túbulos contorcidos proximais são mais afetados por causa de sua alta demanda metabólica e exposição de primeira linha (Fig. 11-16). A isquemia prolongada pode produzir necrose do epitélio dos túbulos contorcidos proximais e distais, da alça de Henle e do ducto coletor em todo o córtex e, em menor grau, na medula. Os glomérulos são resistentes à isquemia e geralmente permanecem morfologicamente normais mesmo quando a isquemia é prolongada. Inicialmente, o epitélio tubular proximal está edemaciado e o citoplasma apresenta-se vacuolizado ou granular e intensamente eosinofílico, todos os aspectos são indicativos de necrose (Fig. 11-17). Nessas células, as alterações nucleares são picnose, cariorrexia ou cariólise. O epitélio tubular necrótico subsequentemente é descamado para a luz tubular, resultando em túbulos dilatados, notadamente hipocelulares que contêm *debris* de células necróticas e cilindros hialinos ou granulosos.

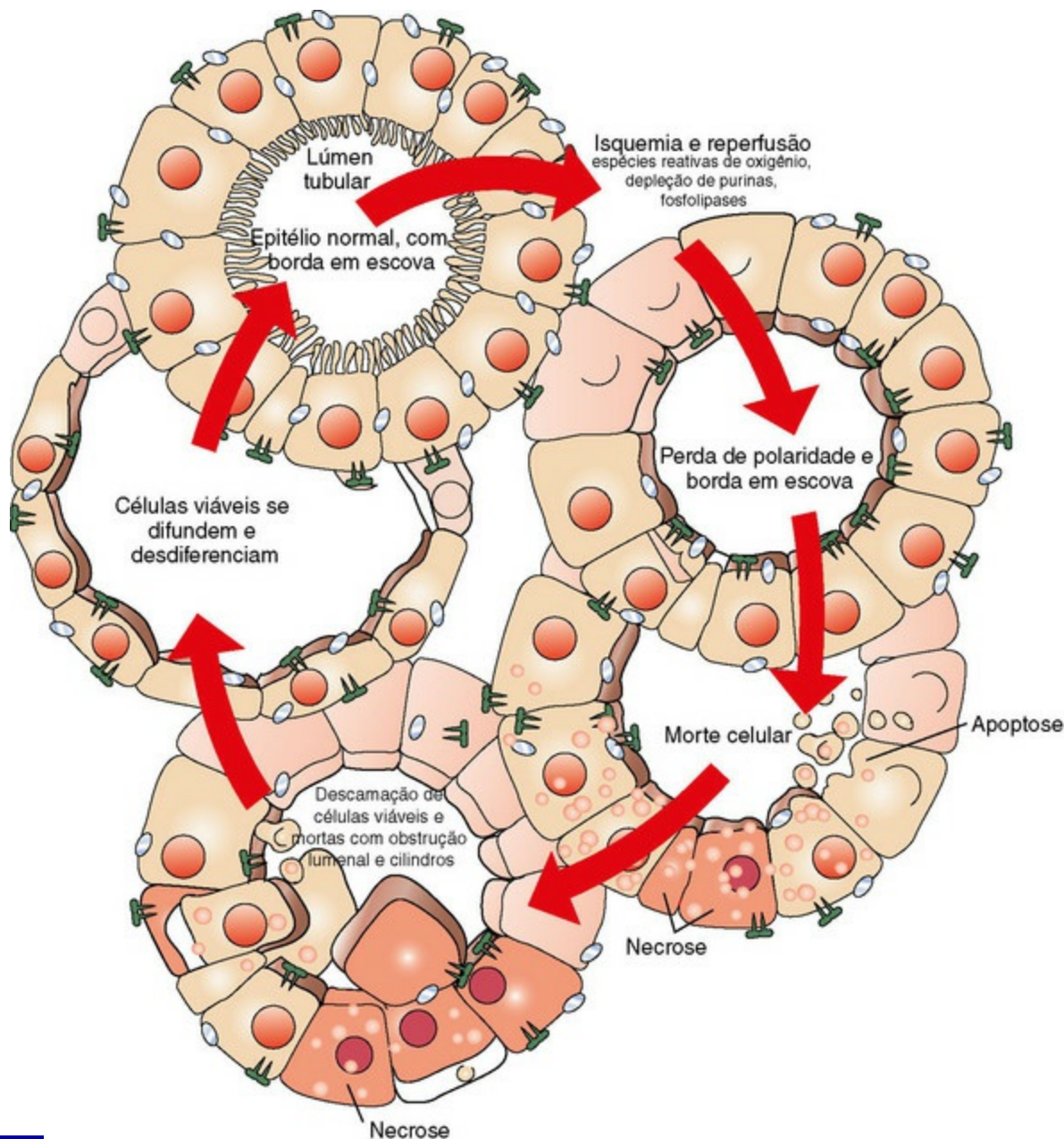



Fig. 11-16 Diagrama esquemático dos efeitos da isquemia e reperfusão.

Após isquemia e reperfusão, as alterações morfológicas ocorrem nos túbulos proximais, incluindo perda do bordo em escova, perda da polaridade e redistribuição das integrinas e adenosinatrifosfatase sódio-potássio para a superfície apical. Cálcio, espécies reativas de oxigênio, depleção de purina e fosfolipases têm, provavelmente, um papel nessas alterações na morfologia e polaridade e na subsequente morte celular que ocorre como resultado de necrose e apoptose. Há desprendimento de células viáveis e não viáveis para a luz tubular, resultando na formação de cilindros e obstrução luminal e contribuindo para a redução na taxa de filtração glomerular. O rim gravemente lesado pode restaurar completamente sua estrutura e função. A expansão e a desdiferenciação das células viáveis ocorrem durante a recuperação da insuficiência renal aguda isquêmica, que duplica os aspectos do desenvolvimento renal normal. Uma variedade de fatores de crescimento contribui provavelmente para a restauração do epitélio tubular normal.

(Redesenhado a partir de Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV: N Engl J Med 334(22):1448-1460, 1996. Cor de Molitoris BA, Finn WF, eds: Acute renal failure: a companion to Brenner and Rector's the kidney, Philadelphia, 2001, Saunders.)

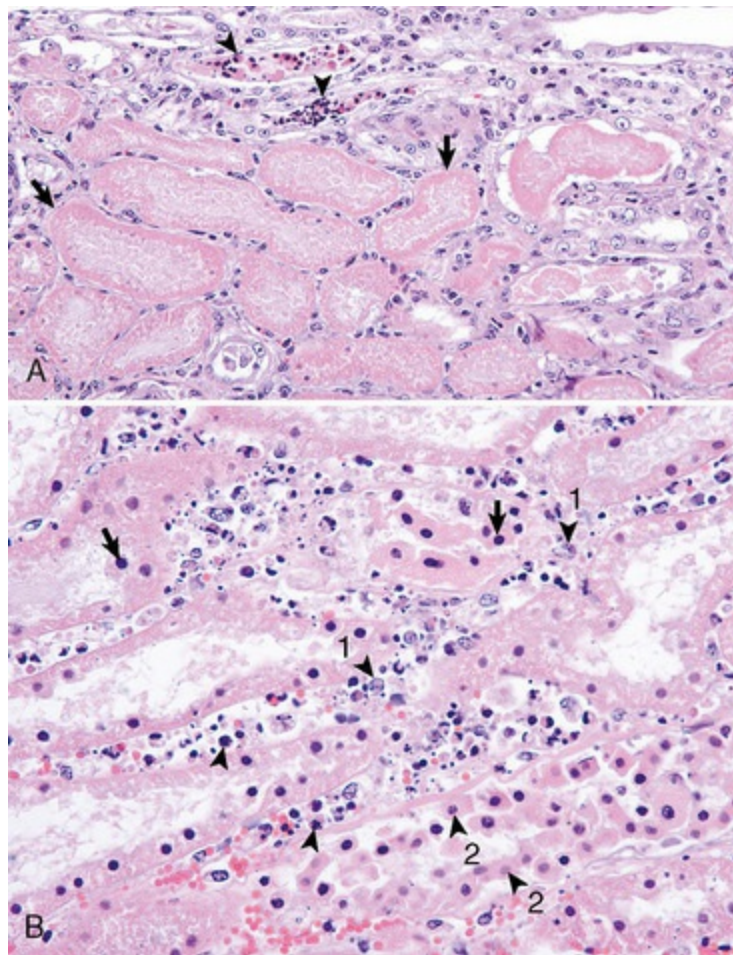



Fig. 11-17 Necrose tubular aguda, rim, túbulos proximais, gato.

A, Esta lesão caracteriza-se principalmente por necrose de coagulação das células epiteliais tubulares *(setas)* e picnose nuclear e os *debris* nucleares e proteicos intratubulares (*ponta de setas)*. Coloração H&E. **B,** Esta lesão caracteriza-se principalmente por picnose nuclear *(setas)*, cariorrexe *(pontas de seta)* e cariólise *(ponta de seta 1)* com *debris* nucleares e proteicas intratubular e necrose de coagulação com desprendimento do epitélio da membrana basal tubular *(pontas de seta 2)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Uma lesão histológica característica da necrose tubular isquêmica é a possível ruptura da membrana basal tubular, referida como tubulorrexia (Fig. 11-18) A reparação tubular nesses rins é imperfeita porque as células epiteliais em regeneração não têm o arcabouço normal. Os túbulos que restam nas áreas afetadas são menos funcionais na reabsorção, podem estar dilatados e recobertos por um epitélio achatado ou estão notadamente atróficos, parecendo encolhidos com o lúmen colapsado recoberto por epitélio achatado e não sofrem reparo completamente por regeneração, resultando em atrofia tubular.

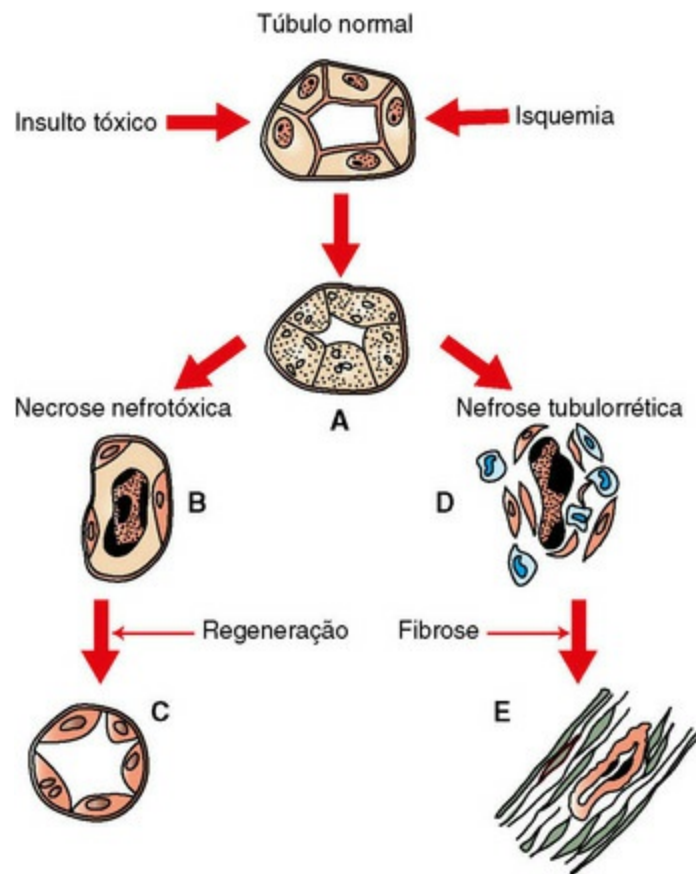



Fig. 11-18 Diagrama esquemático de necrose tubular aguda, rim, túbulos proximais.

A necrose tubular aguda resulta de uma nefrotoxina ou isquemia. **A**, Ambos os insultos causam necrose tubular aguda caracterizada por edema celular, picnose, cariorrexia e cariólise. **B**, Subsequentemente à necrose nefrotóxica, há desprendimento do epitélio necrótico para a luz dos túbulos. As membranas basais permanecem intactas e atuam como um suporte para **(C)** ocorrer regeneração tubular. **D**, A isquemia pode resultar em tubulorrexia. As células epiteliais necróticas são descamadas para a luz tubular, a membrana basal é rompida e ocorre infiltração de macrófagos e proliferação de fibroblastos. **E,** O resultado é a fibrose com atrofia tubular.

Nefrose

Nefrose é uma forma de lesão tubular aguda que não é causada por inflamação. Mais comumente, ela é causada por isquemia tubular ou nefrotoxinas como descrito nas seções sobre necrose tubular aguda e muitas vezes agrava-se pela hemoglobina (nefrose hemoglobinúrica) ou pigmentos de mioglobina (nefrose mioglobinúrica).

Diversas Respostas a Lesões dos Túbulos Renais

Lipofuscinose

Grânulos finos dourados de pigmentos acastanhados de ferro livre, com características de coloração de lipofuscina (“pigmento de uso e desgaste”) podem se acumular nas células epiteliais renais de bovinos idosos e na musculatura estriada, resultando em lipofuscinose. Macroscopicamente, o córtex renal pode ter estrias de descoloração marrom, mas a função renal não está alterada. Microscopicamente, os

acúmulos são notados com maior destaque dentro das células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais. A causa direta não é conhecida, mas suspeita-se que as acumulações resultam de falhas prévias da quebra da membrana celular e posterior armazenamento do produto final nas células epiteliais tubulares.

Degeneração Hidrópica

Degeneração hidrópica é definida como inchaço turvo e, uma vez que é uma alteração degenerativa, às vezes, pode ser reversível. Embora rara nos rins, a degeneração hidrópica grave dos túbulos contorcidos proximais e da alça ascendente de Henle ascendente, tem sido observada após a administração intravenosa de soluções hipertônicas como dextrose.

Degeneração Glicogênica

Vacuolização citoplasmática abundante do epitélio tubular da medula externa e córtex interno é vista em cães e gatos com diabetes melito. Glicogênio pode ser demonstrado como o composto acumulando dentro das células da alça ascendente. Tratamento com insulina diminui a deposição. Acredita-se que esta alteração não compromete a função renal.

Gordura

Citoplasma da célula epitelial tubular proximal muitas vezes é ampliado pelo acúmulo de lipídios, especialmente em gatos. Este é um local de armazenamento normal e é reconhecido como grandes espaços dentro das células epiteliais tubulares renais, proeminentemente nos túbulos proximais. Não há qualquer alteração significativa da função renal.

Hemossiderina e Ferritina

Pigmentos podem estar presentes nos túbulos renais. A origem do pigmento hemossiderina é provavelmente da degradação de hemoglobina reabsorvida do filtrado glomerular pelo epitélio tubular proximal. Entretanto, a história ou lesões concomitantes de uma crise hemolítica séria geralmente estão ausentes. Em cães, grânulos microscópicos de hemossiderina são achados incidentais frequentes no citoplasma das células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais em rins que, em outros aspectos, são normais.

Rim “Cloisonné”, que ocorre em caprinos, é o resultado de espessamento da membrana basal tubular proximal como resultado de depósitos de hemossiderina e ferritina. Macroscopicamente, esses rins apresentam coloração marrom ou preta, de forma difusa e intensa no córtex (Fig. 11-19). A medula é poupada. Embora essa

lesão chame atenção, a função renal é normal.

Fig. 11-19 Rim Cloisonné, corte dorsal, cabra.
O córtex está difusamente preto; a medula não é afetada.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Outras causas de alterações tubulares incidentais incluem as que se seguem:

- Vacuolização do epitélio tubular renal nas doenças de acúmulo lisossomal, como esfingomielinose felina e gangliosidose GM1 de ovinos.
- Pseudoinclusões eosinofílicas cristalinas intranucleares (chamadas de cristaloides), que ocorrem no epitélio tubular renal de cães idosos. Podem ser arredondadas ou retangulares e em geral distorcem enormemente os núcleos.

Respostas do interstício à lesão

Hiperemia

Em casos de nefrite intersticial aguda, especialmente aquelas causadas por septicemia, pode haver hiperemia da vasculatura renal no interstício associada.

Edema

Da mesma forma, em casos de inflamação aguda visando o interstício, o extravazamento vascular de fluido com alta concentração de proteína (edema) pode ser o resultado final. Além disso, o dano tubular, especialmente com ruptura da membrana basal, permite o acúmulo mais extenso de edema intersticial.

Infiltrados Inflamatórios

Inflamação intersticial é um componente consistente de lesão do interstício, seja

aguda ou crônica, focal ou generalizada, supurativas ou não supurativas. A inflamação intersticial supurativa geralmente é vista em casos de bacteremia hematogênica. Uma variedade de insultos renais resulta na liberação de uma grande variedade de citocinas e fatores de crescimento que estimulam a inflamação intersticial, particularmente a infiltração de monócitos. Fibroblastos, com frequência, tornam-se ativados e resulta em fibrose.

Fibrose

Uma vez que os fibroblastos intersticiais são ativados, a fibrose pode acontecer. Muitas vezes, nesta fase, o agente patogênico subjacente ou incitante não está presente e, assim, seu papel não é determinado. Episódios recorrentes de fibrose continuam e criam um ciclo vicioso de perda e de cicatrizes, de modo que o resultado é um ponto final comum, conhecido como *rim de estágio final*.

Inflamação Linfofolicular

A inflamação linfofolicular é a resposta mais comum dos rins à infecção por *Leptospira*. Severa reação inflamatória linfocítica multinodular está confinada ao córtex. A reação retrocede lentamente e o número de células inflamatórias diminui e o grau de fibrose aumenta. Da mesma forma, com crises crônicas e recorrentes de pielonefrite, infiltrados inflamatórios ricos em linfócitos são observados no interstício.

Nefrite Intersticial

Quando a inflamação intersticial, desencadeada contra veias, artérias, linfáticos ou tecido conjuntivo dos rins parece ser uma lesão primária, tradicionalmente tem sido denominada *nefrite intersticial* e pode ter uma causa infecciosa ou não infecciosa e ser aguda, subaguda ou crônica em sua duração. A nefrite intersticial tradicionalmente é associada ao infiltrado linfoplasmocítico; entretanto, outros tipos de leucócitos também podem estar presentes. Em muitas dessas doenças, o infiltrado celular inflamatório é visível somente microscopicamente, não está associado à insuficiência renal e geralmente é irrelevante (p. ex., erliquiose canina e anemia infecciosa equina). A insuficiência renal pode ocorrer quando há no interstício renal infiltrado inflamatório moderado a intenso e fibrose visível macroscopicamente.

O interstício renal é o estroma fibromuscular que circunda o néfron e está significativamente envolvido nas doenças renais, independentemente de se tratar de uma doença de origem intersticial primária como na nefrite intersticial ou de ser subsequente à lesão tubular, geralmente referida como *doença tubulointersticial*. A

inflamação intersticial ocorre como resultado das infecções ascendente do trato urinário (pielonefrite) ou infecções de origem sistêmica dos túbulos e interstícios, toxinas, ou ainda secundárias à lesão dos túbulos e glomérulos. As lesões agudas comuns do interstício em resposta a toxinas e necrose tubular incluem edema, hemorragia e inflamação caracterizada por infiltração de neutrófilos. À medida que as lesões passam de subagudas a crônicas, os neutrófilos se tornam menos proeminentes e, em diversas doenças, predomina o infiltrado de macrófagos, linfócitos e plasmócitos. Com a lesão crônica, ou após a atrofia dos néfrons, a fibrose do interstício pode ser intensa, resultando em notável redução na função do néfron e acentuação da doença renal.

Nefrite Tubulointersticial

Mais recentemente, o termo nefrite *tubulointersticial* tem sido utilizado para caracterizar um grupo de doenças inflamatórias que envolvem o interstício e os túbulos. Doença tubulointersticial aguda inclui um grupo de processos, ou seja, inflamação secundária à necrose tubular aguda, enquanto processos crônicos tubulointersticiais incluem a progressão com o tempo ou casos em que o interstício é o alvo primário.

A nefrite tubulointersticial pode resultar de septicemia bacteriana ou viral, na qual o agente infeccioso inicialmente infecta os túbulos renais e os danificam, o que após incita uma resposta inflamatória no interstício (Quadro 11-5). A nefrite tubulointersticial aguda caracteriza-se pela presença de células inflamatórias (principalmente neutrófilos) no interstício e pode resultar da toxicose ou da infecção aguda por agentes como *Leptospiras* (Fig. 11-73), adenovírus, lentivírus ou herpesvírus. A nefrite tubulointersticial crônica (Fig. 11-20, *A)* é uma entidade menos caracterizada em cães, mas a atrofia dos segmentos tubulares é um achado significativo nessa síndrome, juntamente com infiltrado celular mononuclear esparso, fibrose medular e cortical (Fig. 11-20, *B* e *C)*, variáveis graus de atrofia e/ou esclerose tubular e glomerular e função do néfron comprometida.

Quadro 11-5 Causas de Nefrite Intersticial

Equinos

Arterite viral equina

Bovinos

Septicemia por *Escherichia coli*, “rim com manchas brancas”

Leptospira interrogans sorovar *canicola*

Febre catarral maligna

Ovinos

Varíola ovina

Suínos

Leptospira interrogans sorovar *pomona*

Síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos

Caninos

Leptospira interrogans sorovares *canicola, icterohaemorrhagiae* e outros

Vírus da hepatite canina infecciosa, fase de recuperação

Theileria parva

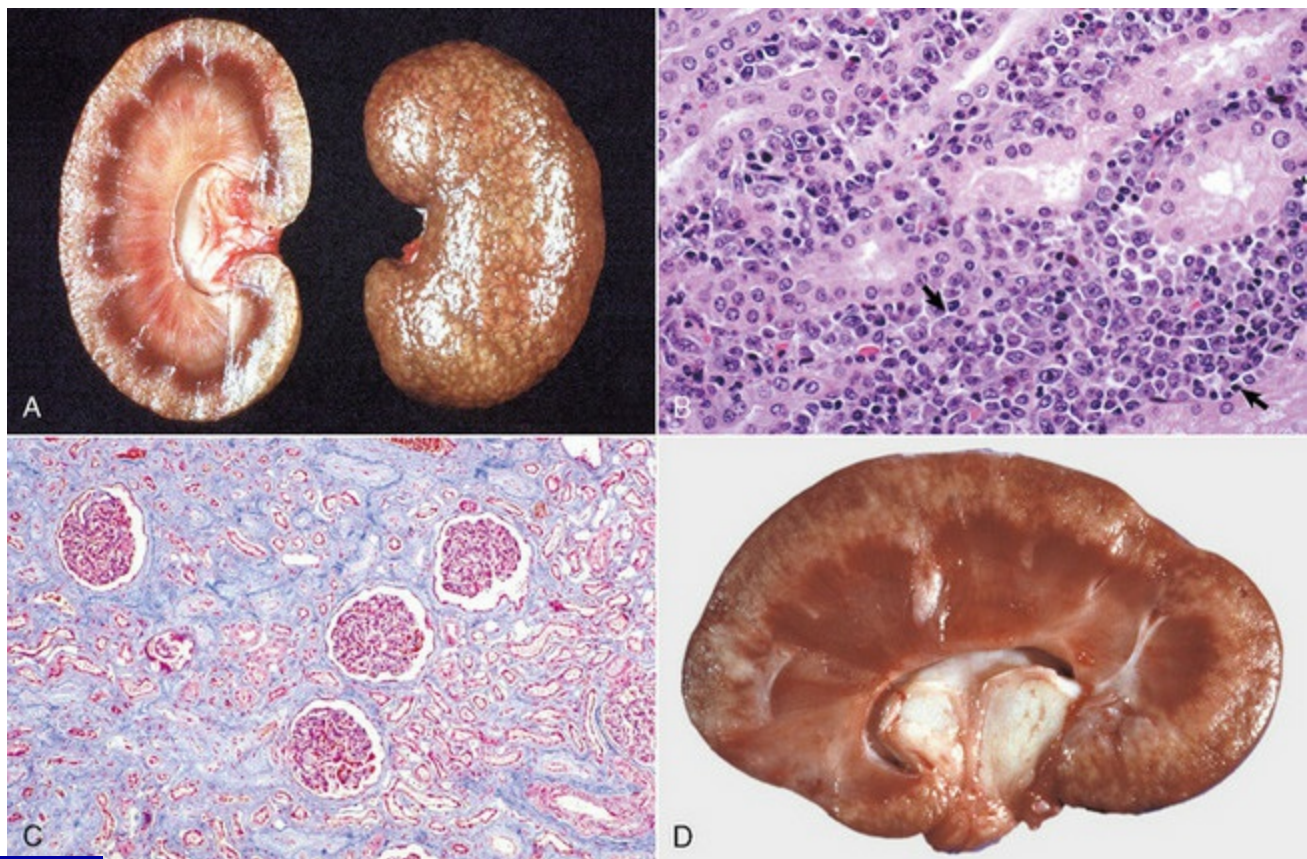



Fig. 11-20 Nefrite tubulointersticial crônica.

A, Rim, superfície dorsal e corte dorsal, cão. Observe a nodularidade da superfície capsular (*direita*) devido a fibrose intersticial crônica e reduzida largura do córtex (atrofia) *(esquerda)*. **B,** Rim, corte dorsal, cão. Existe um intenso infiltrado intersticial linfoplasmocítico *(setas)*. Coloração H&E. **C,** Animal exótico de zoológico. Essa doença caracteriza-se por fibrose medular e cortical, variáveis graus de atrofia tubular e infiltrado celular intersticial mononuclear. Coloração tricromo de Masson.

D, Leptospirose, cão. As estrias pálidas e os focos no córtex são principalmente infiltrados linfoplasmocitários intersticiais.

*(**A** e **C,** cortesia do Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University. **B,** Cortesia de Dr. Abdy, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **D,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

A patogênese da leptospirose é discutida como um exemplo de nefrite tubulointersticial bacteriana aguda, da qual as mais bem conhecidas causas incluem os sorovares de *Leptospira interrogans* (Fig. 11-20, *D)*:

- Sorovares *canicola* e *icterohaemorrhagiae* são as causas mais comuns de leptospirose canina (consulte a seção sobre Distúrbios de Cães).
- Sorovar *pomona* é a causa mais comum da lesão em suínos e menos consistente em bovinos (consulte a seção sobre Distúrbios de Ruminantes).
- Outros sorovares como *grippotyphosa* e *bratislava* também têm sido associados à leptospirose renal em diversas espécies animais.

Mecanismo de Lesão da Nefrite Tubulointersticial

Existem três teorias sobre a causa da nefrite tubulointersticial crônica: (1) a nefrite intersticial focal aguda evolui para a forma crônica; (2) ela é produzida como uma manifestação secundária de glomerulonefrite crônica (GN) ou pielonefrite crônica; ou (3) é produzida após lesão imunomediada aos túbulos renais e interstício. Existem poucas doenças tubulointersticiais agudas para responder pelo grande número de casos de nefrite tubulointersticial crônica observado em cães e, assim, a primeira teoria não pode responder pela alta porcentagem dos casos. À medida que melhoram as técnicas de diagnóstico, alguns casos de nefrite tubulointersticial crônica podem ser reclassificados mais especificamente como pielonefrite crônica ou secundária à glomerulonefrite crônica.

O mecanismo de lesão é conhecido em alguns casos, mais especificamente nas infecções por Leptospira. Após exposição ao agente ocorre leptospiremia e então os organismos:

- Localizam-se nos capilares intersticiais renais
- Migram através do endotélio vascular
- Persistem nos espaços intersticiais
- Migram via junções laterais intercelulares das células epiteliais tubulares para alcançar a luz tubular renal

- Associam-se a microvilosidades epiteliais
- Persistem no interior dos fagossomos do epitélio dos túbulos contorcidos proximais e distais
- Induzem degeneração e necrose das células epiteliais tubulares como resultado dos efeitos tóxicos diretos das leptospiras ou da reação inflamatória intersticial que os acompanha.

Embora os neutrófilos possam estar presentes na luz tubular, a lesão crônica predominante é um infiltrado de monócitos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos no interstício (principalmente cortical) (Fig. 11-20, *D)*. Nos cães acometidos, os plasmócitos intersticiais secretam anticorpos específicos contra a *Leptospira*. Entretanto, o papel desses anticorpos na patogenia ou na resolução da lesão não é conhecido.

Outro mecanismo bem documentado para a produção de nefrite tubulointersticial é a resposta imune que se desenvolve secundariamente à infecção pelo adenovírus canino. A sequência de eventos inclui:

- Localização do vírus no glomérulo (glomerulite viral) durante a fase virêmica da doença.
- Produção de glomerulonefrite por imunocomplexo transitória
- Recuperação da fase aguda da doença.
- Início da resposta imunossistêmica.
- Desaparecimento do vírus dos glomérulos somente para reaparecer nas células epiteliais tubulares em várias porções do néfron, formando inclusões virais intranucleares basofílicas.
- Persistência do vírus no epitélio tubular por semanas ou meses.
- Produção de necrose epitelial tubular como resultado da citólise induzida por vírus.
- Produção de nefrite intersticial crônica linfocítica, plasmocítica e menos comumente, histiocítica.

A infecção pelo vírus da arterite equina ou pelo vírus da síndrome respiratória e reprodutiva dos suínos (PRRS) geralmente resulta em nefrite tubulointersticial crônica linfo-histiocítica multifocal com edema intersticial. As lesões podem envolver qualquer área do córtex, mas são especialmente intensas na medula e na junção corticomedular. Pode ser observada uma vasculite grave caracterizada por necrose fibrinoide e infiltrados linfo-histiocíticos, que envolvem as camadas média e

adventícia das artérias e veias do córtex e da medula. O vírus pode ser observado no endotélio e nos macrófagos.

A deposição de imunocomplexos na membrana basal ou as interações entre anticorpos antimembrana basal e a membrana basal tubular podem iniciar uma lesão tubulointersticial imunomediada em humanos e em animais de laboratório. Deposições de imunoglobulina (Ig) e complemento raramente foram identificadas nas membranas basais tubulares nos animais domésticos, mas a administração de complexos pré-formados (albumina sérica bovina e anticorpos) aos cães demonstrou que esses complexos interagem com os túbulos renais proximais, não com os glomérulos. Os túbulos lesados respondem com a proliferação das células epiteliais, espessamento da membrana basal e fibrose peritubular. Até o presente, o papel dos mecanismos imunomediados na nefrite tubulointersticial nos animais domésticos não está suficientemente esclarecido.

Lesões Macroscópicas da Nefrite Tubulointersticial

As lesões macroscópicas da nefrite tubulointersticial podem ser classificadas como aguda, subaguda ou crônica; a nefrite tubulointersticial crônica será discutida em detalhes posteriormente (consulte a seção Fibrose Renal). A distribuição das lesões pode ser difusa, como na leptospirose canina (Fig. 11-73), ou multifocal, como nos “rins com pontos esbranquiçados” dos bezerros causados por septicemia por *Escherichia coli* (Fig. 11-70), hepatite infecciosa canina (Fig. 11-43), infecção por herpes vírus canino (Fig. 11-74), febre catarral maligna ou leptospirose bovina e porcina (Fig. 11-73). Na nefrite tubulointersticial difusa, os rins podem estar edemaciados e castanho-claro, com pontos acinzentados na superfície capsular. A superfície de corte está edemaciada; infiltrados cinzentos de tamanhos e intensidade variáveis obscurecem a arquitetura cortical normal, radialmente estriada. Essas lesões renais usualmente são manifestadas como focos acinzentados coalescentes que são particularmente intensos no córtex interno. As lesões focais da nefrite tubulointersticial são menos extensas e compostas de áreas cinzentas mais discretas no córtex e na medula externa.

Lesões Microscópicas de Nefrite Tubulointersticial

Microscopicamente, agregados de linfócitos, plasmócitos, monócitos e poucos neutrófilos são distribuídos de forma aleatória ou intensamente localizados por todo o interstício edemaciado. As células epiteliais tubulares no interior das áreas intensamente inflamadas podem estar degeneradas, necróticas ou ambas e a perda tubular profunda geralmente é acompanhada por eventual substituição por fibrose.

Fibrose Renal (Cicatrização)

A alternativa para a regeneração é um dano irreparável que resulta na perda tubular funcional quando o epitélio cuboide é substituído por células cúbicas ou escamosas não absortivas ou perda física real dos túbulos, de modo que o néfron é perdido. Isso pode ocorrer após um insulto isquêmico ou exposição a um número limitado de nefrotoxinas. O resultado final é a reposição por fibrose/cicatrização. Isto é observado mais comumente, se ocorrer o seguinte:

- A toxina não for removida.
- A membrana basal não permanecer intacta.
- Quantidade adequada de epitélio tubular não sobreviver à dose tóxica para permitir a reparação completa.

A fibrose com um padrão finamente granular pode ocorrer subsequente à necrose generalizada do epitélio tubular renal (necrose tubular aguda). Um exemplo é a intoxicação dos bovinos por carvalho (Fig. 11-69), na qual grave necrose tubular se estende até o nível da membrana basal tubular renal, resultando no extravazamento do conteúdo tubular. A perda da continuidade da membrana basal previne a regeneração celular ordenada do epitélio tubular e pode ser seguida por fibrose intersticial. Estudos experimentais recentes demonstraram que após grave lesão celular do epitélio tubular induzida por nefrotoxina, as células restantes sofrem apoptose, o que resulta em atrofia tubular, proliferação de fibroblasto intersticial e eventual fibrose.

A fibrose renal é a reposição do parênquima renal, incluindo túbulos, glomérulos e interstícios, por tecido conjuntivo fibroso maduro. Pode ocorrer como evento primário mas, mas frequentemente trata-se de uma manifestação da fase de cicatrização de uma lesão glomerular ou tubular preexistente. Constitui-se no ponto final comum de todos os estágios de reparação e resulta quando as condições não conduzem para a reparação do epitélio tubular por intermédio da regeneração. A regeneração do néfron como um todo não é possível. A fibrose renal segue-se a diversas lesões renais, incluindo inflamação primária dos glomérulos (glomerulonefrite), túbulos ou tecido intersticial (nefrite tubulointersticial) (Fig. 11-21) e necrose dos túbulos renais. Sua gravidade, em geral, corre paralela à intensidade da doença renal primária. Os mecanismos pelos quais a fibrose é induzida são relacionados com a destruição e perda de componentes do néfron pela inflamação ou, menos comumente, por processos não inflamatórios. Linfócitos T e interleucina-6 (IL-6) desempenham papel importante na fibrose renal. A fibrose renal é observada comumente após um número variável de insultos renais que incluem os seguintes:

- Infarto
- GN/amiloidose
- Doença tubulointersticial crônica/doença pélvica crônica

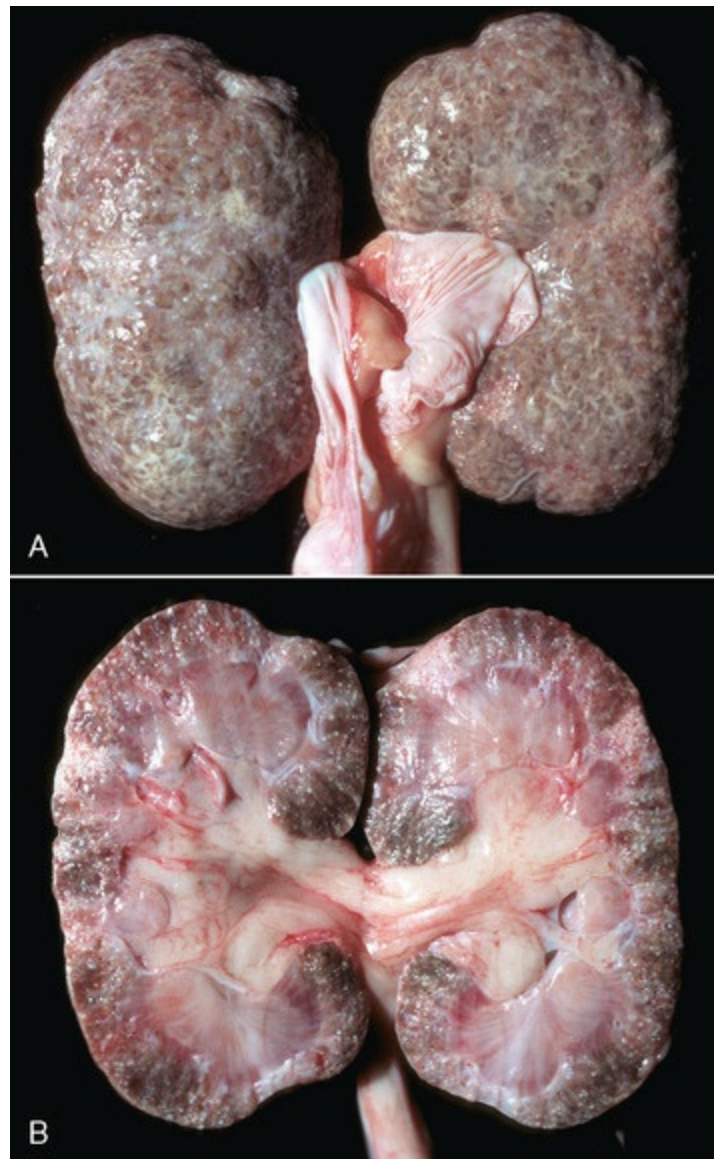



Fig. 11-21 Nefrite intersticial crônica, rim, cão.

A, Fibrose intersticial difusa é responsável pelas finas depressões da superfície capsular cortical, que é pontilhado em vermelho, resultado de bandas de tecido fibroso *(cinza)* rodeando ilhas de córtex renal. **B,** Corte dorsal. O córtex tem depressões e é granular, por causa de múltiplas cicatrizes lineares e focais e também é mais delgado que o normal (atrófico).

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Fibrose renal pode se manifestar em uma infinidade de formas macroscopicamente reconhecíveis como descrito anteriormente. Geralmente, os rins fibróticos são reconhecidos macroscopicamente pelo seu aspecto pálido, marrom a esbranquiçado, enrugado, com depressões na superfície e consistência firme, associado à excessiva aderência da cápsula ao córtex subjacente. A fibrose pode ser

difusa e finamente pontilhada, com depressões puntiformes e granularidade na superfície capsular, ou pode ser maior, com depressões mais profundas e irregular na superfície capsular, em uma distribuição difusa, multifocal ou esparsa. Adicionalmente a essas alterações da superfície capsular, a superfície de corte do córtex é mais delgada abaixo das depressões da superfície capsular e estas áreas fibróticas são marrom-claro, quando comparadas com o parênquima mais normal.

Microscopicamente, a fibrose renal caracteriza-se por aumento no tecido conjuntivo intersticial e desaparecimento dos túbulos renais (Fig. 11-22, *A)*. Os túbulos remanescentes usualmente são atróficos e têm um diâmetro luminal reduzido ou com um aspecto ectásico, porque eles são cobertos por um epitélio achatado, produzindo aumento do diâmetro luminal. Espessamento e hialinização da membrana basal e epitélio tubular achatado (escamoso ou cuboide baixo) são também característicos. Múltiplos cistos adquiridos podem estar presentes por todo o córtex e medula e podem ser o resultado de cápsulas de Bowman dilatadas e associadas a tufos glomerulares atróficos ou néfrons, com túbulos que apresentam segmentos comprimidos por tecido conjuntivo (Fig. 11-22, *B)*. Mesmo nas lesões fibróticas, que não são resultado de uma doença infecciosa ou inflamação, focos de linfócitos e plasmócitos podem ser vistos distribuídos aleatoriamente pelo interstício (Fig. 11-22, *C)*. Em áreas de fibrose intersticial grave, a glomerulosclerose (como glomérulo isolado em estágio terminal) é comum. A calcificação dos vasos, membranas basais tubulares, cápsulas de Bowman e epitélio tubular degenerado são comuns nos rins fibróticos por causa das alterações no metabolismo do cálcio e do fósforo associado à insuficiência renal crônica.

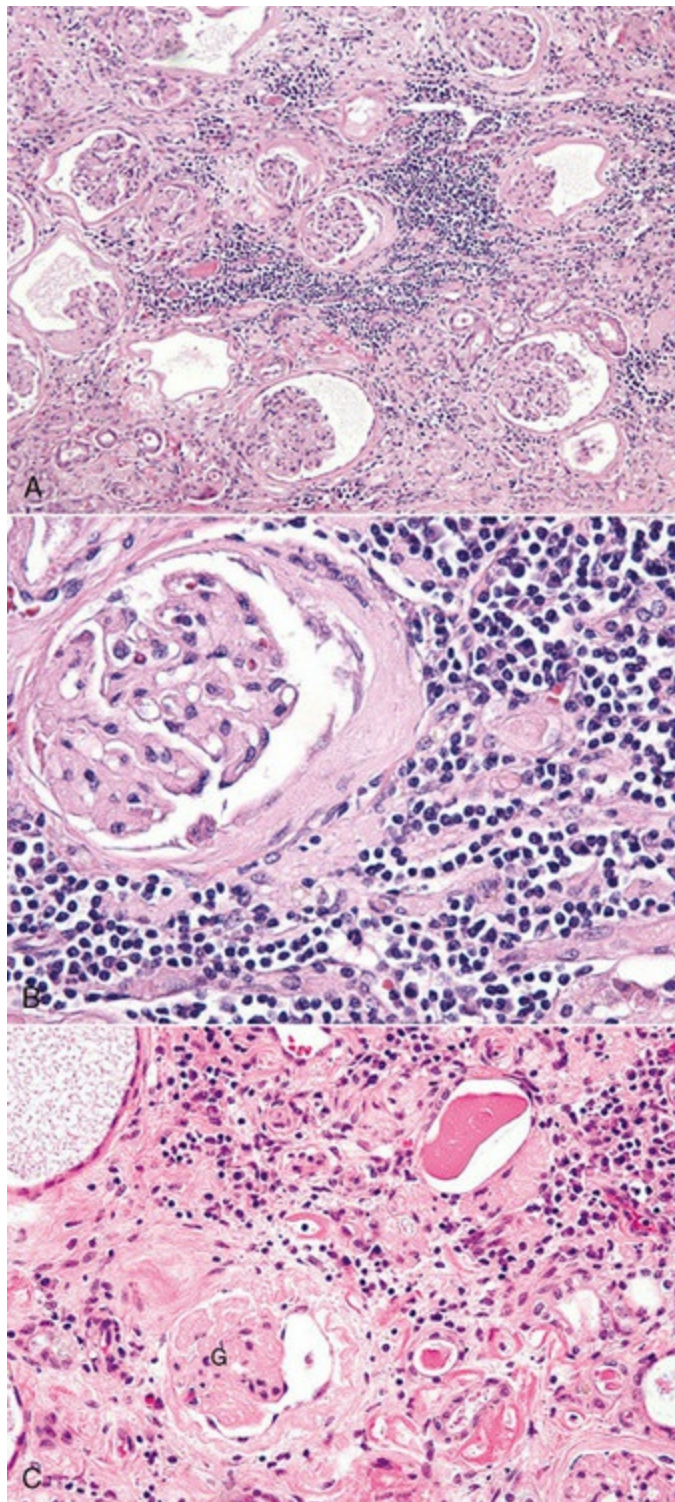



Fig. 11-22 Nefrite intersticial crônica, rim, cão.

A, Corte dorsal, córtex. Essa lesão caracteriza-se por fibrose intersticial, atrofia tubular e infiltrado intersticial de células inflamatórias (linfócitos e plasmócitos). Os corpúsculos renais têm glomérulos contraídos com aumento do volume da matriz mesangial e espessamento das cápsulas de Bowman. Coloração H&E. **B,** Maior aumento de **A.** Coloração H&E. **C,** Córtex. Maior aumento da fibrose intersticial, infiltrado inflamatório linfocítico, tufos glomerulares escleróticos (*G)* e túbulos e espaço de Bowman ectásicos. Coloração H&E.

*(**A** e **B,** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, da University of Illinois. **C,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

A fibrose renal e a doença renal crônica são os processos patológicos renais mais frequentemente reconhecidos em animais domésticos maduros ou idosos, particularmente cães e gatos. Quando a fibrose renal e a perda de néfrons são severas, essas lesões podem se manifestar clinicamente como insuficiência renal crônica e uremia. Uma das expressões mais comuns dessa doença crônica é a incapacidade do animal em concentrar a urina, resultando em micção frequente (poliúria) de urina diluída (isostenúria). A poliúria é acompanhada por desidratação e excessiva ingestão de água (polidipsia). A anemia hipoplásica ocorre como resultado da falha renal em sintetizar e secretar eritropoietina. A osteodistrofia fibrosa pode se desenvolver por causa do metabolismo anormal de cálcio e de fósforo e hiperparatiroidismo secundário renal.

Rins em Estágio Terminal

Sem uma atenção cuidadosa ao padrão da fibrose resultante, tais rins podem ser indiscriminadamente denominados *rins em estágio terminal;* entretanto, a fibrose geralmente segue um padrão característico da lesão antecedente e será descrita a seguir para doença tubulointersticial.

Um padrão mais comum de fibrose renal difusa ocorre na nefrite intersticial crônica e em certas nefropatias juvenis progressivas dos cães. Tanto o córtex como a medula podem estar fibróticos; as estriações corticais estão severamente distorcidas ou menos evidentes; e a formação de múltiplos cistos corticais é comum. Rins em estágio terminal são os referidos como resultado de fibrose, mineralização, glomérulos escleróticos e focos de túbulos hiperplásicos e hipertróficos. A fibrose intersticial progressiva é considerada como o caminho final comum de insuficiência renal crônica.

Respostas da vasculatura à lesão

Hiperemia e Congestão

A hiperemia se refere ao aumento no fluxo arterial sanguíneo e congestão e aumento no sangue venoso na vasculatura do rim. A hiperemia renal é um processo ativo usualmente secundário à inflamação renal aguda.

A congestão renal pode ser:

- Fisiológica
- Passiva
- Secundária ao choque hipovolêmico

- Secundária à insuficiência cardíaca
- Hipostática

Os rins hiperêmicos são mais vermelho-escuros do que o normal, podem estar perceptivelmente edemaciados e dar vazão a sangue ao corte. Os rins congestos são roxo-escuros e dão vazão a sangue ao corte em decorrência do acúmulo de sangue não oxigenado no sistema venoso renal. Na necrópsia, congestão hipostática renal unilateral está presente nos animais que morrem em decúbito lateral, no qual a força de gravidade atua sobre o sangue não coagulado. Microscopicamente, os vasos venosos e arteriais estão distendidos com sangue e se houve tempo suficiente para o sangue coagular, soro e células sanguíneas podem estar presentes.

Hemorragia e Trombose

A hemorragia ocorre quando as hemácias extravazam além das paredes dos vasos. Hemorragias intrarrenais extensas podem resultar de traumatismo direto, biópsia renal por agulha e distúrbios hemostáticos sistêmicos, como a deficiência do fator VIII. As hemorragias subcapsulares e do córtex renal ocorrem em associação com doenças septicêmicas, vasculite, necrose vascular, tromboembolismo e coagulação intravascular disseminada (CID). Hemorragia perirrenal foi observada em arterite por herpesvírus em ovinos (febre catarral maligna [FCM]) e, claro, trauma abdominal.

Hemorragias petequiais são comumente vistas na superfície e por todo o córtex dos rins dos suínos que morrem de viremia ou septicemia causadas por doenças como a peste suína (febre suína), peste suína africana, erisipela (Fig. 11-71), infecções estreptocócicas, salmonelose e outras doenças bacterianas embólicas (p. ex., *Actinobacillus* spp.). As hemorragias ecmóticas corticais do rim, associadas a necrose vascular e tubular multifocal, são salientes e importantes no diagnóstico de viremia emcães neonatos infectados com herpes vírus. Porções de trombo que se libertam das válvulas cardíacas afetadas na endocardite valvular podem alojar-se nos glomérulos ou capilares intersticiais em qualquer espécie.

Quando a CID causa trombose generalizada nos capilares glomerulares (Fig. 11-23), nas artériolas aferentes e principalmente as artérias interlobulares, resulta em infarto cortical generalizado que é denominado necrose cortical renal. Esta lesão não deve ser confundida com necrose tubular aguda isquêmica discutida neste capítulo (consulte a seção Necrose Tubular Aguda). Necrose cortical renal, completa ou parcial, geralmente é uma lesão bilateral que ocorre em todas as espécies de animais, especialmente em associação com septicemias gram-negativas ou endotoxemias, e está relacionada com:

- Lesão endotelial induzida por endotoxina
- Ativação do mecanismo extrínseco de coagulação
- Trombose capilar generalizada

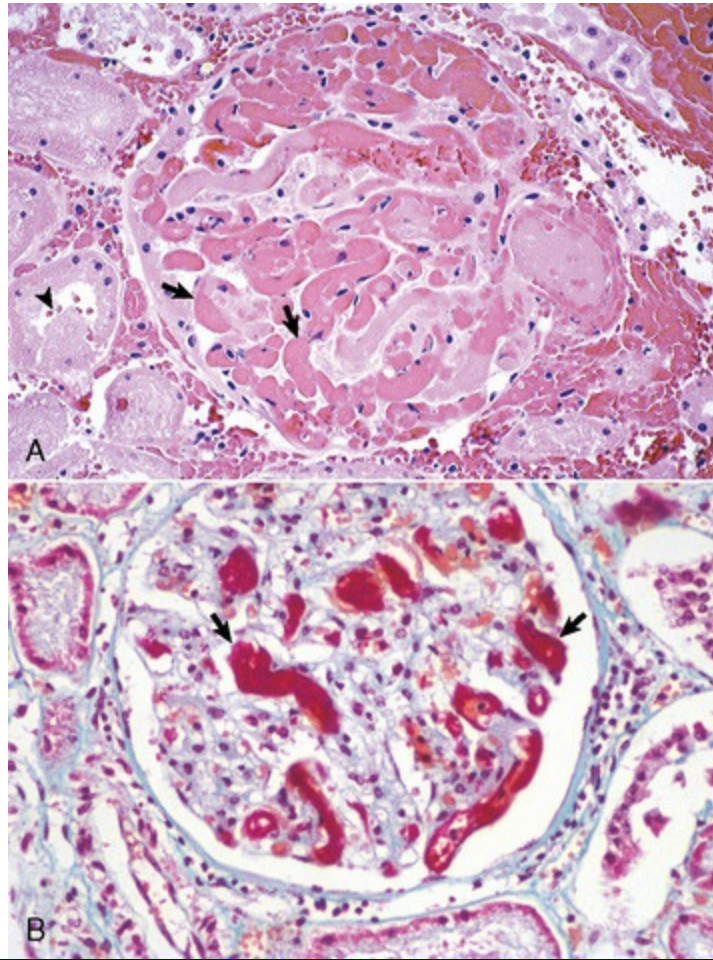



Fig. 11-23 Trombose capilar glomerular, rim, glomérulo, cão.

A, Microtrombos. Os lúmens capilares estão ocluídos por microtrombos *(setas)* causados por coagulação intravascular disseminada. As células epiteliais dos túbulos corticais adjacentes estão sofrendo necrose de coagulação com os núcleos sofrendo picnose e cariólise *(ponta de seta)*, o resultado da isquemia por fluxo sanguíneo reduzido para os capilares peritubulares, que se situam inferiormente aos glomérulos. Coloração H&E. **B**, Microtrombos fibrinosos. Um glomérulo semelhante ao mostrado na Fig. 11-23, *A,* corado para demonstrar o trombo fibrinoso *(setas)*. Fibrina em vermelha. Coloração Lendrum-Fraser para fibrina

*(**A,** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Medicine Veterinary, University of Georgia. **B,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

A lesão pode ser induzida experimentalmente em animais com duas injeções de endotoxinas, com 24 horas de intervalo, e é uma manifestação generalizada da reação de Shwartzman. A microtrombose vascular resultante que ocorre por todo o córtex renal resulta em isquemia generalizada, e infartos de necrose de coagulação e hemorragia e pequenas ou grandes. O córtex renal pode estar difusamente pálido,

com uma zona de hiperemia separando o córtex necrótico da medula viável ou, mais frequentemente, o córtex assemelha-se a um mosaico de áreas hemorrágicas irregulares, lembrando infartos hemorrágicos entremeados por áreas amarelo-acinzentadas que se assemelham a infartos pálidos. O tecido necrótico pode envolver a extensão total do córtex ou somente uma porção mais externa. Os trombos são visíveis, principalmente nas artérias interlobulares.

Infarto

Infartos renais são áreas de necrose de coagulação que resultam da isquemia local de oclusão vascular e, normalmente, resultam de tromboembolismo.

Embolia renal provém do seguinte:

- Tromboembolia
- Trombos murais nas válvulas cardíacas na endocardite valvular
- Endarterite em doenças parasitárias, como dirofilaríase canina e estrongilose equina
- Arteriosclerose em bovinos (rara)
- Êmbolos de células neoplásicas
- Embolia bacteriana

Por causa do alto volume sanguíneo circulante (20% a 25% da taxa cardíaca) através do rim, o infarto renal por embolia secundária ao tromboembolismo da endocardite vegetativa da válvula aórtica ou mitral, ou endocardite mural, é comum em muitas espécies, principalmente no gado com colonização de *Arcanobacterium,* em porcos com *Erysipelas* ou em gatos com trombose atrial esquerda associada à cardiomiopatia. Ocasionalmente, os êmbolos podem ocluir a artéria renal, causando infarto de todo o rim. Às vezes, o êmbolo oclui as artérias interlobares/arqueadas, causando infarto no córtex e na medula de forma triangular (em corte transversal do rim). Mais comumente, os êmbolos obstruem muitos vasos menores (p. ex., artérias interlobulares), causando múltiplos infartos menores envolvendo somente o córtex renal. Em geral, o infarto renal pode ocorrer por causa da trombose, resultado da lesão endotelial de capilares glomerulares associada a uma doença vascular (como putrefação do Alabama em Greyhounds; Fig. 11-44). Os infartos renais em equinos podem resultar de êmbolos que se alojam na vasculatura renal após trombose mural da aorta, lesão da parede aórtica, causados por migração larvar de *Strongylus vulgaris*. A trombose das artérias pulmonares, coronárias, esplênica ou renais e infarto resultante são comuns em cães com amiloidose glomerular, que resulta na perda de

anticoagulantes do plasma, como a antitrombina III pelos glomérulos lesados. A tromboembolia capilar ou arterial mediada por endotoxinas é uma causa comum de infarto em associação com sepse gram-negativa ou choque endotóxico. Êmbolos sépticos, particularmente aqueles de endocardite valvular bacteriana, causados por *Arcanobacterium pyogenes* em bovinos, *Erysipelothrix rhusiopathiae* em suínos e *Staphylococcus aureus* em pequenos animais podem causar infartos renais e podem progredir para microabcessos ou granulomas, dependendo do micro-organismo envolvido.

Macroscopicamente, os infartos renais apresentam coloração avermelhada ou branco-pálida, dependendo de diversos fatores, incluindo o intervalo após a oclusão vascular (isto é, idade do infarto) (Figs. 11-24 e 11-25). A oclusão de artérias interlobulares de pequeno diâmetro resulta em infartos, que são, no princípio, ligeiramente edemaciados e avermelhados por causa da hemorragia (Fig. 11-25, *A*) e, posteriormente, se tornam amarelo-acinzentados e pálidos em 2 a 3 dias por causa da lise dos eritrócitos e perda de hemoglobina (Fig. 11-25, *B)*. Inicialmente, um grande infarto se desenvolve quando um êmbolo se aloja na artéria interlobular próximo a sua origem na artéria arqueada. Esses infartos maiores têm uma área central de palidez (necrose de coagulação) e são, geralmente, rodeados por uma zona periférica avermelhada de congestão e hemorragia ao lado de uma margem pálida por causa da zona de leucócitos circundantes (Fig. 11-25, *C*). Por causa da perda de parênquima, o infarto cicatrizado apresenta-se deprimido, abaixo da superfície cortical e posteriormente se torna pálido e enrugado, como resultado da fibrose (Fig. 11-25, *D*).

A

B

C

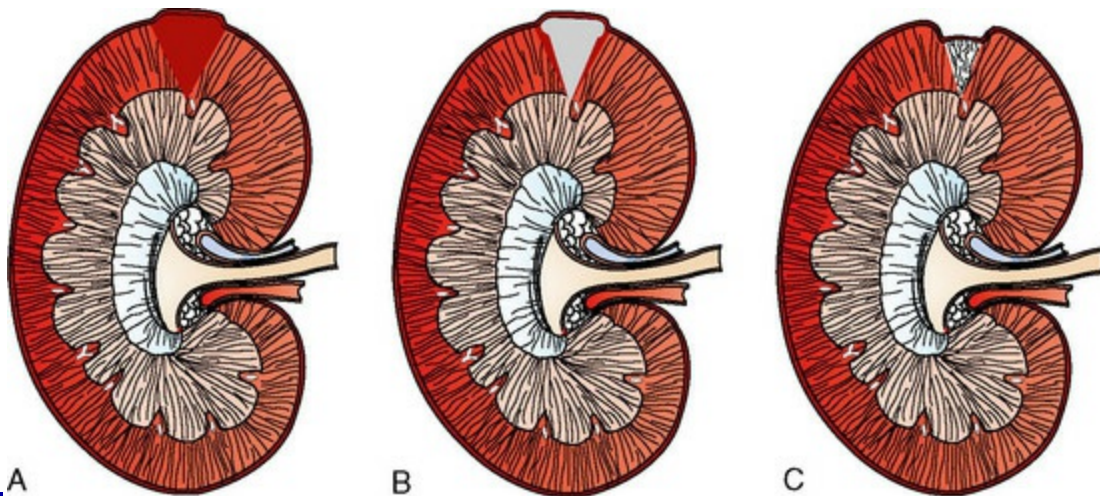



Fig. 11-24 Diagrama esquemático de infarto renal.

A progressão normal dos infartos renais é esquematizada. **A** e **B,** Infarto renal agudo. Inicialmente, os infartos renais são edemaciados e hemorrágicos. **(A).** Em dois a três dias, os infartos se tornam pálidos **(B),** circundados por uma zona de hiperemia e hemorragia. **C,** Os infartos crônicos são pálidos, enrugados e fibróticos, resultando em distorção e depressão do contorno renal.

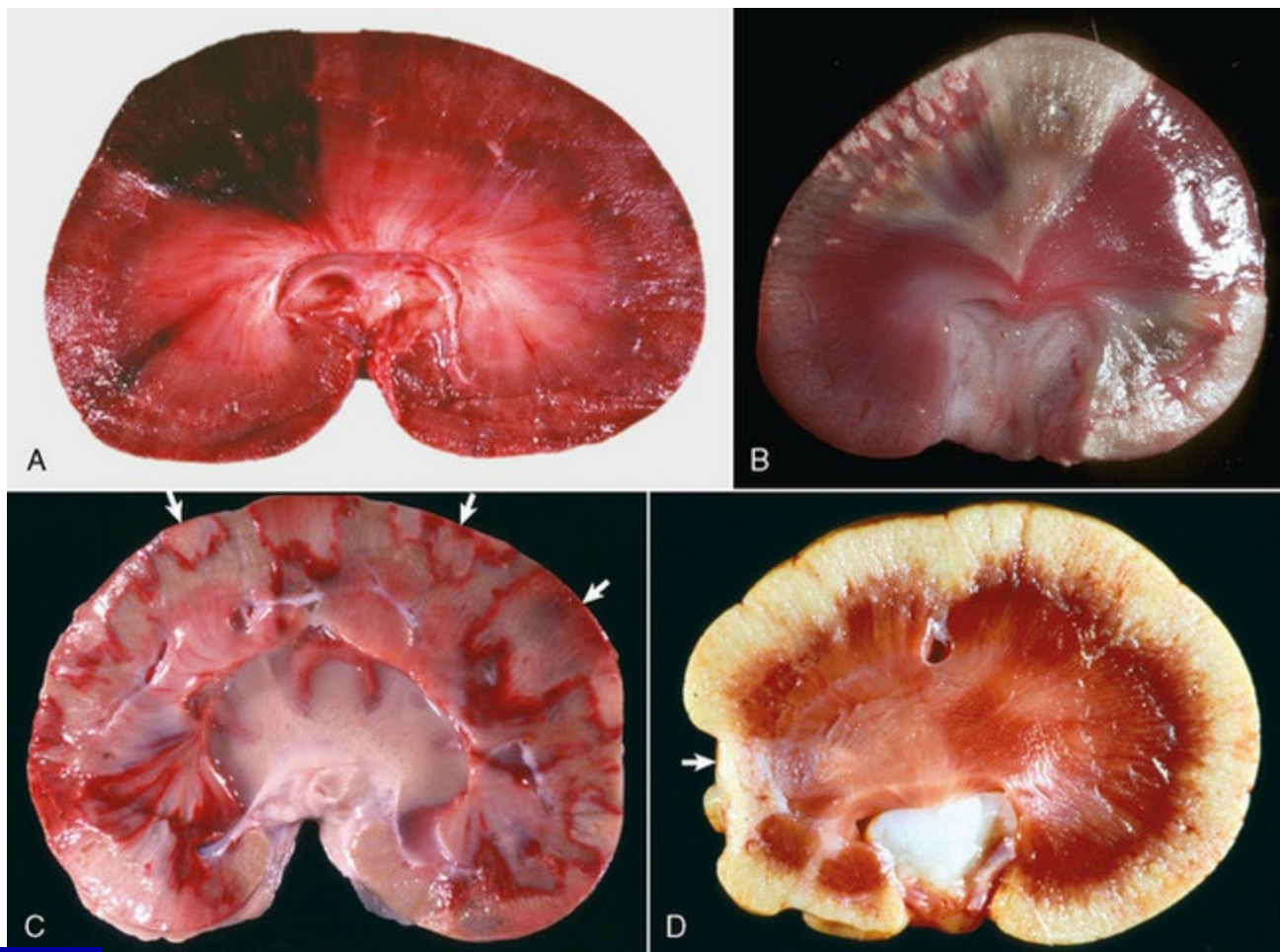



Fig. 11-25 Aparência macroscópica dos infartos corticais renais com o tempo, rim, corte dorsal. **A,** Infarto hemorrágico agudo (recente), cão. Área focal de necrose cortical em forma de cunha. Observe como o infarto se projeta sobre a superfície capsular em função do edema celular e da hemorragia. **B,** Infarto pálido agudo, coelho. Há dois infartos, branco-pálidos a bege, em forma de cunha *(topo, abaixo na direita)*. Observe como o infarto *(topo)* se projeta sobre a superfície capsular, indicando edema celular. **C,** Infartos subagudos, cão. Múltiplos infartos corticais renais são pálidos e circundados por um halo avermelhado de hiperemia ativa *(setas)*. A superfície cortical de muitos mas não de todos os infartos é lisa, semelhante ao do córtex adjacente não comprometido, indicando que houve regressão do edema celular. **D,** Infarto crônico, gato. Uma cicatriz focal de tecido conjuntivo fibroso, pálida, truncada e em forma de cunha substituiu o polo *(seta)* do córtex renal. Observe que a superfície do infarto é inferior ao tecido renal normal adjacente em decorrência da perda de tecido, fibrose e contração da cicatriz fibrosa.

*(**A,** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B,** cortesia de Dr. do M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C,** cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **D,** cortesia de Dr. J. Sagartz, College of Medicine Veterinary, The Ohio State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia.)*

A cicatrização que se segue ao infarto é relacionada com diversas variáveis, incluindo o tamanho da área isquêmica causada pelo comprometimento vascular. O reparo é por fibrose e resulta em cicatrizes grandes, profundamente deprimidas em forma de cunha (em corte transversal do rim) que envolve primariamente o córtex,

mas pode se estender para a medula. A obstrução de arteríolas menores resulta em áreas menores de necrose de coagulação mais superficial que sofrem reparo como pontos de pequenos diâmetros na superfície renal, que corresponde às cicatrizes lineares pálidas e esbranquiçadas na superfície de corte.

Os infartos em geral mostram-se em forma de cunha em corte transversal do rim, com a base contra a superfície cortical e o ápice apontando em direção à medula, em conformidade com a zona de parênquima cortical suprido pelo local da obstrução. Normalmente, infartos são o resultado da obstrução de uma artéria interlobular e o tamanho do infarto depende de onde a artéria está bloqueada. A obstrução da artéria interlobular em seu ponto de origem causa os maiores infartos, o bloqueio em direção ao fim da artéria no córtex externo, produz infartos menores. Os infartos podem envolver exclusivamente o córtex ou o córtex e a medula, dependendo do tamanho do vaso ocluído e o local da obstrução. Por exemplo, a trombose de uma artéria arqueada, que supre o córtex e a medula, resulta num infarto envolvendo o córtex e estendendo-se em parte até a medula (Fig. 11-8). A trombose de uma artéria interlobular cortical, que supre principalmente o córtex, resultaria num infarto somente do córtex (Fig. 11-8). Embora menos comum, a necrose renal por hipóxia em função da oclusão venosa e/ou infarto, é vista ocasionalmente e mantém o aspecto hemorrágico por mais tempo do que os infartos resultantes de oclusão arterial por causa do contínuo fluxo sanguíneo arterial para a área.

Microscopicamente, em um infarto agudo, os néfrons (incluindo os túbulos, glomérulos e interstícios) na zona central do infarto se tornam necróticos (Fig. 11-26). Na periferia do infarto, somente os túbulos proximais, devido a sua alta taxa metabólica, estão necróticos; os glomérulos tendem a ser poupados. Após alguns dias, a margem da zona necrótica contém um infiltrado inflamatório que consiste principalmente em neutrófilos e poucos macrófagos e linfócitos. Capilares adjacentes à área necrótica apresentam-se notavelmente ingurgitados de sangue (hiperemia). A cicatrização de uma área infartada ocorre pela lise e fagocitose do tecido necrótico e substituição por tecido conjuntivo fibroso que evolui para uma cicatriz discreta. As cicatrizes variam de lineares a amplas, dependendo do tamanho do infarto agudo. Os infartos sépticos são inicialmente hemorrágicos, mas em virtude da presença de bactérias piogênicas, o tecido necrosado sofre necrose liquefativa e o infarto pode eventualmente se desenvolver em abscessos, finalmente, em uma grande cicatriz. Os infartos sépticos geralmente não apresentam padrão de distribuição exclusivamente cortical ou medular, em razão da extensa inflamação local gerada pelo processo.

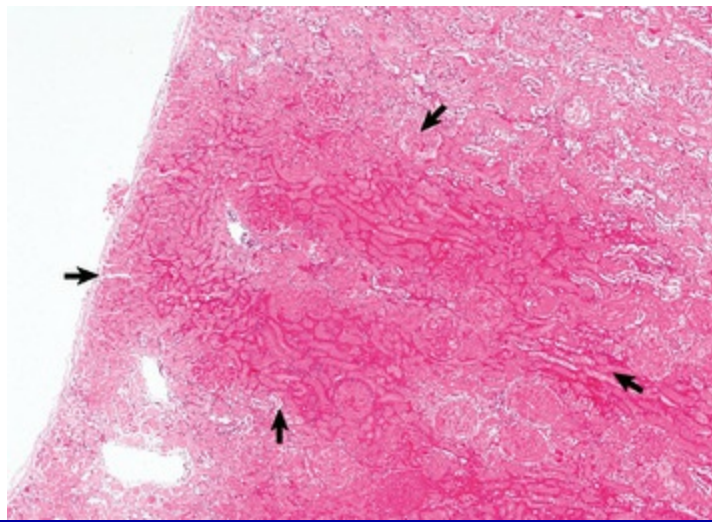



Fig. 11-26 Infarto agudo, rim, córtex, cão.

Observe o infarto agudo com uma zona central de necrose de coagulação circundado por uma zona de hiperemia e hemorragia *(setas)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Necrose Papilar (Crista Medular)

Consulte a seção sobre Distúrbios de Animais Domésticos para uma discussão de necrose papilar.

Nefrite Embólica

Glomerulite supurativa aguda, ou nefrite bacteriana (embólica), é discutida na seção sobre Distúrbios de Animais Domésticos.

Estrutura do trato urinário inferior

O trato urinário inferior é o conduto para o transporte dos restos urinários dos rins para o exterior, através de ureteres pareados, bexiga urinária e uretra.

Ureteres

Macroscopicamente, os ureteres entram na parede da bexiga obliquamente e são recobertos por uma dobra da mucosa, a válvula vesicoureteral, que é uma estrutura importante porque normalmente previne o refluxo da urina da bexiga para o ureter e a pelve renal. A mucosa normal do ureter deve ser suave e brilhante. Microscopicamente, os ureteres são revestidos por epitélio de transição. Histologicamente, a mucosa ureteral é pregueada longitudinalmente com as camadas musculares longitudinais externas e internas pouco definidas, uma camada muscular circular central proeminente e, externamente, serosa adventícia ou peritoneal.

Bexiga urinária

Macroscopicamente na morte, a bexiga urinária pode se contrair de tal forma que a parede normal da bexiga parece estar espessada, vista na necrópsia. A mucosa normal da bexiga deve ser lisa e brilhante. A urina deve ser clara, exceto em equinos, nos quais ela é turva por causa da presença normal de muco e de material cristalino produzido pelos ramos das glândulas mucosas tubuloalveolares ramificadas na submucosa da pelve renal e do ureter proximal. Microscopicamente, como em outras membranas mucosas, a lâmina própria tem pequenos folículos linfoides que, após inflamação ou estímulo antigênico, podem se tornar grandes o suficiente para serem vistos macroscopicamente como focos brancos, circulares e discretos (1 a 2 mm) na mucosa. Histologicamente a bexiga é um ureter expandido, recoberto por epitélio transicional pseudoestratificado, com três a 14 células de espessura, dependendo da espécie e do grau de distensão. Histologicamente, a parede da bexiga é composta de camadas musculares longitudinais externas e internas pouco definidas, uma camada muscular circular central proeminente e, externamente, serosa adventícia ou peritoneal.

Uretra

Macroscopicamente, durante a continência, a bexiga é relativamente flácida e a uretra atua como uma válvula. Microscopicamente, a uretra é recoberta cranialmente por um epitélio de transição e epitélio escamoso estratificado imediatamente cranial ou no orifício da uretra.

Função do trato urinário inferior

Ureteres

A função do ureter é a de impulsionar a urina do rim até a bexiga por meio do peristaltismo.

Bexiga urinária e uretra

A bexiga urinária armazena a urina e a expele em consonância com a uretra. Durante a micção, a contração do músculo detrusor (a musculatura da bexiga urinária) bombeia a urina através da uretra relaxada.

Portas de entrada

Portas de entrada frequentes para o trato urinário inferior estão apresentadas no Quadro 11-6.

Quadro 11-6 Porta de Entrada para o Sistema Urinário Inferior

Ascendente

Extensão a partir do exterior, secundária à contaminação do trato gastrointestinal

Extensão a partir do exterior secundária à contaminação do trato genital

Extensão a partir do exterior secundária à contaminação da derme

Descendente

Extensão dos processos de doenças que ocorrem no rim e na pelve renal

Penetração direta da luz

Acúmulo de níveis tóxicos na urina em função de estase e coleção

Formação de cálculos no trato urinário

Penetração direta do abdome

Infecção ascendente

A extensão a partir do exterior secundária à contaminação do trato gastrointestinal, do trato genital, ou dermatite bacteriana grave, pode resultar em dano secundário à ascensão de bactérias. Isso representa um mecanismo distintamente único porque o trato urinário inferior representa um sistema tubular que termina em "saco cego" e tem apenas uma saída para o exterior (isto é, através da uretra), ao contrário do sistema intestinal, que é um sistema contínuo tubular. Isto predispõe à ascensão e colonização por bactérias aderentes, especialmente nas fêmeas. Nos machos, a obstrução terminal ocorre parcialmente devido ao pequeno diâmetro e comprimento da uretra. Os agentes etiológicos, como as bactérias, podem se originar da superfície cutânea externa ou dos orifícios localizados próximo ao trato intestinal e ao trato geniturinário feminino. As bactérias com capacidade de adesão podem resistir ao peristaltismo e à periódica eliminação da urina. O esvaziamento regular da bexiga

minimiza os riscos de alterações patológicas, em contraste com estase, retenção de urina e micções infrequentes, que predispõem a infecção ascendente.

Infecção descendente

A extensão dos processos de doenças que ocorrem dentro do rim e da pelve renal, como a pielonefrite, pode ser responsável pela extensão da inflamação no trato urinário inferior. A presença de cálculos renais pélvicos também pode ser observada ao mesmo tempo.

Penetração direta da luz

Quando os princípios tóxicos são excretados na urina, podem se acumular em níveis tóxicos, pois a urina é armazenada na bexiga por longos períodos de tempo. Esses agentes podem produzir lesões ao trato urinário inferior, como resultado. Além disso, a presença de urólito em qualquer porção do trato urinário inferior pode resultar em traumas à mucosa, com edema que acompanha hemorragia, ulceração e, nos casos mais graves, ruptura causada por necrose de compressão.

Penetração direta do abdome (cistocentese)

Embora raro como portal de entrada, é possível que as bactérias da superfície da pele sejam transmitidas para o lúmen da bexiga através da penetração direta do abdome, após os procedimentos de diagnóstico, como cistocentese.

Mecanismos de defesa

Os mecanismos de defesa próprios do sistema urinário inferior evoluíram para se oporem às formas típicas de agressão (Quadro 11-7). Os mais notáveis desses mecanismos de defesa do trato urinário inferior, que inclui ureteres, bexiga urinária e uretra, são os seguintes:

- A ação de eliminação de urina minimiza os riscos da ascensão de bactérias
- O peristaltismo age para eliminar bactérias com capacidade de adesão
- Ambiente inóspito para o crescimento bacteriano controlado pelo pH urinário
- Cobertura protetora da mucosa urotelial
- Resposta imune inata
- Resposta imune humoral

• Resposta imune celular

Quadro 11-7 Mecanismos de Defesa contra Agressão e Agentes Infecciosos

- Fluxo de urina – lavagem
- Peristalse
- Controle de pH
- Camada de muco protetora de células uroteliais
- Sistema imune
  - Respostas inatas
  - Respostas humorais
  - Respostas celulares

Respostas à lesão

Ureter, bexiga e uretra

As respostas predominantes às lesões incluem dilatação e necrose por compressão causada pela obstrução do sistema do trato urinário inferior, inflamação após a exposição a etiologias infecciosas e/ou transformação neoplásica. Além disso, a concentração de substâncias urinárias excretadas, como metabólitos de drogas, pesticidas e outras toxinas, pode lesar a superfície do sistema urinário inferior e predispô-lo a infecção, hiperplasia secundária ou neoplasias.

Distúrbios dos animais domésticos

Lesões não renais de uremia

As lesões não renais da uremia, identificadas clinicamente ou durante a necrópsia, são indicadores úteis da doença renal (Tabela 11-1) A gravidade das lesões extrarrenais da uremia depende da duração do tempo de sobrevida do animal no estado urêmico. Dessa forma, na insuficiência renal aguda, as lesões extrarrenais são poucas, enquanto na insuficiência renal crônica podem estar presentes múltiplas lesões. Tipicamente, as lesões não renais podem ser atribuídas a qualquer uma das causas que se seguem:

- Degeneração e necrose endotelial, resultando em vasculite com trombose secundária e infarto em uma variedade de tecidos (p. ex., do trato intestinal).

- Lesão cáustica ao epitélio da cavidade oral e do estômago, que resulta na formação de úlcera, é secundária à produção de grandes concentrações de amônia após a degradação por bactérias da ureia salivar ou gástrica.

Tabela 11-1 Lesões Extrarrenais da Uremia

Lesão	Mecanismo
Edema pulmonar	Aumento da permeabilidade vascular
Pericardite fibrinosa	Aumento da permeabilidade vascular
Gastrite ulcerativa e hemorrágica	Secreção de amônia e necrose vascular
Estomatite ulcerativa e necrótica	Secreção de amônia e necrose vascular
Trombose atrial e aórtica	Dano endotelial e subendotelial
Anemia hipoplásica	Aumento da fragilidade de eritrócitos e de falta de produção de eritropoietina pelos rins
Mineralização de tecido mole	Metabolismo de cálcio-fósforo alterado (estômago, pulmões, pleura, rins)
Osteodistrofia fibrosa	Metabolismo cálcio-fósforo alterado
Hiperplasia da paratireoide	Metabolismo cálcio-fósforo alterado

As lesões sistêmicas não renais de uremia incluem uma ou mais das que se seguem:

- Estomatite/glossite necrótica e ulcerativa caracterizada por um material mucoide marrom, de mau odor, aderido à mucosa oral e da língua, erodida e ulcerada; úlceras são mais comumente bilaterais (simétricas) e presentes na parte de baixo da língua (Fig. 11-27).
- Gastrite ulcerativa e hemorrágica em cães e gatos (Fig. 11-28), geralmente com mineralização secundária na zona intermediária (Fig. 11-29). A parede gástrica pode ranger ao corte por causa da calcificação das camadas interna e média da submucosa e arteríolas da submucosa. Esta lesão é menos comumente observada em cavalos e gado, nos quais predominam as lesões intestinais.
- Colite ulcerativa e hemorrágica em equinos e bovinos, nos quais grandes áreas da mucosa do cólon apresentam-se muitas vezes edematosas e vermelho-escuras por

causa da hemorragia. O conteúdo gastrointestinal pode ser sanguinolento e com odor amoniacal. Microscopicamente, necrose de coagulação, hemorragia e infiltrado neutrofílico ocorrem na mucosa intestinal. Degeneração, necrose e mineralização da média e da íntima arteriolar estão geralmente presentes na mucosa e submucosa gástrica (Fig. 11-29, *B)*.

- Mineralização intercostal urêmica, particularmente em cães, é caracterizada por calcificação do tecido conjuntivo subpleural dos espaços intercostais craniais (Fig. 11-30). Estas lesões são espessamentos pleurais de aspecto granular branco-acinzentado com arranjo horizontal "em andaime". Os músculos intercostais estão calcificados somente superficialmente. A calcificação pulmonar multifocal ou difusa resulta em falha de colapsar, áreas de palidez, consistência discreta a moderada e em rangidos, podendo ocorrer ocasionalmente associada às lesões de pneumonite urêmica e enfisema localizado.
- Pericardite fibrinosa caracteriza-se por depósitos granulares finos de cálcio no epicárdio (pericárdio visceral).
- O edema pulmonar difuso caracteriza-se por alvéolos que contêm líquido rico em fibrina e geralmente um infiltrado discreto de macrófagos e neutrófilos. Esta lesão é denominada *pneumonite urêmica.* A lesão subjacente é uma vasculite que afeta os capilares alveolares, o que resulta em aumento da permeabilidade vascular e do grau de efusão de proteína.
- Arterite caracteriza-se macroscopicamente por placas ásperas finamente granulares dentro do endocárdio do átrio esquerdo e, menos frequentemente, na aorta proximal e tronco pulmonar. Arterite em associação com perda do anticoagulante antitrombina III pelo extravazamento glomerular conduz à formação de grandes trombos murais nestes locais.
- Nefrocalcinose (calcificação), embora geralmente não visível à necrópsia e não sendo considerada uma verdadeira lesão não renal de uremia, ocorre nos rins (Fig. 11-31). Os rins podem ranger ao corte, por causa da calcificação das membranas basais tubulares, da cápsula de Bowman e do epitélio tubular necrótico, especialmente na medula e córtex mais interno.

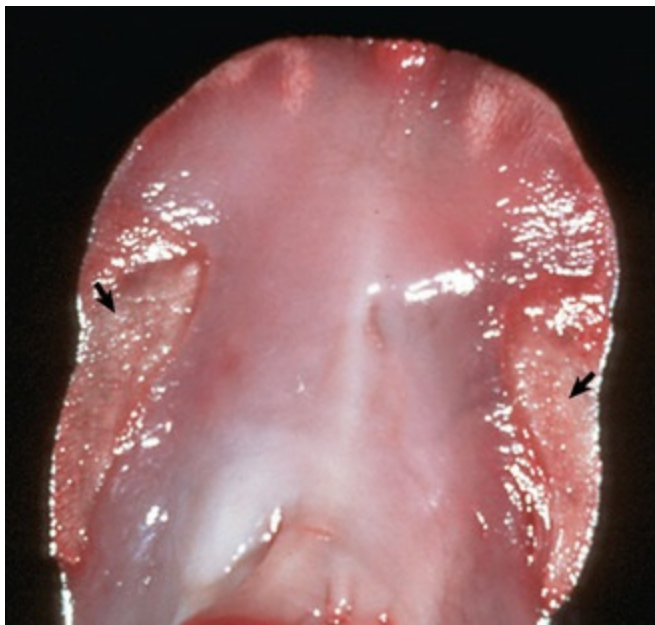



Fig. 11-27 Glossite ulcerativa, uremia, língua, superfície ventral, gato.

Úlceras bilaterais simétricas *(setas)* estão presentes nas bordas rostrolaterais da superfície ventral da língua.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinay Medicine, University of Tennessee.)

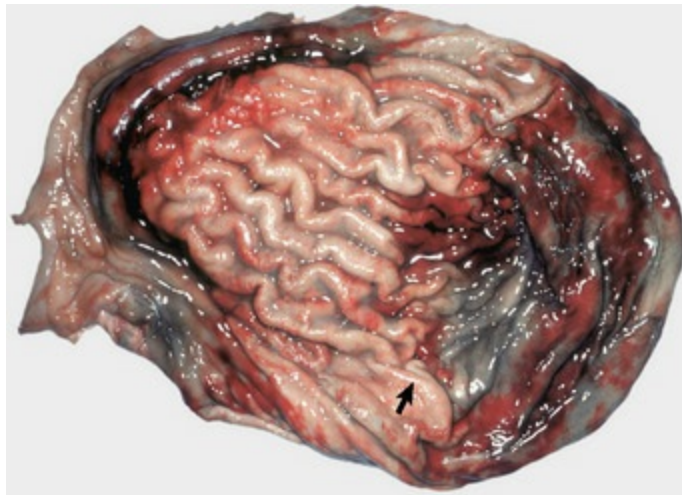



Fig. 11-28 Gastrite urêmica, estômago, cão.

Por causa da uremia, a parede do estômago está hemorrágica *(direita)* e o conteúdo estomacal contém sangue e muco (não são vistos aqui). Observe o espessamento edematoso da mucosa *(seta)*.

(Cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University.)

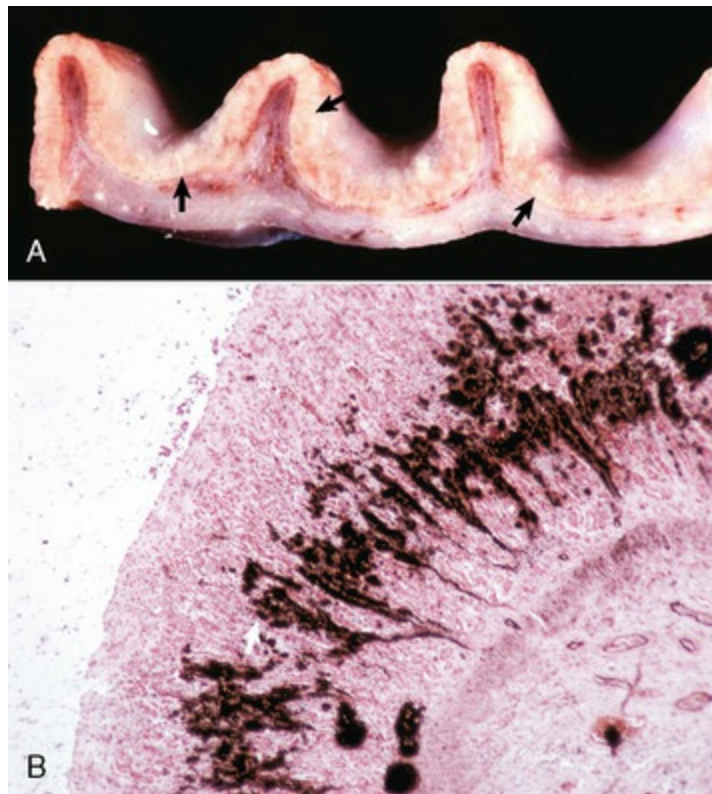



Fig. 11-29 Gastrite urêmica, estômago, cão.

A, Há uma acentuação das rugas gástricas e calcificação na mucosa profunda *(setas)*. **B,** A mucosa apresenta mineralização laminar *(cor preta)* de glândulas gástricas *(seta),* coloração de von Kossa.

*(**A,** cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Fig. 11-30 Cavidade torácica, pleura parietal, gato.

Listras orientadas horizontalmente *(setas)* de mineral (mineralização intercostal) estão presentes no tecido conjuntivo intercostal subpleural como resultado de uremia crônica.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Fig. 11-31 Nefrocalcinose, rim, corte dorsal, cão.

Observe as listras brancas *(setas)* no córtex e na medula atribuídas à mineralização do interstício, das membranas basais e dos túbulos. Essa lesão resulta das doenças que aumentam as concentrações de cálcio (p. ex., hiperparatireoidismo). O epitélio tubular renal está comprometido pelo aumento no cálcio intracelular, que é precipitado inicialmente na mitocôndria e na membrana basal tubular.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Doenças dos rins

Anormalidades de Desenvolvimento

Aplasia Renal, Hipoplasia e Displasia

A aplasia renal (agenesia) é a falha do desenvolvimento de um ou de ambos os rins de forma que não existe tecido renal reconhecível. Nesses casos, o ureter pode estar presente ou ausente. Se presente, a extremidade cranial do ureter inicia-se como um fundo de “saco cego”. Uma tendência familiar para a aplasia renal foi observada em Doberman Pinscher e em Beagle. Como a vida pode ser mantida quando mais de um quarto da função renal é mantida, a aplasia unilateral é compatível com a vida, desde que o outro rim seja normal. Aplasia unilateral pode permanecer despercebida durante a vida e ser reconhecida apenas no momento da necrópsia. Aplasia bilateral é obviamente incompatível com a vida, ocorrendo esporadicamente.

Hipoplasia renal se refere ao desenvolvimento incompleto dos rins, em uma variedade de espécies, de modo que uma quantidade menor de néfrons do que o normal está presente ao nascer. A hipoplasia renal foi documentada como uma doença hereditária nas raças puras ou mestiças de suínos Large White na Nova Zelândia e descrita em potros de várias raças, bem como em cães (Fig. 11-32, *A)* e gatos (Fig. 11-32, *B)*. A hipoplasia pode ser unilateral (Fig. 11-32, *B)* ou bilateral; é rara e os casos de hipoplasia mínima são difíceis de serem diagnosticados durante a necrópsia ou mesmo microscopicamente. Em bovinos e suínos, o número de papilas renais nos rins hipoplásicos pode ser comparado com os de um rim normal. Os rins hipoplásicos de suínos e potros apresentam uma notável redução no número de glomérulos. Nos potros, por exemplo, cinco a 12 glomérulos estão presentes num campo de menor aumento nos rins afetados, comparados com 30 a 35 glomérulos por campo de menor aumento em rins adultos normais. A menos que significativa massa renal esteja comprometida por essaa condição, a hipoplasia é clinicamente silenciosa.

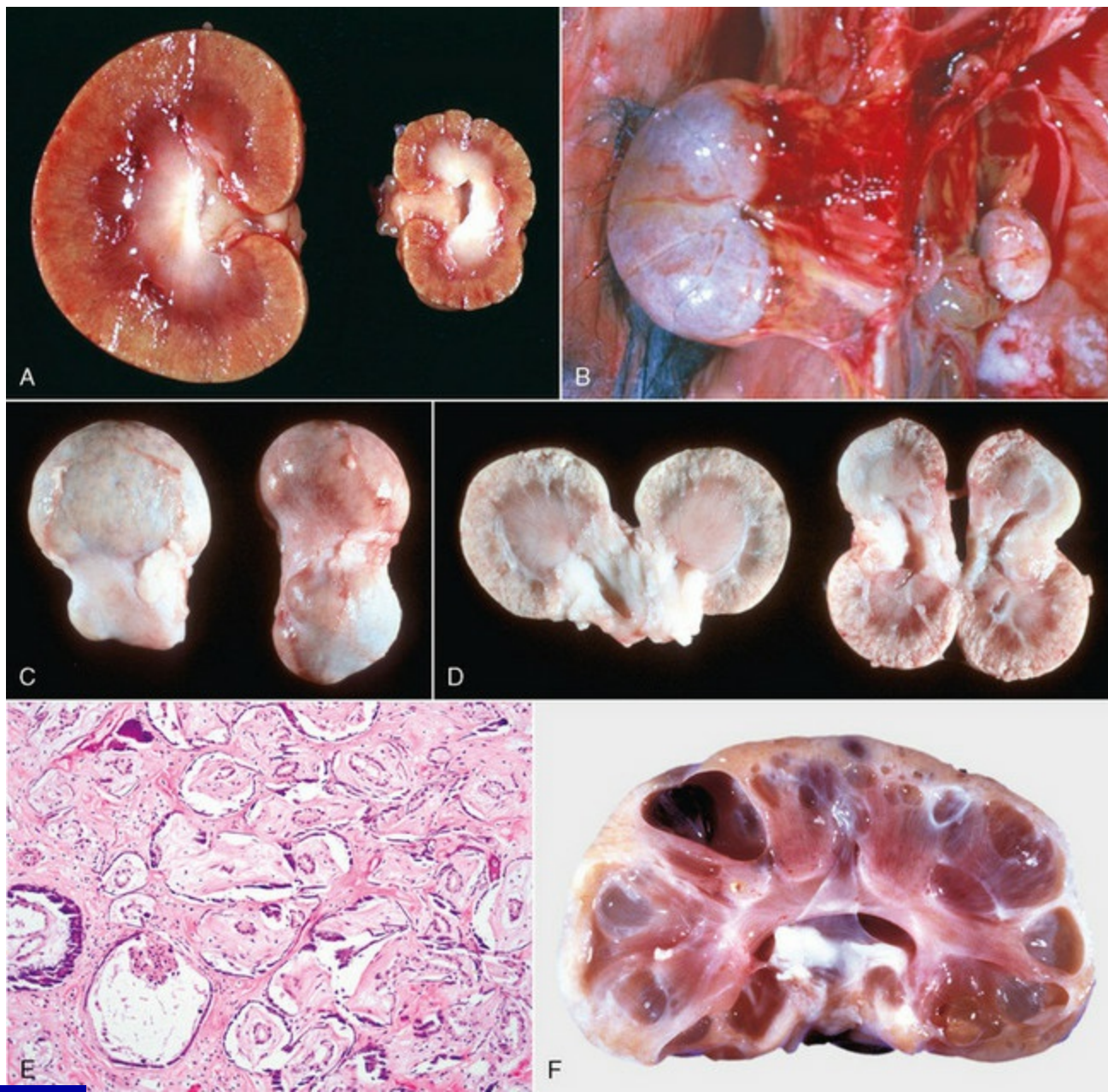



Fig. 11-32 Tipos de anomalias congênitas do desenvolvimento, rim.

A e **B,** Rins hipoplásicos unilaterais, cães jovens. **A,** Corte dorsal. **B,** Macroscopicamente, o rim direito afetado é quase estruturalmente idêntico ao rim esquerdo, mas de tamanho menor (hipoplasia). **C,** Nefropatia progressiva juvenil, cão jovem. Rins bilateralmente firmes, tamanho anormal. **D,** Nefropatia juvenil progressiva, corte dorsal, cão. Seção dos rins de **C. E,** Nefropatia juvenil progressiva, crônica, cão. Observe a fibrose intersticial, atrofia tubular, espaço urinário dilatado e mineralização. Coloração H&E. **F,** doença policística, corte dorsal, gato. Inúmeros cistos tubulares de dimensões variáveis estão presentes no córtex e na medula. Os cistos contêm fluido límpido, incolor. Esta condição é hereditária; gatos Persas estão predispostos.

*(**A,** cortesia de Dr. B. Weeks, College of Veterinary Medicine, Texas A & M University; e Noah's Arkive, College of Veterinay Medicine, The University of Georgia. **B,** cortesia de Dr. M. Miller, College of Veterinary Medicine, University of Missouri; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** e **D, c**ortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **E,** cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **F,** cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University.)*

Ocasionalmente, alguns rins de bovinos são encontrados com reduzido número de lobos externos, mas esses rins não são hipoplásicos e são histológica e funcionalmente normais; a redução nos lobos externos meramente representa a fusão dos lobos. Os rins reduzidos de tamanho e com depressões em animais jovens, particularmente cães, em geral são diagnosticados como hipoplásicos. No entanto, na maioria desses casos, esses rins pequenos devem-se ao seguinte:

- Fibrose renal, resultante do desenvolvimento de doença renal em tenra idade
- Displasia
- Nefropatia juvenil progressiva

A displasia renal é uma anormalidade de organização estrutural, resultante de uma diferenciação anormal e presença de estruturas, que geralmente não se encontram presentes na nefrogênese. A displasia renal cística foi descrita em ovinos e é herdada como um traço dominante autossômico. A displasia renal não ocorre frequentemente e, à semelhança da hipoplasia renal, deve ser diferenciada da fibrose renal e da nefropatia progressiva juvenil. As alterações displásicas podem ser unilaterais ou bilaterais e envolver grande parte de um rim afetado ou ocorrer somente como lesões focais. Os rins displásicos podem ser pequenos, disformes ou ambos. Microscopicamente, as cinco características principais da displasia são descritas como segue:

- Diferenciação assincrônica dos néfrons, inapropriada para a idade do animal — agregados de pequenos glomérulos hipercelulares no córtex
- Persistência do mesênquima primitivo, de tal maneira que o tecido conjuntivo intersticial tem um aspecto mixomatoso
- Persistência de ductos metanéfricos
- Epitélio tubular atípico (adenomatoide)
- A presença de tecido cartilagíneo e/ou ósseo

Fibrose intersticial, cistos renais e alguns glomérulos hipercelulares grandes (hipertrofia compensatória) são alterações secundárias às alterações displásicas primárias. O número de néfrons, lóbulos e cálices são normais. A displasia renal bilateral, caracterizada pela persistência do mesênquima e desenvolvimento tubular atípico, foi descrita em potros.

A nefropatia progressiva juvenil (doença renal familiar) do Lhasa Apso, Shi-tzu, Golden retriver e talvez de outras raças caninas, pode ser um exemplo de displasia renal (Fig. 11-32, *C* a *E)*. Diferenciação assíncrônica em geral é observada e, em

menor grau, os outros achados da displasia. Entretanto, até que essas lesões hereditárias dos cães sejam bem caracterizadas, é melhor manter a denominação nefropatia progressiva juvenil (consulte a seção sobre Distúrbios de Cães).

Rins Ectópicos e Fundidos

Os rins ectópicos são deslocados de sua localização sublombar normal por causa da migração anormal durante o desenvolvimento fetal. Os rins ectópicos ocorrem frequentemente em suínos e cães e usualmente envolvem somente um rim. As localizações ectópicas geralmente incluem a cavidade pélvica ou a posição inguinal. Embora os rins ectópicos sejam usualmente normais dos pontos de vista estrutural e funcional, o mau posicionamento dos ureteres os predispõe à obstrução, que resulta em hidronefrose secundária. Os rins fundidos (ferradura) resultam da fusão dos polos craniais direito e esquerdo ou caudal direito e esquerdo dos rins durante a nefrogênese. Essa fusão resulta no aparecimento de um rim grande com dois ureteres. A estrutura histológica e a função dos rins fundidos geralmente são normais.

Cistos Renais

Os cistos renais são distensões esféricas, de parede fina e tamanho variável, principalmente dos túbulos corticais ou medulares e são preenchidos com fluido claro aquoso. Os cistos renais congênitos podem ocorrer como uma entidade primária ou nos casos de displasia renal. A patogenia dos cistos renais primários não é suficientemente conhecida. Os cistos provavelmente derivam dos segmentos normais ou não císticos do néfron, mais comumente os túbulos renais, ductos coletores e espaço de Bowman (urinífero). Embora os mecanismos genéticos possam estar envolvidos na patogenia dos cistos renais, experimentos com substâncias químicas tóxicas indicam que a predisposição genética não é uma exigência. Os quatro mecanismos da dilatação de cisto renal são considerados plausíveis:

- Obstrução de néfrons pode causar aumento da pressão luminal e dilatação secundária (chamada *dilatação cística* quando é bem desenvolvida).
- Modificações na matriz extracelular e interação célula-matriz resultam em membrana basal tubular enfraquecida, permitindo a dilatação sacular dos túbulos.
- Hiperplasia epitelial tubular focal com produção de novas membranas basais, aumento da secreção tubular e aumento da pressão intratubular causam desenvolvimento de túbulos distendidos e dilatados.
- Diferenciação das células epiteliais tubulares resulta na perda de polaridade das células com arranjo celular anormal nos túbulos, reduzida absorção de fluido

tubular, pressão intratubular aumentada e dilatação dos túbulos.

Esses mecanismos não são mutuamente exclusivos e diversos deles geralmente atuam em conjunto para criar os cistos renais.

Os cistos variam em tamanho, de pouco visíveis a vários centímetros de diâmetro. Os cistos geralmente são esféricos, delineados por uma fina parede de tecido conjuntivo fibroso recoberto por epitélio achatado, e são preenchidos com fluido aquoso e claro. As fontes de fluido são o filtrado glomerular, as secreções transepiteliais ou ambos. Quando vista da superfície renal, a parede do cisto é cinza-pálido, lisa e translúcida. Os cistos podem se originar em qualquer ponto ao longo do néfron e são localizados no córtex ou na medula. Os rins podem ter cistos únicos ou múltiplos. Alguns cistos não causam nenhuma alteração na função renal e assim são considerados achados incidentais. Tais cistos renais incidentais são comuns em suínos e bovinos e devem ser diferenciados da hidronefrose. Os cistos renais adquiridos podem ocorrer como resultado da fibrose intersticial renal ou outras doenças renais que causam obstrução intratubular. Esses cistos usualmente são pequenos (1 a 2 mm em diâmetro) e ocorrem primariamente no córtex.

Rins Policísticos

Os rins policísticos têm muitos cistos que envolvem numerosos néfrons. Os rins policísticos congênitos ocorrem esporadicamente em muitas espécies, mas podem ser herdados como uma lesão dominante autossômica em suínos e ovinos e podem ser herdados juntamente com a doença biliar cística nos Cairn e West Highland white terrier. A lesão, denominada *doença renal policística* (PKD), é herdada como um traço dominante autossômico em famílias de gatos persas e Bull terriers. Embora menos bem caracterizada em animais do que em seres humanos, acredita-se que esta condição hereditária, de alta penetração e autossômica dominante, esteja relacionada com mutações em um ou mais genes (PKD-1 e/ou PKD-2) e alteração da função das proteínas relacionadas, principalmente a policistina-1 e a policistina-2. Manifestação de cistos tubulares ocorre após mutação de ambos os alelos desses genes, a primeira das quais é uma mutação germinativa e a segunda é somática. A policistina-1 é uma proteína associada à membrana celular com um grande domínio extracelular. A policistina-1, produto de PKD-1, está envolvida na proliferação de células normais e vias da apoptose. Embora os mecanismos exatos para a formação dos cistos sejam desconhecidos, as mutações da policistina-1 permitem às células ou entrar numa via de diferenciação, que resulta na formação dos túbulos, ou se tornar suscetível à apoptose. PKD-1 regula a morfologia tubular ao longo da vida, mas as consequências patológicas são definidas pelo estado de desenvolvimento do órgão, sendo que aqueles que surgem antes do final do processo de maturação renal terminal resultam

em lesões mais graves. Além disso, a policistina-1 é conhecida por ser importante na adesão e sinalização celular, uma vez que é um componente essencial dos desmossomos. A perda de policistina-1 de sua locação basolateral pode alterar vias críticas de controle da tubulogênese normal, contribuindo para a formação de cistos. De maneira análoga, a policistina-2 funciona principalmente como um canal de cálcio localizado da membrana plasmática. Além disso, redução dos níveis de monofosfato cíclico de adenosina renal (cAMP) são conhecidos por inibir o crescimento de cistos renais em modelos animais de PKD para que haja um processo dependente de energia envolvido na formação de cistos. Estudos adicionais dessas proteínas mutadas permitirão estreitar a via mecanística da forma herdada e potencialmente extrapolar para as lesões císticas congênitas esporádicas e adquiridas documentadas. Uma doença renal policística com cistos que se desenvolvem a partir dos glomérulos foi descrita em filhotes da raça Collie. O aspecto macroscópico da superfície de corte de um rim policístico tem sido descrito como "queijo suíço" (Fig. 11-32, *F)*. À medida que os cistos aumentam de tamanho, eles comprimem o parênquima adjacente. Quando extensas regiões do parênquima renal são policísticas, a função renal pode ser prejudicada.

Doenças do Glomérulo

Glomerulonefrite Imunomediada

A glomerulonefrite resulta mais frequentemente de mecanismos imunomediados, mais notadamente após a deposição de imunocomplexos solúveis no glomérulo e menos comumente após a formação de anticorpos direcionados contra antígenos existentes na membrana basal glomerular. Anticorpos contra a membrana basal glomerular (doença antimembrana basal) se ligam e lesam os glomérulos por meio da fixação do complemento, o que resulta em infiltração de leucócitos. Esse mecanismo de glomerulonefrite foi bem documentado em humanos e primatas não humanos, mas raramente em outros animais domésticos. Para confirmar o diagnóstico de doença antimembrana basal, imunoglobulina (Ig) e complemento (C3) devem ser demonstrados nos glomérulos. Anticorpos devem ser eluídos dos rins e encontrados ligados à membrana basal glomerular normal das espécies apropriadas.

Glomerulonefrite por imunocomplexos ocorre em associação com infecções persistentes ou outras doenças que caracteristicamente apresentam uma antigenemia prolongada, que aumenta a formação de imunocomplexos solúveis. Em animais domésticos, a GN por imunocomplexos ocorre mais comumente em cães e gatos. A glomerulonefrite por imunocomplexos está associada a infecções virais específicas, como o vírus da leucemia felina (FeLV) ou vírus da peritonite infecciosa felina (FIP);

infecções bacterianas crônicas, como a piometra ou pioderma; parasitismo crônico, como a dirofilariose; doenças auto imunes, como o lúpus eritematoso sistêmico; e neoplasia (Quadro 11-8). Adicionalmente ao papel das infecções persistentes, tendência familiar ao desenvolvimento de glomerulonefrite por imunocomplexos foi descrita em um grupo de cães Bernese Mountain aparentados.

Quadro 11-8 Doenças com Glomerulonefrite por Imunocomplexos

Equinos

Anemia infecciosa equina
Streptococcus sp.

Bovinos

Diarreia viral bovina
Tripanossomíase

Ovinos

Hipocomplementemia hereditária em cordeiros *Finnish landrace*

Suínos

Peste suína
Febre suína africana

Caninos

Hepatite infecciosa canina
Hepatite crônica
Doenças bacterianas crônicas
Endometrite (piometra)
Pioderma
Prostatite
Dirofilariose
Borreliose (doença de Lyme)
Lúpus eritematoso sistêmico
Poliarterite
Anemia hemolítica autoimune
Poliartrite imunomediada

Neoplasia — mastocitoma
Deficiência hereditária de C3

Felinos

Infecção pelo vírus da leucemia felina (FeLV)
Peritonite infecciosa felina (FIP)
Vírus da imunodeficiência felina (FIV)
Poliarterite progressiva
Neoplasia
Glomerulonefrite (GN) membranosa progressiva

A glomerulonefrite por imunocomplexo é iniciada pela formação de imunocomplexos solúveis (complexo antígenos-anticorpos) na presença de antígenos e anticorpos equivalentes, ou ligeiro excesso de antígeno, ocorrendo o seguinte:

- Depósito seletivo nos capilares glomerulares.
- Estímulos à fixação de complemento pela formação de C3a, C5a e C567, que são quimiotáticos para neutrófilos.
- Lesão da membrana basal por meio da liberação de proteinases dos neutrófilos, metabólitos de ácido araquidônico (como o tromboxano) e oxidantes, particularmente os radicais livres derivados do oxigênio e peróxido de hidrogênio.
- Continuam a danificar os glomérulos pela liberação de moléculas biologicamente ativas a partir de infiltrações de monócitos nas fases posteriores da inflamação (Fig. 11-33, *A)*.

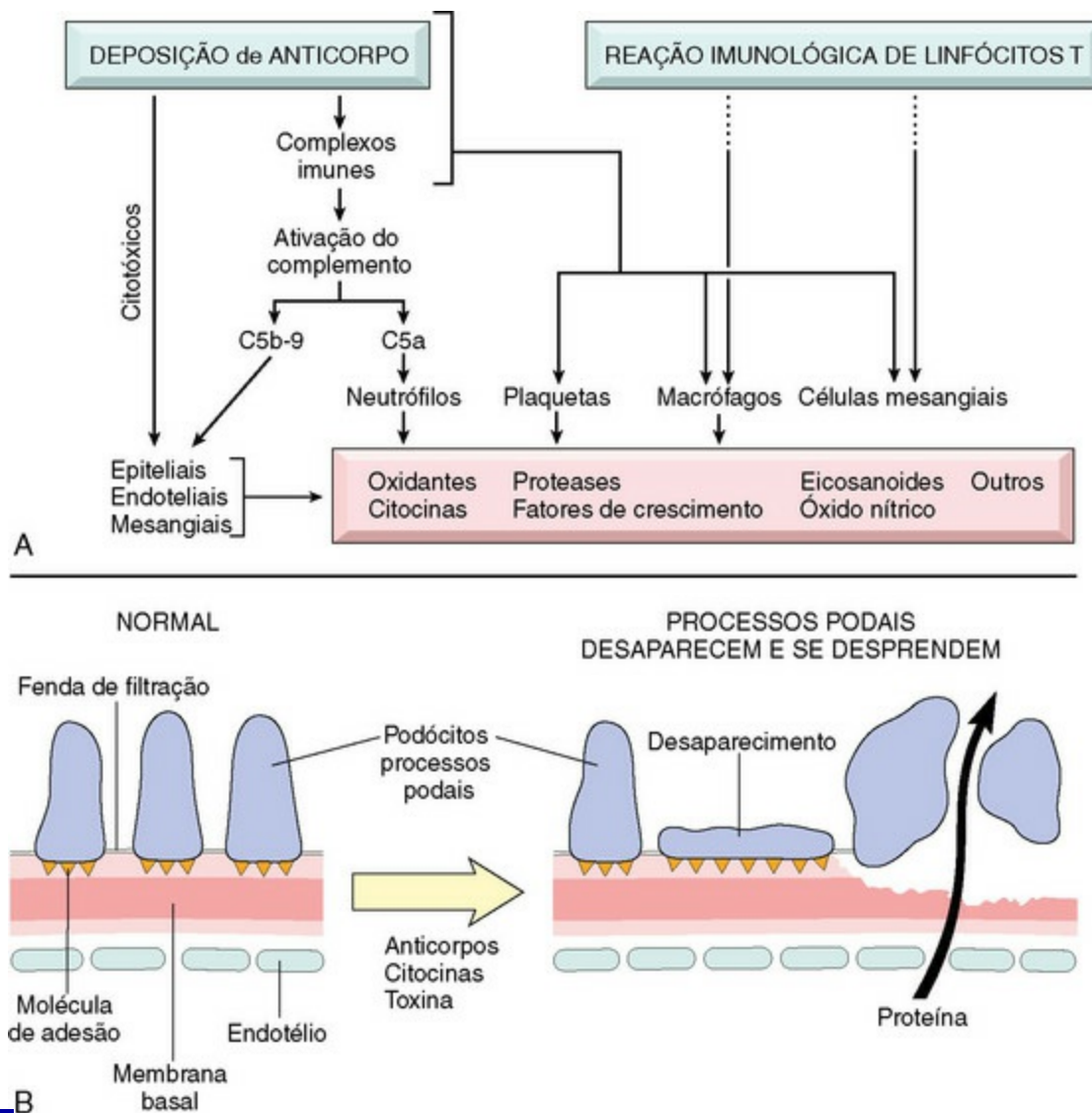



Fig. 11-33 Diagrama esquemático dos mediadores de lesão glomerular imune e lesão celular epitelial.

A, Mediadores da lesão glomerular imune. **B,** Lesão celular epitelial. A sequência postulada é uma consequência dos anticorpos contra antígenos das células epiteliais, com as subsequentes toxinas, citocinas ou outros fatores causando lesão e desprendimento das células epiteliais, resultando no vazamento de proteínas através da membrana basal glomerular defeituosa e das fendas de filtração.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Embora complexos imunes circulantes possam contribuir para esse processo, a ligação do anticorpo aos antígenos glomerulares endógenos ou antígenos inespecíficos aprisionados é mais comum. A ação direta de C5b-C9 nos componentes glomerulares resulta tanto na ativação de células epiteliais glomerulares como de células mesangiais, para produzir mediadores lesivos, como os oxidantes e proteases.

Muitos fatores específicos determinam a extensão do depósito de imunocomplexos solúveis nas paredes dos capilares glomerulares. Eles incluem persistência de quantidades apropriadas de imunocomplexos na circulação,

permeabilidade glomerular, tamanho e carga molecular dos complexos solúveis e a força de ligação entre o antígeno e o anticorpo (avidez). Complexos pequenos ou intermediários são mais lesivos, pois os complexos maiores são removidos da circulação por fagocitose pelas células do sistema monocítico-macrofágico, no fígado e no baço. É necessário ocorrer aumento da permeabilidade vascular glomerular local para os imunocomplexos deixarem a microcirculação e se depositarem nos glomérulos. Este processo geralmente é facilitado pela liberação de aminas vasoativas dos mastócitos, basófilos ou plaquetas (Fig. 11-33, *A)*. Mastócitos ou basófilos liberam aminas vasoativas como resultado da interação dos imunocomplexos com IgE específico do antígeno na superfície dessas células, estimulação dos mastócitos ou basófilos por proteínas catiônicas liberadas dos neutrófilos ou pela atividade anafilotóxica de C3a e C5a. Fator ativador de plaquetas (PAF) é liberado de mastócitos estimulados por imunocomplexos, basófilos estimulados, ou macrófagos e faz com que as plaquetas liberem aminas vasoativas.

A localização dos complexos nos diferentes segmentos da membrana basal ou em localizações subepiteliais depende de sua carga molecular e avidez. Os imunocomplexos pequenos e solúveis se depositam na parede capilar e se tornam aumentados como resultado de interações dos imunocomplexos com anticorpos livres, antígenos livres, componentes do complemento ou outros imunocomplexos.

Após a deposição dos imunocomplexos, a lesão glomerular também pode ocorrer a partir da agregação das plaquetas e ativação do fator de Hageman, o que resulta na formação de trombos de fibrina que produzem isquemia glomerular. Além disso, a lesão das células epiteliais glomerulares e da matriz extracelular pode ser resultado direto do complexo de ataque às membranas, terminal da cascata do complemento ativado (C5 a C9). Isso pode resultar no desprendimento das células epiteliais (causando proteinúria) e espessamento da membrana basal glomerular subsequente ao aumento da regulação dos receptores das células epiteliais para o fator de crescimento transformador (Fig. 11-33, *B)*. As respostas citotóxicas mediadas por células (dos linfócitos T sensibilizados) para os antígenos glomerulares ou complexos podem exacerbar as lesões renais. Os complexos em si podem modular a resposta imune por meio da interação com os receptores em várias células.

Finalmente, se a exposição do glomérulo aos imunocomplexos for de curta duração como numa infecção transitória, como a hepatite infecciosa canina, os imunocomplexos glomerulares serão fagocitados pelos macrófagos ou células mesangiais e removidos, e as lesões glomerulares e os sinais clínicos poderão se resolver. Ao contrário, a exposição contínua dos glomérulos aos imunocomplexos solúveis, como nas infecções virais persistentes (p. ex., vírus da leucemia felina) e na dirofilariose crônica, pode produzir lesão glomerular progressiva com graves lesões e

manifestações clínicas de doença glomerular (Quadro 11-9).

Quadro 11-9 Progressão da Deposição Glomerular de Imunocomplexos

Deposição afetada por

Quantidade apropriada de imunocomplexos na circulação

Permeabilidade glomerular

Tamanho e carga molecular dos complexos solúveis

Força da ligação entre antígeno e anticorpo

Permeabilidade glomerular afetada por

Liberação de aminas vasoativas dos mastócitos, basófilos ou plaquetas

- Os imunocomplexos interagem com imunoglobulinas E na superfície dos mastócitos ou dos basófilos
- Proteínas catiônicas dos neutrófilos estimulam a liberação de aminas vasoativas dos mastócitos e dos basófilos
- C3a e C5a causam liberação de aminas vasoativas
- As plaquetas liberam aminas vasoativas seguindo-se à liberação do fator de ativação das plaquetas dos mastócitos, basófilos e macrófagos estimulados por imunocomplexos

Progressão glomerular afetada por

Agregação de plaquetas, ativação do fator de Hageman, formação de trombos de fibrina e isquemia glomerular

O complexo ativo de membrana terminal, da cascata do complemento ativado, lesa as células epiteliais glomerulares e a matriz extracelular (MEC), resultando no desprendimento das células epiteliais e espessamento da membrana basal

As respostas celulares citotóxicas mediadas por linfócitos T sensibilizados aos antígenos glomerulares ou complexos podem exacerbar as lesões renais

Ultraestruturalmente, os imunocomplexos, seja na membrana basal glomerular ou em localização subepitelial, se assemelham a corpúsculos eletrondensos. Complexos que são pouco solúveis, grandes ou de alta avidez, geralmente entram no mesângio, onde podem ser fagocitados pelos macrófagos e aparecem ultraestruturalmente como depósitos granulares densos no estroma mesangial ou dentro de macrófagos. Outras alterações ultraestruturais comumente observadas são a perda ou o esfacelamento dos processos podais das células epiteliais viscerais, vacuolização citoplasmática, retração e desprendimento do epitélio visceral e infiltrado de neutrófilos e monócitos no mesângio.

O diagnóstico de glomerulonefrite imunomediada pode ser realizado pela demonstração imuno-histoquímica ou por imunofluorescência das imunoglobulinas e dos componentes do complemento, usualmente C3, no tufo glomerular. Em cães, IgG ou IgM são os isotipos de imunoglobulina mais comumente demonstrados na glomerulonefrite; entretanto, combinações de IgG, IgM e IgA também ocorrem no glomérulo de alguns cães. Em um estudo, IgA foi a única imunoglobulina encontrada em três cães com glomerulonefrite por imunocomplexo. Tanto IgG como C3 são usualmente demonstrados em um padrão granular ("granuloso e grosseiro") por meio de técnicas de imunofluorescência ou imuno-histoquímica (Fig. 11-34); entretanto, na doença antimembrana basal, como reportada em seres humanos e cavalos, os depósitos de anticorpos têm uma distribuição linear em conformidade com as membranas basais. É importante relembrar que os depósitos fluorescentes indicam a presença de imunoglobulina ou complemento, mas não indicam especificamente a presença da doença. Além disso, a imunofluorescência pode ser negativa quando todos os locais reativos de ligação estiverem ocupados, assim complicando o diagnóstico desta condição.

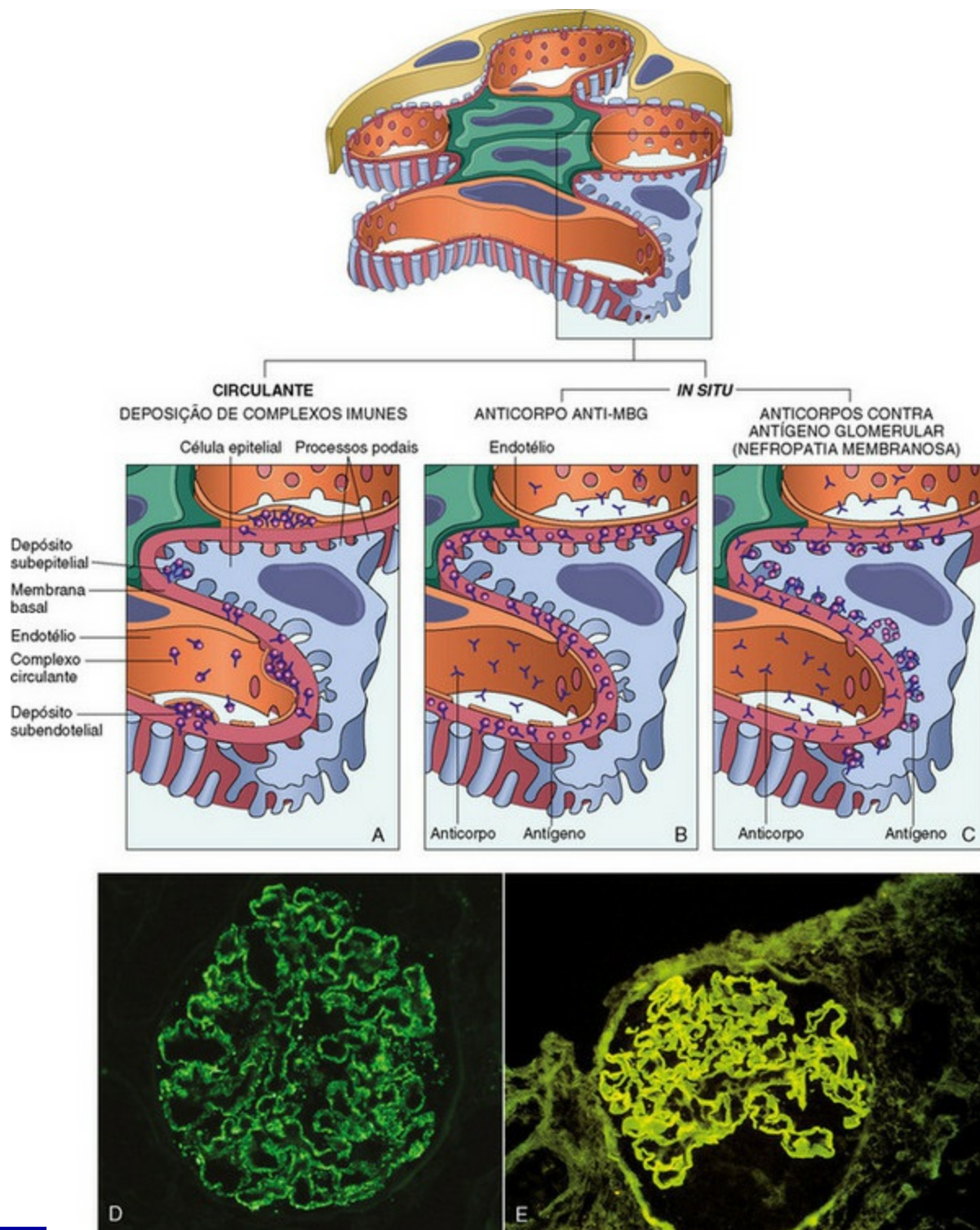



Fig. 11-34 Diagramas esquemáticos da lesão glomerular mediada por anticorpos.

A lesão glomerular mediada por anticorpos pode resultar ou da deposição de imunocomplexos circulantes **(A)** ou da formação de complexos *in situ* (**B** e **C**). A doença antimembrana basal glomerular (anti-MBG) **(B)** ou depósitos antitubulares **(C)** são caracterizadas por padrões de imunofluorescência linear, enquanto as lesões causadas por imunocomplexos revelam um padrão glanular. **D** e **E**, Dois padrões de deposição de imunocomplexos, como visto por microscopia de imunoflourescência: granular, característica da circulação e formação *in situ* de imunocomplexos na nefrite (**D**), e linear, característica da doença anti-MBG clássica **(E)**.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

O diagnóstico de glomerulonefrite por imunocomplexos pré-formados pode ser confirmado somente pela demonstração de que os anticorpos dos imunocomplexos, eluídos dos glomérulos, não são capazes de se ligar aos elementos glomerulares normais e, portanto, representam a deposição de complexos circulantes pré-formados. Uma vez que isto tenha sido observado, a situação ideal seria identificar o antígeno causador presente nos imunocomplexos. Esse processo é realizado pela eluição dos anticorpos dos glomérulos doentes e tentando-se identificar sua especificidade por antígenos suspeitos. Por exemplo, anticorpos eluídos dos glomérulos de cães com glomerulonefrite associada a severa dirofilariose, se ligam a vários antígenos de *Dirofilaria immitis*, incluindo a parede corpórea dos vermes adultos, fluido uterino do parasita e microfilária. Na maioria dos casos de glomerulonefrite por imunocomplexos, o antígeno específico causador da lesão não é determinado. A demonstração de depósitos eletrondensos nas localizações mesangial, subepitelial ou subendotelial por meio da microscopia eletrônica, fornece também suporte ao diagnóstico de glomerulonefrite imunomediada.

As lesões macroscópicas de glomerulonefrite por imunocomplexos são usualmente sutis. Em geral, os rins são discretamente edemaciados, apresentam uma superfície capsular lisa, são de coloração normal ou pálida e os glomérulos são visíveis como pontos avermelhados na superfície de corte do córtex (Fig. 11-35). Os glomérulos normais de cavalos em geral são visíveis, de forma que o aspecto de pontos avermelhados para os glomérulos não podem ser usados como diagnóstico nessa espécie. Se as lesões não se resolverem, mas se tornarem subagudas ou crônicas, o córtex renal se torna enrugado e a superfície capsular apresenta uma granulosidade generalizada e fina. Na superfície de corte, o córtex pode estar mais delgado e granular e os glomérulos podem ser visíveis como pequenos pontos pálidos e acinzentados. Com o tempo, fibrose mais severa pode se desenvolver por todo o córtex (consulte a seção sobre Fibrose Renal).

Fig. 11-35 Glomerulonefrite proliferativa (GN), rim, corte dorsal, cão.

Os pequenos focos brancos e arredondados no córtex são glomérulos aumentados.

(Cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Microscopicamente, a glomerulonefrite por imunocomplexos tem diversas apresentações histopatológicas. Embora várias classificações de glomerulonefrite tenham sido publicadas, a seguinte classificação simples é bem compreendida entre os patologistas veterinários. Lesões nos glomérulos podem ser descritas como proliferativas, membranosas ou membranoproliferativas (Fig. 11-36). As lesões glomerulares podem ser distribuídas difusamente quando a maioria dos glomérulos é envolvida; focalmente, quando somente alguns glomérulos estão envolvidos; globalmente, quando o tufo glomerular inteiro é envolvido; e segmentalmente, quando somente uma porção do tufo glomerular é envolvida. A maioria das lesões na glomerulonefrite por imunocomplexos é difusa, porém em um determinado glomérulo acometido, a lesão pode ser global ou segmentar.

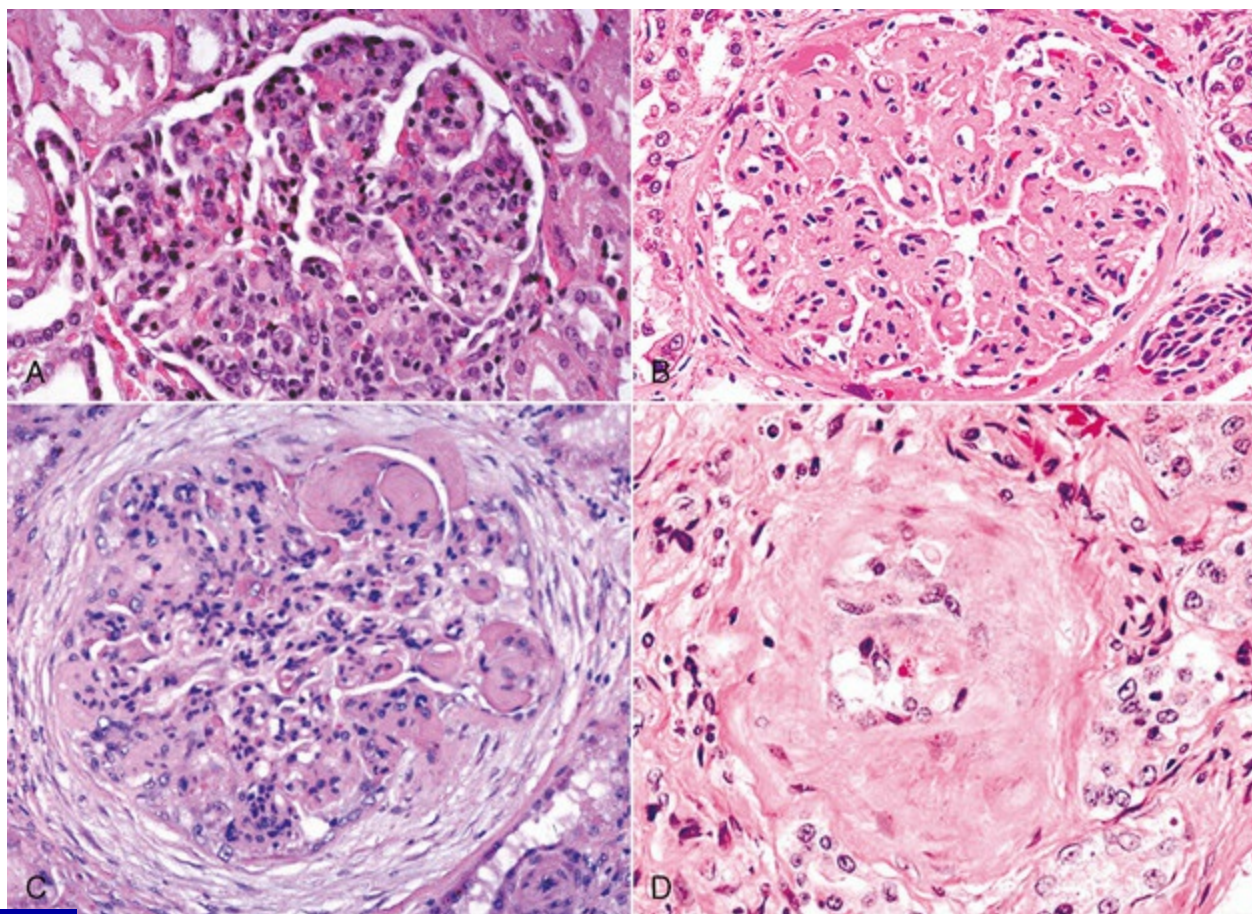



Fig. 11-36 Tipos de glomerulonefrite (GN).

A, GN proliferativa, porco. A lesão caracteriza-se principalmente pela hipercelularidade do glomérulo em razão do aumento do número de células mesangiais. Coloração H&E. **B,** GN membranosa, cão. A lesão é caracterizada pelo espessamento hialino generalizado das membranas basais dos capilares glomerulares. Pode ocorrer em cães com dirofilariose. Coloração H&E. **C,** GN membranoproliferativa, cavalo. A glomerulonefrite membranoproliferativa apresenta aspectos histológicos de ambas as

glomerulonefrites, proliferativa e membranosa. Abundante fibrose periglomerular circunda esse glomérulo hipercelular (células mesangiais). A matriz mesangial é proeminente na área superior direita do glomérulo. Coloração H&E. **D,** Glomeruloesclerose, cão. Observe a hipocelularidade, o enrugamento e a hialinização, resultado de um aumento no tecido conjuntivo fibroso e na matriz mesangial e a perda quase completa dos capilares glomerulares. Na glomeruloesclerose (o estágio final da glomerulonefrite crônica), os glomérulos são essencialmente não funcionais. Coloração H&E.

*(**A** e **C,** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** e **D,** cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Na forma mais crônica, uma variedade de mudanças do tufo glomerular será notada, dependendo se o dano está relacionado com proliferação mesangial, proliferação membranosa ou ambas. Normalmente há aumento do tufo pela presença da matriz mesangial abundante, redução na celularidade, realce dos contornos capilares dentro do tufo, proliferação das células epiteliais parietais, expansão do espaço de Bowman pelo ultrafiltrado rico em proteína e espessamento variável da cápsula de Bowman. Glomeruloesclerose é a fase em que há redução no número de glomérulos funcionais com substituição por grande quantidade de tecido conjuntivo fibroso e obliteração subsequente do espaço de Bowman em função da fibrose capsular.

Além disso, nas doenças de perda de proteína, as células tubulares proximais geralmente apresentam microscópicos corpúsculos intracitoplasmáticos eosinofílicos, referidos como *gotas hialinas,* que representam o acúmulo de proteína intracitoplasmática absorvida do filtrado.

Detalhes microscópicos de cada tipo da doença glomerular são apresentados nas próximas seções.

Glomerulonefrite Proliferativa

A glomerulonefrite proliferativa é uma forma de doença glomerular por imunocomplexos caracterizada pelo aumento da celularidade do tufo glomerular causado pela proliferação de células endoteliais, epiteliais e mesangiais e glomerulares, influxo de neutrófilos e outros leucócitos, e envolve tanto as alças capilares como o mesângio (Fig. 11-36, *A)*. Esta forma é a variante mais comum em cavalos, mas só raramente resulta em insuficiência renal crônica. Anemia infecciosa equina e antígeno de estreptococos são os únicos antígenos em cavalos que se mostraram associados à GN proliferativa.

Glomerulonefrite Membranosa

A glomerulonefrite membranosa caracteriza-se pelo espessamento difuso da

membrana basal do capilar glomerular por causa da presença de depósitos subepiteliais de imunoglobulinas como alteração predominante (Fig. 11-37; observe também a Fig. 11-36, *B)*. Esses depósitos são separados por protrusões da matriz da membrana basal glomerular que eventualmente envolvem esses depósitos. Após a remoção do material depositado, persistem as cavidades na membrana basal glomerular e, posteriormente, são preenchidas com material semelhante à membrana basal glomerular, que resulta em alteração esclerótica no interior do tufo glomerular. Isto é caracterizado pelo aumento na deposição de material positivo (ácido periódico de Schiff [PAS]) e menor quantidade de fibrose. Essa variação é a forma mais comum de glomerulonefrite por imunocomplexos em gatos.

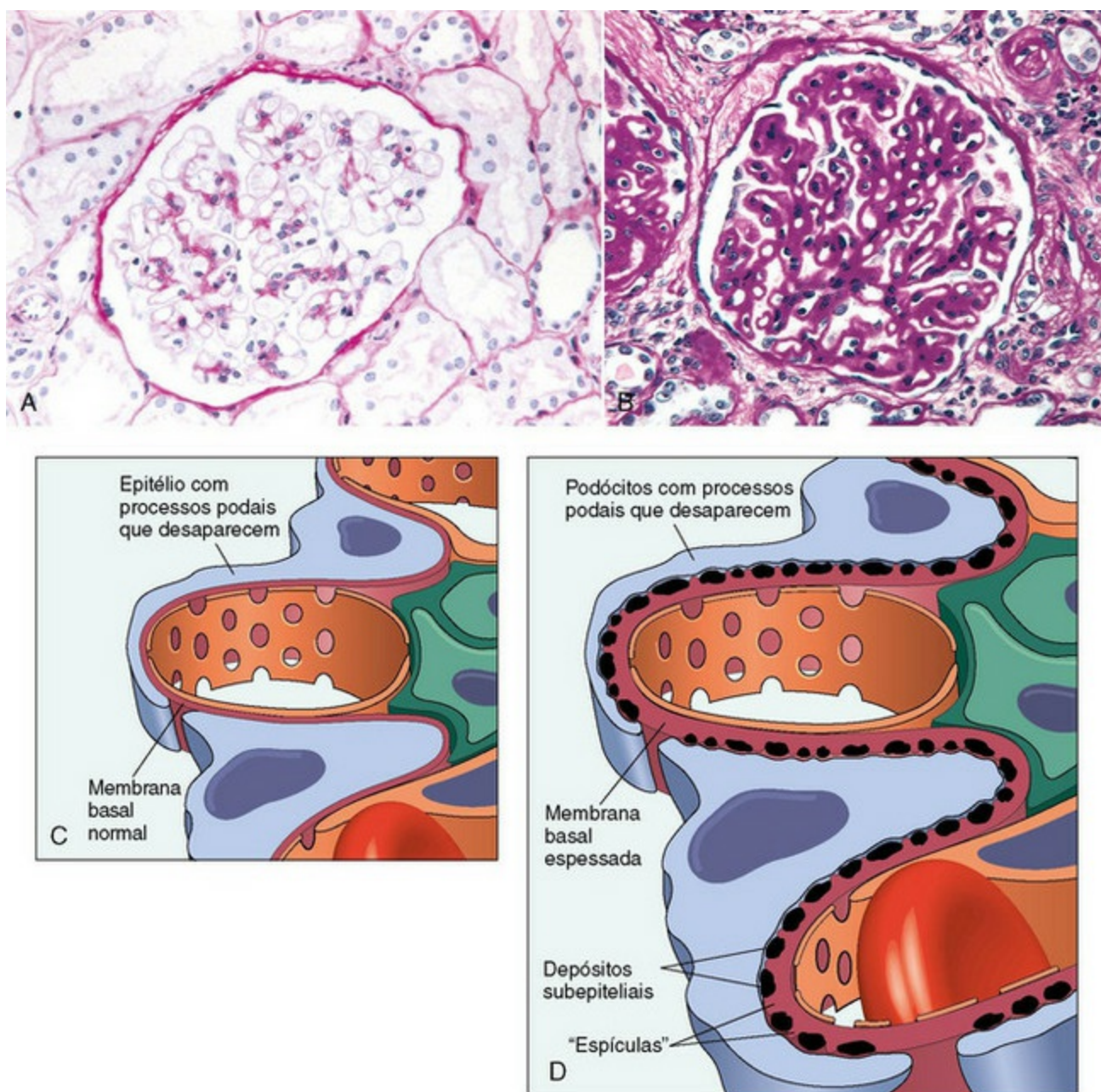



Fig. 11-37 Nefrose lupoide (A e C) e glomerulonefrite membranosa (B e D).

A, Nefrose lupoide. O glomérulo apresenta-se aparentemente normal, com uma membrana basal fina. Reação de PAS. **B,** GN membranosa. A membrana basal glomerular está difusamente espessada.

Reação de PAS. **C,** Diagrama esquemático de nefrose lupoide. Perda difusa dos processos podais das células epiteliais viscerais. **D,** Diagrama esquemático de GN membranosa. GN membranosa é caracterizada por depósitos subepiteliais, os quais são eletrondensos na microscopia por transmissão de elétrons e pela perda dos processos podais.

(De Cotran RS, Rennke H, Kumar V: The kidney and its collecting system, ed 7, Philadelphia, 2002, Saunders.)

Glomerulonefrite Membranoproliferativa

A glomerulonefrite membranoproliferativa (mesangioproliferativa, mesangiocapilar) caracteriza-se pela hipercelularidade seguindo-se a proliferação de células glomerulares e espessamento da membrana basal capilar e mesângio (Fig. 11-38; consulte também a Fig. 11-36, *C)*. Essa variante aparentemente é a forma morfológica mais comum de glomerulonefrite por imunocomplexo no cão. A microscopia óptica falha na detecção de alterações que são evidenciadas por imunofluorescência e por microscopia eletrônica. A microscopia eletrônica permite a subcategorização da glomerulonefrite membranoproliferativa em tipo I e tipo II (Fig. 11-38) A tipo I caracteriza-se pela presença de depósitos subendoteliais e um padrão granular após a deposição de C3 e menores quantidades de IgG, C1q e C4. A doença tipo I parece ser secundária à deposição de imunocomplexos circulantes. A tipo II também é referida como uma *doença do depósito denso* porque o material eletrondenso, de composição desconhecida e menores quantidades de C3, forma um depósito irregular no interior do espaço subendotelial e na lâmina densa. A doença tipo II parece ser uma forma de doença autoimune, mas sua patogenia não é clara.

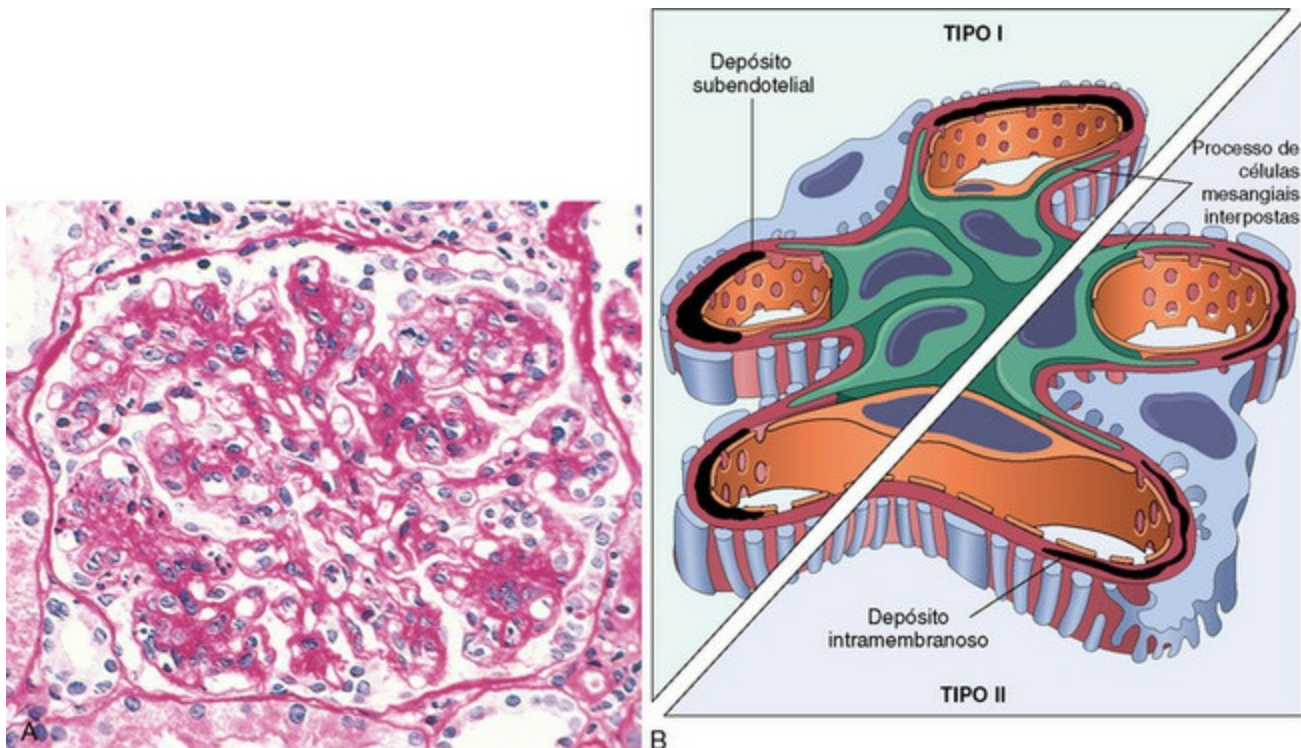



Fig. 11-38 Glomerulonefrite membranoproliferativa (GN), glomérulo, rim.

A, Observe a matriz mesangial aumentada e espessada e as membranas basais focalmente rompidas (coradas em vermelho-escuro). Os glomérulos também estão infiltrados por leucócitos (não são visíveis aqui). Reação ácido periódico de Schiff. **B,** Representação esquemática dos padrões dos dois tipos de GN membranoproliferativa. No tipo I existem depósitos subendoteliais; o tipo II é caracterizado por depósitos densos intramembranosos (doença do depósito denso). Em ambos, a interdeposição mesangial confere um aspecto de membranas basais rompidas, quando vistas ao microscópio óptico.

(De Cotran RS, Rennke H, Kumar V: The kidney and its collecting system, ed 7, Philadelphia, 2002, Saunders.)

Diversas outras alterações nos glomérulos e na cápsula de Bowman usualmente acompanham as lesões discutidas anteriormente. Essas alterações incluem adesões entre as células epiteliais do tufo glomerular e da cápsula de Bowman (sinéquias; singular = sinéquia), hipertrofia e hiperplasia do epitélio parietal, que recobre a cápsula de Bowman, deposição de fibrinogênio e trombo fibrinoso nos capilares glomerulares secundários à, ou como resultado de lesão glomerular, e túbulos renais dilatados preenchidos por um fluido proteináceo homogêneo. O aumento da matriz mesangial geralmente está presente. Se a lesão for discreta e a causa for removida, os glomérulos podem curar sem lesões óbvias ou com lesões residuais mínimas. Entretanto, se a lesão for grave e prolongada, desenvolvem-se alterações glomerulares crônicas ou subagudas. A cápsula de Bowman pode tornar-se espessada, hialinizada e reduplicada. Nos casos graves, a proliferação do epitélio parietal, o influxo de monócitos e a deposição de fibrina podem ocorrer na cápsula de Bowman, resultando na formação de uma lesão intraglomerular semicircular, hipercelular conhecida como *crescente glomerular*. O crescente glomerular pode também sofrer fibrose e, se a cápsula de Bowman sofrer ruptura, a fibrose glomerular pode se tornar contínua com a fibrose intersticial. Fibrose intersticial e periglomerular, focos de linfócitos e plasmócitos intersticiais e glomeruloesclerose podem estar presentes na glomerulonefrite crônica.

Glomeruloesclerose

Na glomerulonefrite crônica, os glomérulos gravemente afetados diminuem de tamanho e se tornam hialinizados devido ao aumento do tecido conjuntivo fibroso e matriz mesangial e perda de capilares glomerulares (Fig. 11-36, *D)* e, adicionalmente, há fibrose periglomerular. Esses glomérulos são hipocelulares e essencialmente não funcionais. Este processo é referido como *glomeruloesclerose*. Existe uma nomenclatura específica para descrever o número de glomérulos envolvidos e a localização da lesão no glomérulo. A glomeruloesclerose pode ser

difusa, envolvendo todos os glomérulos, ou multifocal. Adicionalmente, a glomeruloesclerose pode envolver todo o tufo glomerular por inteiro (global) ou somente porções do tufo (segmentar), aparecendo assim como um espessamento hialinizado nodular ou segmentar hialinizado nos glomérulos afetados. Como os túbulos recebem suplemento sanguíneo do vaso reto, que se ramifica da arteríola eferente glomerular, a glomeruloesclerose reduz o fluxo sanguíneo através do vaso reto, diminuindo assim a tensão de oxigênio nos túbulos. A hipóxia resultante é responsável pela morte por apoptose das células epiteliais tubulares, o que resulta em uma falha de regeneração em células colunares. Os túbulos são então revestidos por células cuboides ou escamosas, sem a borda em escova e as funções das células colunares normais. Em adição, a proteinúria crônica normalmente é associada à glomeruloesclerose e tem sido descrita como estímulo à perda de células epiteliais tubulares por apoptose.

Numerosos fatores são associados com, e aceleram a glomeruloesclerose. Esses fatores incluem os seguintes:

- Não restrição proteica na dieta
- Aumento da pressão capilar glomerular nos glomérulos funcionais restantes
- Citocinas da inflamação local induzida por GN
- Fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGFs)

Estes fatores têm os seguintes efeitos:

- Alteram os componentes celulares dos tufos glomerulares funcionais
- Causam hipertensão e hiperfiltração transglomerular com lesão resultante do endotélio
- Ativam a proliferação das células mesangiais
- Aumentam a produção da matriz mesangial
- Aceleram a perda das células epiteliais viscerais, o que permite a formação de sinéquia (isto é, aderências entre as camadas de células epiteliais viscerais e parietais no glomérulo).

A glomeruloesclerose não é somente o estágio terminal da glomerulonefrite, mas

também pode se desenvolver em qualquer doença crônica na qual ocorre grave lesão dos néfrons ou a perda da função do néfron. Glomeruloesclerose multifocal discreta de causa desconhecida em geral é um achado incidental em animais idosos. A glomeruloesclerose foi relatada ocasionalmente em animais com hipertensão e diabetes melito. Nesses casos, material glicoproteico, eosinofílico, global ou nodular (material hialino) é depositado no mesângio glomerular.

Amiloidose Glomerular

Amiloide, uma proteína insolúvel fibrilar com uma conformação de folha β-pregueada, é produzida após a proteólise incompleta de várias proteínas solúveis amiloidogênicas. Os depósitos de amiloide em pacientes com mieloma de plasmócitos ou outras discrasias de linfócitos B (chamadas *amiloidoses AL*) são compostos de fragmentos da cadeia leve (λ) das imunoglobulinas. Em animais domésticos, a amiloidose de ocorrência espontânea geralmente é um exemplo do que é chamado de *amiloidose reativa* (amiloidose AA). Esta forma de doença normalmente é associada a doenças inflamatórias crônicas; os depósitos de amiloide são compostos de fragmentos de uma proteína reativa sérica de fase aguda, denominada *proteína associada à amiloide sérica (SAA)*. As fibrilas de amiloide de qualquer uma das fontes são depositadas nos tecidos juntamente com uma glicoproteína chamada *componente amiloide P*.

Os glomérulos são os locais mais comuns de depósito da amiloide na maioria das espécies de animais domésticos, embora o interstício medular seja uma localização comum em gatos, particularmente nas raças Abissíneos. Amiloidose renal comumente ocorre em associação com outras doenças, particularmente as doenças inflamatórias crônicas ou neoplásicas. Entretanto, amiloidose renal idiopática (isto é, amiloidose na qual o processo patológico associado não é reconhecido) é também descrita em cães e gatos. Os mecanismos patogênicos subjacentes da amiloidose renal idiopática não são conhecidos. Em um recente estudo, 23% dos cães que se apresentavam com proteinúria tinham amiloidose renal. Uma predisposição hereditária para o desenvolvimento de amiloidose reativa (AA) foi encontrada em gatos abissínios e

cães chineses Shar-pei. Uma tendência familial é suspeitada em gatos siameses e cães das raças Foxhound inglês e Beagle. Em bovinos, a amiloidose renal ocorre quase sempre em decorrência de doença infecciosa sistêmica crônica. A amiloidose glomerular é responsável por muitos casos de nefropatia com perda proteica em animais que apresentam notável proteinúria e uremia. Ele pode, à semelhança da glomerulonefrite por imunocomplexos, resultar na síndrome nefrótica. Amiloidose glomerular de longa duração resulta na diminuição do fluxo sanguíneo glomérular e vaso reto. Tal perfusão vascular renal reduzida pode conduzir à atrofia tubular renal, degeneração, fibrose difusa e, nos casos graves, necrose papilar renal. A amiloidose medular geralmente é assintomática, a menos que resulte em necrose papilar.

Os rins acometidos com amiloidose glomerular em geral apresentam volume maior, são pálidos e têm aumento na consistência e apresentam uma superfície capsular lisa ou finamente granular (Fig. 11-39). Os glomérulos impregnados de amiloide podem ser visíveis macroscopicamente como pontos translúcidos finos na superfície capsular. Da mesma maneira, a superfície de corte do córtex pode ter uma aparência finamente granular com focos brilhantes dispersos com menos de 0,5 mm de diâmetro no córtex (Fig. 11-39). O tratamento de rins com uma solução de iodo, como Lugol, em muitos casos resulta na coloração vermelho-acastanhada dos glomérulos, que se tornam arroxeados quando expostos a ácido sulfúrico diluído (Fig. 11-40). Esta técnica permite formular um diagnóstico presuntivo rápido de amiloidose renal. Amiloidose medular geralmente não é reconhecida no exame macroscópico.

Fig. 11-39 Amiloidose, rim, cão.

Macroscopicamente, os rins acometidos pela deposição de amiloide apresentam difusamente coloração castanha, são céreos (firmes) e seu tamanho é normal ou ligeiramente aumentado. Os glomérulos afetados não são visíveis macroscopicamente neste espécime, diferentemente dos casos avançados de amiloidose glomerular ou glomerulonefrite crônica. Nos casos avançados de amiloidose, os glomérulos podem ser visíveis como pequenos focos puntiformes, arredondados e brilhantes, localizados no córtex. Nos felinos e em cães Shar-pei, o amiloide é depositado no interstício medular e não nos glomérulos. Há também múltiplos focos de necrose da crista medular (verde-amarelado *[setas]*).

(Cortesia de Dr. G.K. Saunders, The Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

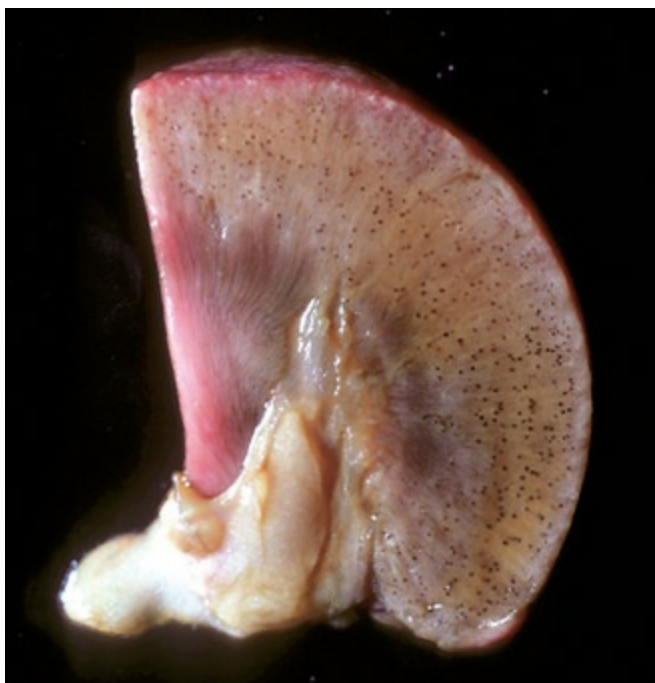



Fig. 11-40 Amiloidose, rim, corte transversal, cão.

Na superfície de corte de rim fresco tratado com solução de iodo de Lugol seguida por ácido sulfúrico diluído, glomérulos contendo amiloide são visíveis como múltiplos pontos azul-escuros no córtex. Tratamento com iodo de Lugol.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Microscopicamente, o amiloide glomerular é depositado tanto no mesângio quanto em localização subendotelial. O amiloide é relativamente acelular e pode se acumular de maneira segmentar nos tufos glomerulares; assim, uma porção da arquitetura glomerular normal é substituída por um material eosinofílico, homogêneo a discretamente fibrilar (Fig. 11-41, *A*). Quando a amiloidose envolve o tufo glomerular por inteiro, o glomérulo apresenta-se aumentado, o lúmen capilar se torna obliterado e o tufo pode parecer uma grande esfera hialina, eosinofílica e

hipocelular (Fig. 11-41, *B*). O amiloide pode estar presente nas membranas basais tubulares renais e essas membranas apresentam-se hialinizadas e espessadas. Adicionalmente, nos casos de deposição de amiloide glomerular, alterações secundárias podem estar presentes nos túbulos renais que, em geral, são marcadamente dilatados, têm variável atrofia do epitélio e contêm cilindros proteináceos e celulares. Amiloide é confirmado microscopicamente pela coloração com vermelho Congo (Fig. 11-41, *C*). Quando visto com luz polarizada, o amiloide tem uma birrefringência verde (Fig. 11-41, *D*). A perda de coloração pelo vermelho Congo, após o tratamento do corte histológico do rim afetado com permanganato de potássio, é sugestiva de amiloide do tipo AA (isto é, de origem de proteína reagente de fase aguda).

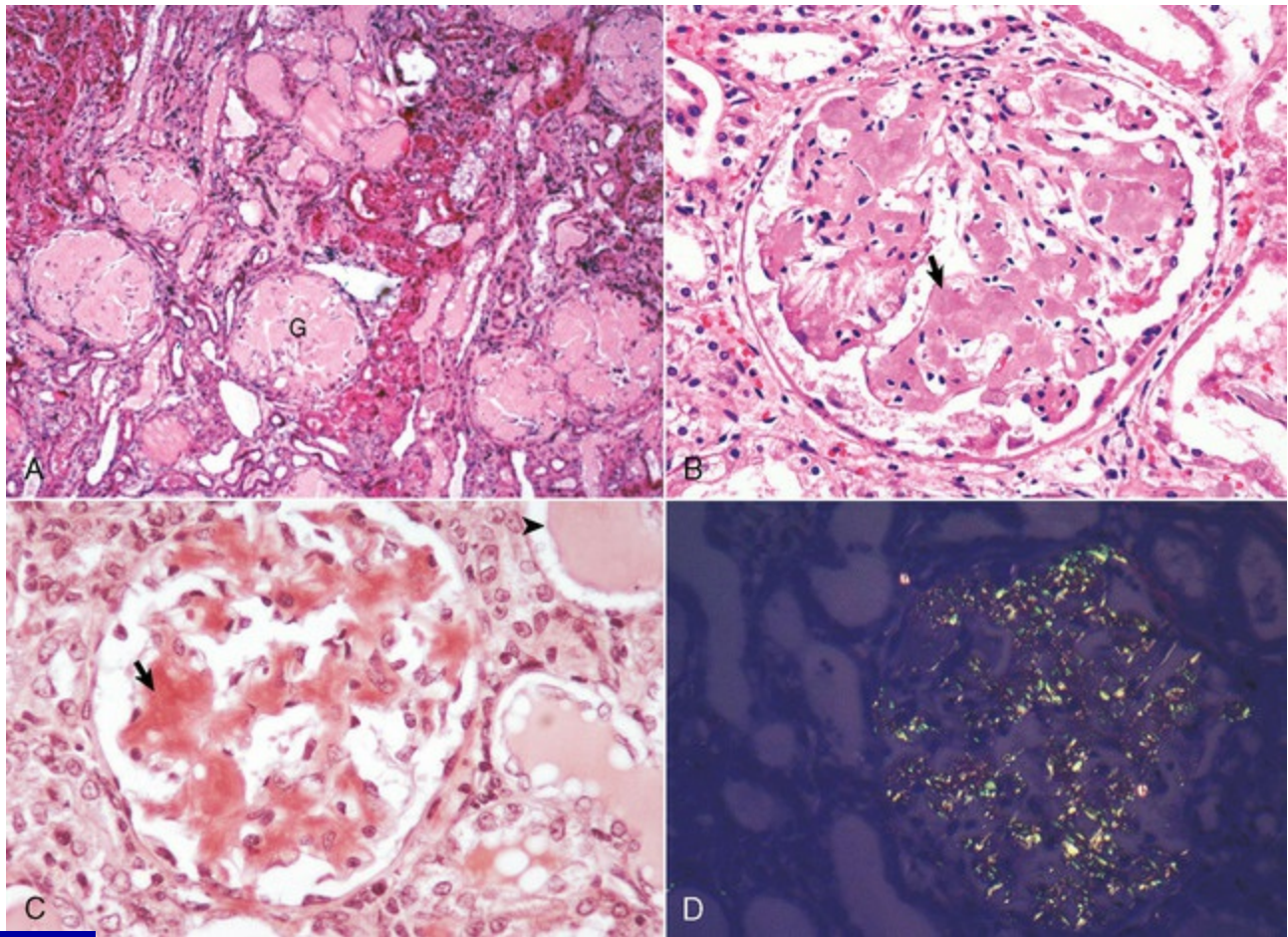



Fig. 11-41 Amiloidose, glomérulo, rim, cão.

A, Todos os tufos glomerulares *(G)* são difusos e notavelmente expandidos por amiloide (depósitos homogêneos eosinofílicos pálidos), com o resultado de que eles são relativamente acelulares. Coloração H&E. **B,** Amiloide, os depósitos hialinos homogêneos pálidos expandem o mesângio dos glomérulos *(seta)*. Coloração H&E. **C,** O amiloide se cora em laranja com a coloração com vermelho-Congo *(seta)*, uma técnica utilizada para confirmá-lo. Observe os cilindros proteináceos na luz tubular

(ponta da seta), uma consequência da lesão glomerular permitindo vazamento de proteína para o filtrado (nefropatia com perda de proteína). Coloração com vermelho Congo. **D,** Depósitos de amiloide corados com vermelho Congo. Esses depósitos apresentam birrefringência discretamente esverdeada (geralmente denominada verde-maçã) quando vistos sob luz polarizada. Microscopia de luz polarizada.

*(**A,** cortesia de Dr. B.C. Ward, College of Veterinary Medicine, Mississippi State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B,** cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **D,** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Glomerulite Supurativa Aguda: Nefrite (embólica) Bacteriana

A nefrite embólica, que também pode ser referida como *glomerulite supurativa aguda,* é o resultado de bacteremia, na qual a bactéria se aloja nos glomérulos de forma aleatória e, em menor grau, nos capilares intersticiais e causa a formação de múltiplos focos de inflamação (microabscessos) distribuídos no córtex renal. Enquanto os glomérulos aparecem alvo, esta realmente é uma manifestação de doença vascular renal. Um exemplo específico de GN embólica é *actinobacilose* de potros causada por *Actinobacillus equuli,* embora muitos êmbolos possam também afetar a vasculatura no interstício (Fig. 11-42). Esses potros usualmente morrem após alguns dias de vida e apresentam pequenos abscessos em vários órgãos viscerais, especialmente no córtex renal. A nefrite embólica também ocorre comumente nas bacteremias de suínos infectados com *Erysipelothrix rhusiopathiae* ou ovinos e caprinos infectados com *Corynebacterium pseusotuberculosis*. *Arcanobacterium pyogenes* foi o isolado mais comum (26/31) de casos de nefrite embólica de bovinos em necrópsia. *Staphylococcus aureus*, *Mannheimia haemolytica* e *Streptococcus bovis* também estavam presentes.

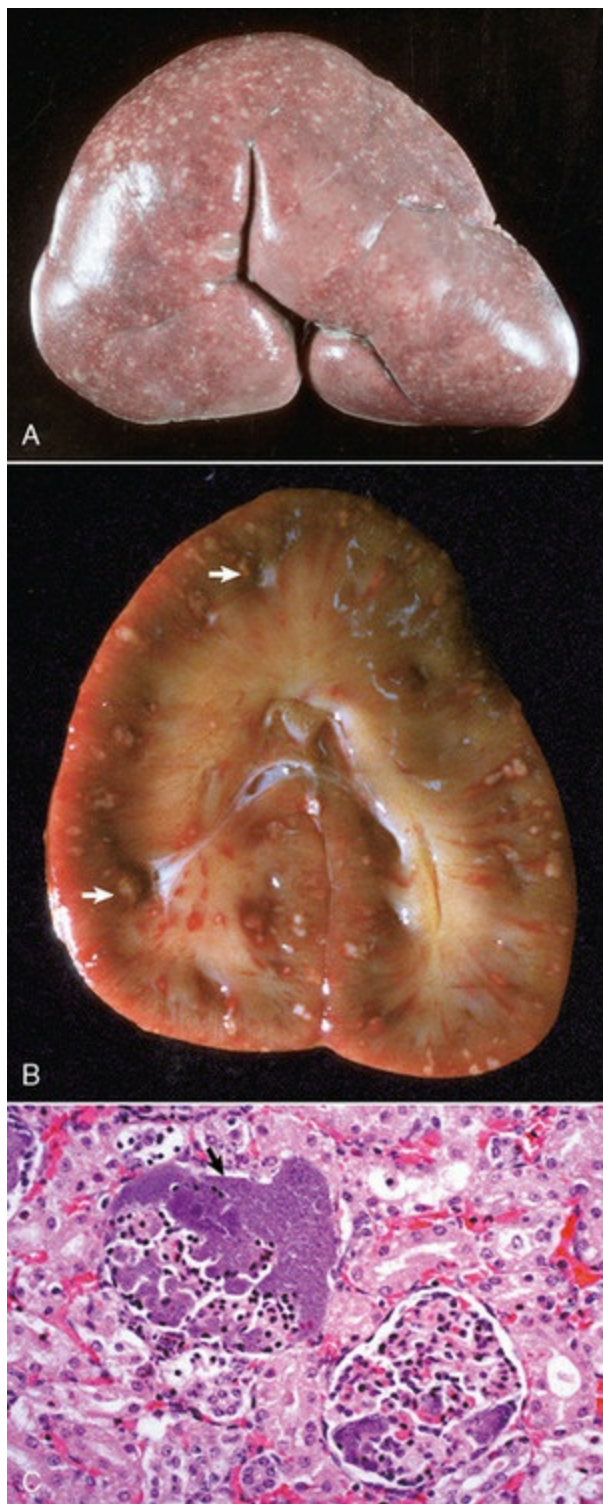



Fig. 11-42 Nefrite embólica (glomerulite supurativa), rim, equino.

A, Focos necróticos múltiplos, pequenos, pálidos a esbranquiçados e abscessos estão presentes sob a cápsula. **B,** Corte dorsal. Abscessos de variados tamanhos encontram-se distribuídos por todo o córtex *(setas)*. **C,** As bactérias causadoras *(seta)* penetram no rim via circulação sanguínea (bacteremia) e se alojam nos capilares glomerulares, onde se replicam e induzem necrose e inflamação. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University. **B,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C,** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Macroscopicamente, múltiplos focos puntiformes, acastanhados, salientes na

superfície são vistos sob a cápsula e na superfície de corte por todo o córtex renal. Microscopicamente, os capilares glomerulares contêm numerosas colônias de bactérias, entremeadas a *debris* necróticos e extenso infiltrado neutrofílico, que geralmente oblitera os glomérulos. Hemorragia glomerular ou intersticial também pode ocorrer. Como ocorre com muitas outras doenças inflamatórias, se o animal acometido sobreviver, o infiltrado neutrofílico persistirá como abscesso residual focal ou será progressivamente substituído por um número maior de linfócitos, plasmócitos ou macrófagos, fibroblastos reativos e, finalmente, cicatrizes coalescentes.

Glomerulite Viral

A glomerulite, causada por um insulto viral direto ao glomérulo ocorre nas doenças virais sistêmicas como a hepatite canina infecciosa aguda (Fig. 11-43), infecção pelo vírus da arterite equina, peste suína, doença de Newcastle em aves e infecção por citomegalovírus em suínos neonatos. As lesões são discretas, geralmente transitórias e resultam da replicação viral no endotélio capilar. A glomerulonefrite viral aguda produz as seguintes lesões macroscópicas:

- Os rins estão ligeiramente edemaciados.
- A superfície capsular renal é lisa.
- Os rins apresentam uma coloração normal ou discretamente pálida.
- Os glomérulos são visíveis como pontos de coloração avermelhada na superfície de corte do córtex.

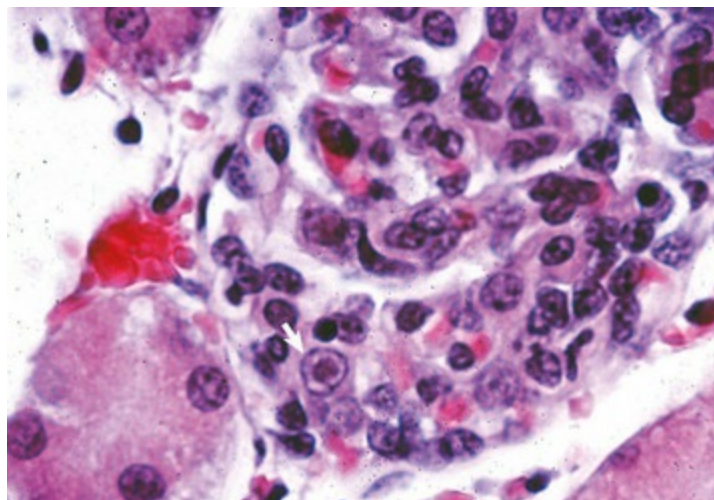



Figura 11-43 Hepatite infecciosa canina, rim, córtex, cão.

Células endoteliais glomerulares renais contêm corpúsculos de inclusão intranuclear *(seta)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Inclusões intranucleares induzidas por vírus estão presentes no endotélio capilar glomerular, nas viremias de hepatite canina infecciosa e por citomegalovírus. As inclusões de cada doença são semelhantes e geralmente grandes, de coloração basofílica a magenta e preenchem o núcleo ou são separadas da membrana nuclear por um halo claro. Em outras doenças (arterite equina, circovírus suíno, cólera suína, maedivisna e Newcastle aviário), os antígenos virais podem ser demonstrados no endotélio, epitélio ou células mesangiais por imunofluorescência, imuno-histoquímica ou reação de polimerase em cadeia (PCR). Em casos de glomerulite viral, as lesões incluem hipertrofia do endotélio, hemorragia, necrose do endotélio e mesângio edematoso e espessado. Clinicamente, os animais estão doentes de forma sistêmica pela infecção viral, mas os sinais glomerulares são especificamente aqueles de proteinúria transitória.

Glomerulonefrite Química

Embora muito menos comum que as formas imunomediadas da glomerulonefrite, a doença glomerular induzida quimicamente ocorre em uma variedade de diferentes formas. As substâncias químicas tipicamente induzem lesão glomerular por qualquer uma das seguintes causas:

- Lesão direta às células epiteliais glomerulares
- Lesão direta às células endoteliais dos glomérulos
- Alteração do fluxo sanguíneo renal
- Indução de reações imunológicas e respostas inflamatórias que podem ocorrer da seguinte forma:
  - Incorporação de drogas em imunocomplexos
  - Formação e deposição de complexos antígeno-anticorpo
  - Formação de anticorpos antinucleares
  - Formação de anticorpos anti-GBM dentro do tufo glomerular.

Aminonucleosídeo puramicina, adriamicina e os antagonistas dos receptores de histamina induzem proteinúria por meio de uma lesão dirigida às células epiteliais glomerulares. O fármaco imunossupressivo, ciclosporina A, altera a perfusão renal e, consequentemente, a taxa de filtração glomerular por lesar as células endoteliais glomerulares. Exemplos de substâncias estranhas capazes de produzir imunocomplexos incluem soro hiperimune injetável, ouro e D-penicilamina. A procainamida e a hidralazina resultam da produção de anticorpos antinucleares e a exposição ocupacional aos solventes hidrocarbonetos pode induzir a formação de anticorpos antimembrana basal (anti-GBM). Normalmente as lesões induzidas por fármacos resultam na perda irreversível do néfron e hipertrofia compensatória celular e funcional dos outros néfrons. A contínua perda física de néfrons inicia um ciclo de hipertensão glomerular e hiperfiltração, que resulta em glomeruloesclerose, progressiva perda de néfron e fibrose intersticial.

Diversas Lesões Glomerulares

Lipidose Glomerular

A lipidose glomerular, caracterizada por pequenos agregados de macrófagos espumosos preenchidos com lipídios nos tufos glomerulares, é um achado incidental ocasional em cães. Lipidose glomerular semelhante, porém mais extensa, foi descrita em gatos com hiperlipoproteinemia hereditária, que é uma doença generalizada caracterizada por hiperquilomicronemia, aterosclerose e xantogranulomas em numerosos órgãos parenquimatosos, incluindo os rins (consulte a seção Nefrite Granulomatosa). Microscopicamente, os glomérulos contêm macrófagos espumosos, característicos de lipidose glomerular, bem como mesângio aumentado e cápsula de Bowman espessada.

Vasculopatia Glomerular

Vasculopatia glomerular renal idiopática e vasculopatia cutânea ocorrem em *greyhounds*. A causa desta doença é desconhecida, mas as lesões renais se assemelham àquelas observadas em casos de coagulação intravascular disseminada, púrpura

trombocitopênica trombótica e síndrome hemolítica urêmica em seres humanos. À necrópsia, os rins dos cães afetados estão edematosos e congestos e apresentam petéquias corticais (Fig. 11-44, *A)*. Microscopicamente, numerosos glomérulos têm trombos fibrinosos, segmentais ou globais, hemorragia e necrose (Fig. 11-44, *B*). No polo vascular glomerular, as paredes das arteríolas aferentes apresentam depósitos de fibrina e focos de necrose. Os *greyhounds* acometidos apresentam lesões cutâneas ulceradas e eritematosas multifocais e edema dos membros posteriores. Sinais sistêmicos variáveis de uremia geralmente acompanham as lesões cutâneas.

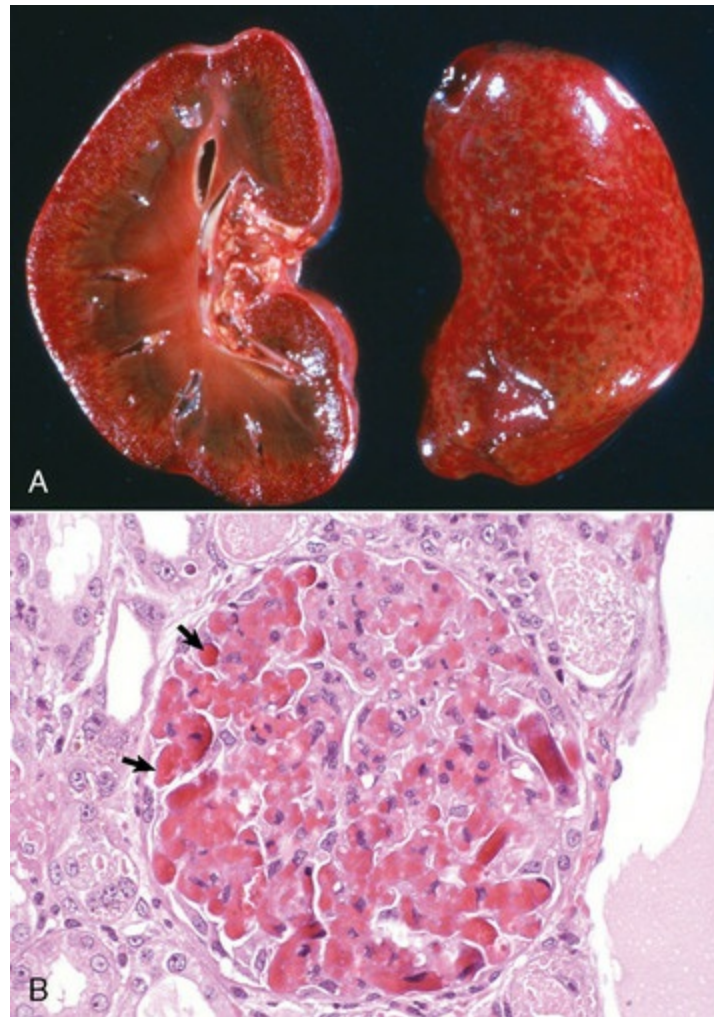



Fig. 11-44 Vasculopatia, síndrome de vasculopatia renal (e cutânea), glomérulo, rim, cão, Galgo. **A,** Os pequenos e delicados pontos no córtex (nas superfícies de corte e capsular) são glomérulos com extensa trombose capilar glomerular. **B,** Células do endotélio glomerular necróticas e extensa trombose capilar glomerular *(setas)* são típicas da síndrome de vasculopatia glomerular (e cutânea) idiopática em cães Galgo. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. B. Weeks, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B,** cortesia de Dr. B.W. Fenwick, Virginia Tech.)*

Doenças dos Túbulos

Anormalidades Hereditárias na Função Tubular Renal

Anormalidades hereditárias no metabolismo tubular, no transporte ou na reabsorção de glicose, aminoácidos, íons e proteínas foram descritas em cães. A glicosúria renal primária, um distúrbio hereditário nos Elkhounds noruegueses e de ocorrência esporádica em outras raças de cães, ocorre quando a capacidade do epitélio tubular em reabsorver glicose está significativamente reduzida. Lesões macroscópicas e histológicas não são esperadas, já que se trata de um distúrbio funcional. A glicosúria resulta mais comumente de diabetes melito, acromegalia ou liberação de catecolamina e predispõe os cães ao que se segue:

- Infecções bacterianas do trato urinário inferior
- Enfisema da bexiga urinária, secundária à quebra das moléculas de glicose por bactérias (principalmente *Escherichia coli, Clostridium perfringes* e raramente com leveduras *Candida*), com a liberação de dióxido de carbono (CO_2) na luz da bexiga urinária e absorção do gás nos linfáticos da bexiga (Fig. 11-45).

Fig. 11-45 Enfisema, mucosa da bexiga, vaca.

Os vários "nódulos" são bolhas de gás da mucosa, que expandiram a mucosa e são secundários a infecções bacterianas do trato urinário inferior (principalmente por *Escherichia coli, Clostridium perfringens* e raramente leveduras de *Candida*). Micro-organismos dividem moléculas de glicose para liberação de CO_2 no lúmen da bexiga, de onde o gás pode ser absorvido pelos linfáticos da bexiga.

Este animal foi injetado com borogluconato de cálcio como fonte de cálcio para o tratamento da febre do leite. Após injeção intravenosa, os íons cálcio rapidamente se dissociam da molécula inicial e o gluconato resultante fornece uma fonte de açúcar para as bactérias urinárias residentes.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Um defeito hereditário generalizado na reabsorção tubular semelhante à síndrome de Fanconi em humanos tem sido descrito em cães Basenji. O defeito tubular subjacente parece ser a estrutura anormal da membrana do bordo em escova das células epiteliais do túbulo proximal, por causa da alteração do conteúdo lipídico da membrana celular. As alterações macroscópicas não são identificáveis nos estágios iniciais. As alterações histopatológicas nos rins são inicialmente mínimas, consistindo de células epiteliais tubulares de tamanhos irregulares nos túbulos contorcidos e nas alças de Henle. Com o tempo, os cães com a síndrome de Fanconi desenvolvem insuficiência renal progressiva e fibrose renal associada. Aminoacidúria, glicosúria, proteinúria, fosfatúria aumentada, acidose metabólica e múltiplas anormalidades endócrinas caracterizam clinicamente essa doença. Formas adquiridas transitórias foram observadas em associação com hepatopatia por armazenamento de cobre.

A excreção de grande quantidade de cistina na urina (cistinúria) é uma disfunção tubular hereditária ligada ao sexo, vista ocasionalmente em cães de raça pura ou machos sem raça definida. Isso é de certa importância porque predispõe os cães acometidos à formação de cálculos e obstrução do trato urinário inferior (consulte mais adiante a seção Urolitíase)

Necrose Tubular Aguda

Necrose tubular aguda, como descrita na seção sobre a resposta à lesão tubular, pode ser observada após a exposição a qualquer uma das seguintes nefrotoxinas (Quadro 11-10):

- Pigmentos
  - Hemoglobina
  - Mioglobina
  - Bile/bilirrubina
- Metais pesados
  - Chumbo
  - Mercúrio
- Agentes farmacêuticos (p. ex., agentes quimioterápicos e antimicrobianos)
  - Cisplatina
  - Aminoglicosídeos (consulte a seção sobre Distúrbios de Cães)

- Oxitetraciclina
  - Anfotericina B
  - Sulfonamidas
  - Monensina
- Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais
- Toxinas fúngicas
  - Ocratoxinas
- Toxinas de plantas
  - Anserina
  - Plantas contendo oxalato
  - Taninos de carvalho
- Anticongelante
  - Etilenoglicol
- Vitaminas e Minerais
  - Vitamina D
  - Hipercalcemia
- Toxinas bacterianas
  - Toxina Shiga
- Contaminantes dos alimentos de animais de estimação (consulte a seção sobre Distúrbios de Cães)
  - Melamina
  - Ácido cianúrico.

Quadro 11-10 Nefrotoxinas Comuns dos Animais Domésticos

Metais pesados

Mercúrio
Chumbo
Arsênico
Cádmio
Tálio

Agentes antifúngicos e antibacterianos

Aminoglicosídeos:
Gentamicina
Neomicina

Canamicina
Estreptomicina
Tobramicina

Tetraciclinas

Anfotericina B

Agentes promotores de crescimento

Monensina

Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais

Ácido acetilsalicílico

Fenilbutazona

Carprofeno

Flunixina meglumina

Ibuprofeno

Naproxeno

Micotoxinas

Ocratoxina A

Citrinina

Plantas

Caruru *(Amaranthus retroflexus)*

Carvalhos (*Quercus* sp.)

Isotropis sp.

Árvore da madeira amarela *(Terminalia oblongata)*

Oxalatos

Etilenoglicol *(anticongelante)*

Halogeton *(Halogeton glomeratus)*

Greasewood *(Sarcobatus vermiculatus)*

Ruibarbo *(Rheum rhaponticum)*

Sorrel, dock (*Rumex* sp.)

Vitamina D

Suplementos de vitamina D

Raticidas contendo calciferol

Cestrum diurnum

Solanum sp.

Trisetum sp.

Compostos antineoplásicos

Cisplatina

Essas nefrotoxinas são abordadas em detalhes na próxima seção.

Pigmentos Nefrotóxicos

Nefrose hemoglobinúrica

Uma série de eventos que resulta em necrose tubular isquêmica frequentemente ocorre em rins hipoperfundidos, complicados por hemoglobinúria. A hemoglobinemia resulta em hemoglobinúria quando o limiar renal de reabsorção é excedido. Hemoglobinúria pode ocorrer no seguinte:

- Toxicidade crônica por cobre em ovino
- Leptospirose ou babesiose bovina
- Intoxicação de equinos por bordo vermelho (*acer rubrum/red maple*).
- Babesiose ou anemia hemolítica autoimune em cães.

Nestas doenças, as concentrações séricas de hemoglobina estão aumentadas. A hemoglobina passa pelo filtrado glomerular, produzindo concentrações intraluminares extremamente aumentadas o que causa nefrose hemoglobinúrica. A hemoglobina se liga à haptoglobina para o transporte, mas a última é grande demais para passar através dos glomérulos. A hemoglobina não é excretada na urina até que o suprimento da molécula transportadora seja consumido e a hemoglobina seja encontrada livre no plasma. A hemoglobina não é essencialmente nefrotóxica e infusões intravenosas de hemoglobina em animais sadios não produzem lesões reconhecíveis. Entretanto, altas concentrações de hemoglobina ou mioglobina no filtrado glomerular podem aumentar a necrose tubular que ocorre como resultado da

isquemia renal; por exemplo, na toxicidade crônica por cobre em ovinos, a isquemia renal é secundária ao choque hipovolêmico ou anemia grave. Hemoglobinúria pode ter um efeito aditivo deletério sobre o epitélio tubular que já está sofrendo necrose isquêmica.

Na necrópsia, o córtex renal dos animais com hemoglobinúria severa está difusamente corado, em vermelho-marrom a azul-escuro, apresenta cilindros intratubulares de hemoglobina (Fig. 11-46, *A)*. Esses cilindros de hemoglobina se apresentam como pontilhados vermelhos enegrecidos na superfície capsular e continuam no córtex como estrias orientadas radialmente, de coloração vermelho-escura. A medula é difusamente vermelho-escura ou apresenta manchas e estrias avermelhadas. Classicamente, os rins de ovinos com intoxicação crônica por cobre são de coloração azul-escura, de forma difusa, uniforme e intensa e descritos como "azul bala metálica". Microscopicamente, a degeneração epitelial dos túbulos proximais e a necrose são intensas e os lúmens tubulares são preenchidos por abundante material granular refringente vermelho-alaranjado, de aparência característica do composto heme (Fig. 11-46, *B)*.

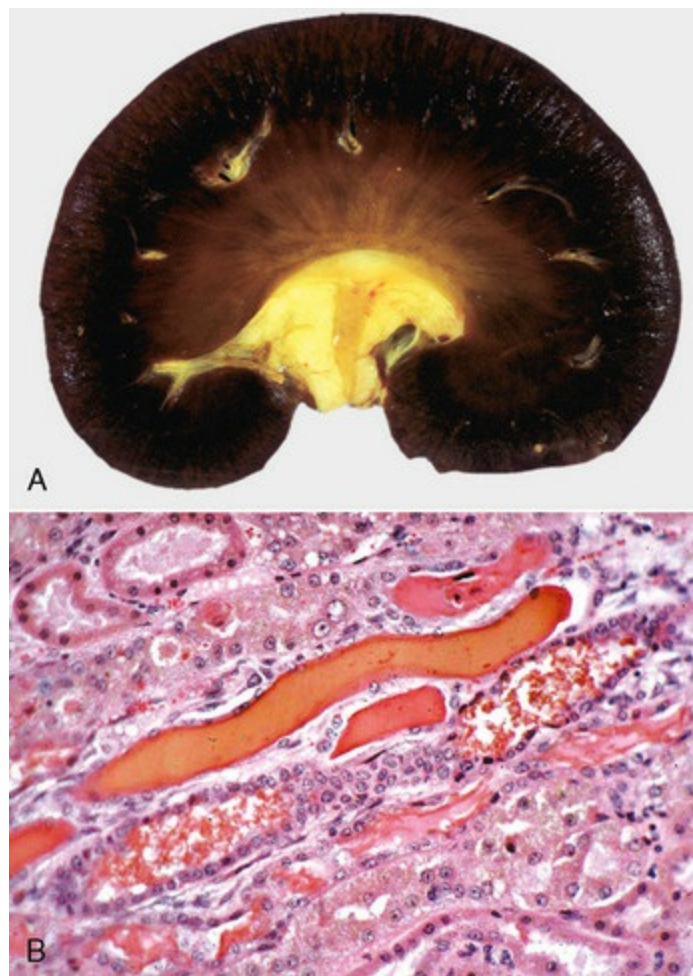



Fig. 11-46 Nefrose hemoglobinúrica, rim.

A, Cão. Intensa coloração de hemoglobina no córtex e medula, secundária à hemoglobinemia em decorrência de crise hemolítica intravascular aguda. Observe a coloração amarelada (icterícia) da gordura pélvica e da íntima, em corte transversal da artéria arqueada na junção corticomedular. **B,** Ovino. Vários túbulos distais contêm cilindros hialinos e de hemoglobina finamente granular que ocorreu após hemólise intravascular (hemoglobinemia) resultante da toxicose cúprica crônica. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University. **B,** cortesia de Dr. A.R. Doster, University of Nebraska, e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Nefrose mioglobinúrica

Mioglobinúria resulta de necrose muscular aguda e extensa e ocorre no seguinte:

- Azoturia ("doença da manhã de segunda-feira") de cavalos (consulte a seção sobre Distúrbios de Cavalos)
- Miopatia da captura dos animais exóticos ou silvestres
- Grave trauma direto ao músculo (p. ex., acidente de trânsito).

Uma série de eventos que resulta em necrose tubular isquêmica frequentemente

ocorre em rins hipoperfundidos, complicados por mioglobinúria. Nestas doenças, as concentrações séricas de mioglobina estão aumentadas, uma vez que estes produtos passam para o filtrado glomerular, produzindo grande aumento da concentração intraluminal que causa nefrose mioglobinúrica. Mioglobina não usa uma proteína transportadora para transporte e, porque é uma molécula pequena, com mais liberdade passa pelo glomérulo e é excretada na urina. A mioglobina não é essencialmente nefrotóxica por si só e infusões intravenosas em animais sadios não produzem lesões reconhecíveis. Entretanto, altas concentrações de mioglobina no filtrado glomerular podem aumentar a necrose tubular que ocorre como resultado da isquemia renal; por exemplo, em rabdomiólise em cavalos, a isquemia renal é secundária ao choque hipovolêmico ou anemia grave. A mioglobinúria pode ter um efeito aditivo deletério sobre o epitélio tubular que já está sofrendo necrose isquêmica.

Na necrópsia, os córtices renais dos animais com mioglobinúria severa estão difusamente corados em vermelho-marrom a azul-escuro e apresentam cilindros intratubulares de mioglobina (Fig. 11-47).

Fig. 11-47 Nefrose mioglobinúrica, rim, cavalo.

A, Coloração difusa de mioglobina no córtex e na medula (vermelho-marrom) é secundária à mioglobinemia por intensa rabdomiólise. **B,** Cilindros de mioglobina estão presentes nos túbulos distais dilatados, que estão cobertos por células epiteliais achatadas. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B,** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Nefrose Colêmica

Um aumento das concentrações séricas de bilirrubina, como ocorre nos cordeiros jovens, bezerros e potros que possuem um mecanismo ainda imaturo de conjugação hepática, pode também estar associado a edema celular tubular proximal, degeneração e pigmentação marrom-esverdeada das células epiteliais tubulares proximais. O termo *nefrose colêmica* foi aplicado a essa lesão; entretanto, seu significado é duvidoso. A necrose tubular aguda, quando vista associada a bilirrubinúria intensa, a assim chamada síndrome hepatorrenal, provavelmente não é

resultante de retenção de ácidos biliares ou de bilirrubina per si, mas está relacionada com isquemia de causa pré-renal, como a constrição dos vasos renais relacionados com o choque ou a liberação de catecolamina.

Metais Pesados

A necrose tubular nefrotóxica é causada por diversas classes de compostos sintéticos ou de ocorrência natural. Arsênico inorgânico e certos metais pesados, incluindo mercúrio inorgânico, chumbo, cádmio e tálio são nefrotoxinas. As fontes comuns de exposição oral de metais pesados incluem herbicidas (arsênico), pinturas antigas (chumbo), baterias (chumbo), componentes de automóveis (chumbo), destilados impuros de petróleo e outros contaminantes ambientais. A necrose tubular aguda por mercúrio é causada pelo seguinte:

- Lesão das membranas das células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais.
- Lesão mitocondrial produzida por essas toxinas; a lesão geralmente é relacionada com a interação desses metais com o grupo sulfidrílico das proteínas.

Na intoxicação por mercúrio, os íons mercúrio penetram nas células dos túbulos proximais pelo bordo luminal, porque os íons estão presentes no filtrado glomerular, e pelo bordo peritubular, onde os íons mercúrio se difundem do capilar sanguíneo, atravessam o interstício e a membrana basal tubular e entram no epitélio tubular. Os íons mercúrio tornam-se concentrados no retículo endoplásmico rugoso e causam alterações tubulares precoces que incluem a perda do bordo em escova e a dispersão dos ribossomos. Essas alterações são seguidas por edema mitocondrial e morte celular. Recentemente, o cádmio foi relatado como responsável por causar a morte celular nos túbulos contorcidos proximais por apoptose.

O metal específico envolvido na lesão tubular tóxica não pode ser identificado apenas pelas lesões renais. A exceção é a toxicidade por chumbo, na qual as células endoteliais e epiteliais dos glomérulos e túbulos proximais afetados, respectivamente, muitas vezes apresentam inclusões intranucleares que se coram em ácido (coloração de Acid-Fast), compostas por complexos formados por proteína e chumbo (Fig. 11-48).

Fig. 11-48 Nefrose, intoxicação por chumbo, rim, córtex, rato.
Corpúsculos de inclusão intranucleares acidófilos *(seta)* presentes no epitélio do túbulo contorcido proximal são diagnósticos de intoxicação por chumbo. Coloração de Acid-Fast com contracoloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary medicine, Cornell University.)

Agentes Farmacêuticos

Estes agentes farmacêuticos são nefrotóxicos e causam necrose tubular aguda quando administrados em doses excessivas ou muito frequentes. A cisplatina, um agente quimioterápico anticâncer contendo platina, causa necrose tubular por:

- Danos diretos ao túbulo epitelial.
- Redução do fluxo renal via vasoconstrição mediada por mecanismo renina-angiotensina.

A oxitetraciclina ocasionalmente é nefrotóxica em bovinos e cães. O mecanismo de lesão tubular não foi determinado, mas sabe-se que altas concentrações de antibióticos de tetraciclina são necessárias e podem inibir a síntese proteica nas células epiteliais tubulares.

Anfotericina B, um antibiótico antifúngico polieno, é nefrotóxica por vasoconstrição e/ou pela ruptura direta da membrana celular; essa lesão da membrana interfere na interação normal lipídio-colesterol e causa perda de íon potássio, acúmulo intracelular de íon hidrogênio, edema celular agudo e necrose dos túbulos proximais e distais. Essas alterações renais não são confinadas aos casos de

uma superdosagem do fármaco, mas podem ocorrer em animais que recebem a dose terapêutica recomendada.

A necrose tubular induzida por sulfonamida, uma entidade comum em anos passados, ocorre com menos frequência na atualidade porque as sulfonamidas usadas atualmente possuem uma solubilidade maior do que aquelas usadas no passado. As sulfonamidas produzem necrose celular do epitélio tubular mais facilmente nos animais desidratados. Os cristais se formam nos túbulos e a necrose do epitélio tubular renal é causada pela toxicidade direta e por dano mecânico. Depósitos cristalinos granulares finos e amarelados podem ser vistos macroscopicamente nos túbulos na região medular dos animais acometidos, mas os depósitos cristalinos são dissolvidos durante a fixação em fixadores aquosos, como formalina neutra tamponada a 10%.

A monensina é um antibiótico ionóforo usado como um aditivo de alimento para controlar a coccidiose e estimular o ganho de peso na avicultura e nos bovinos. Os equinos são particularmente suscetíveis à toxicose com monensina. Embora a necrose do músculo estriado seja a lesão principal, a degeneração tubular renal ou a necrose ocorrem simultaneamente.

Fármacos Anti-inflamatórios não Esteroidais

A ingestão de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como a fenilbutazona, ácido acetilsalicílico, carprofeno, flunixino meglumina, ibuprofeno e naproxeno, foi associada à insuficiência renal aguda em pequenos animais, especialmente cães. O mecanismo da insuficiência renal aguda está relacionado com a diminuição da síntese de prostaglandinas renais, causada pelos AINEs. Como as prostaglandinas são responsáveis pela manutenção do fluxo sanguíneo renal normal, a administração de AINEs resulta em constrição arteriolar aferente, o que diminui a perfusão e resulta na degeneração tubular aguda, necrose papilar medular e insuficiência renal aguda. A incidência, em geral, da insuficiência renal induzida por AINEs em pequenos animais é baixa e observada mais comumente em animais que ingerem excessiva quantidade do fármaco ou apresentam um distúrbio concomitante,

como desidratação, insuficiência cardíaca congestiva ou doença renal crônica.

Toxinas Fúngicas

As nefrotoxinas de ocorrência natural podem se originar das plantas (ocratoxinas e citrininas, mamonas) ou de organismos fúngicos (micotoxinas produzidas por *Aspergillus* sp. e *Penicillium* sp.). A ocratoxina A é nefrotóxica para os animais monogástricos, particularmente suínos, nos quais as lesões são a degeneração e necrose tubular. Além disso, a ingestão por longo prazo resulta em fibrose renal difusa presumivelmente como resultado de dano contínuo para as células epiteliais dos túbulos e, portanto, não dando tempo para regeneração.

Toxinas de Plantas

Diversas espécies de quenopódio, particularmente *Amaranthus retroflexus*, podem ser responsáveis por necrose tubular aguda e edema perirrenal em suínos e bovinos. O princípio tóxico não foi identificado. A necrose tubular induzida por oxalatos também ocorre em ovinos e bovinos após ingestão de quantidades tóxicas de oxalatos que se acumulam em plantas de vários gêneros como *Halogeton, Sarcobatus, Rheum* e *Rumex*. Após a absorção desses oxalatos no intestino, o oxalato de cálcio se precipita no lúmen ou nas paredes dos vasos ou nos túbulos renais, onde causam obstrução e necrose celular epitelial. A morbidade na intoxicação por oxalato ocorre não somente por causa da doença renal, mas também por causa da disfunção neuromuscular, o resultado de hipocalcemia produzido pela quelação de cálcio sérico por oxalatos. Recentemente, uma nefrose induzida por oxalato foi descrita em cães Spaniels tibetanos com hiperoxalúria hereditária. A nefrose crônica por oxalato em gatos Ragdoll de herança e etiologia desconhecidas também é relatada.

Taninos

Consulte a seção sobre Distúrbios do Gado para uma discussão de taninos como nefrotoxina.

Produtos Químicos

Anticongelante

Consulte a seção sobre Distúrbios de Cães para uma discussão do anticongelante como nefrotoxina.

Vitaminas e Minerais

Vitamina D

A vitamina D oferecida em múltiplas e excessivas doses (intoxicação por vitamina D [nefropatia por vitamina D]) ou por ingestão acidental de raticidas contendo calciferol pode causar nefrose em cães e gatos. Na pecuária, a ingestão crônica de plantas como *Cestrum diurnum*, na parte sul dos Estados Unidos, ou *Solanum sp.* ou *Trisetum* sp., em outros países, cada um das quais contém uma substância química com atividade biológica como a vitamina D, também pode causar nefrose. A ingestão de excessiva quantidade de vitamina D pode induzir a hipercalcemia. A hipercalcemia resulta na formação diminuída de cAMP, o que compromete a reabsorção de sódio e interfere nos receptores de ADH. Além disso, se a hipercalcemia persiste, mineralização progressiva das membranas basais tubulares ocorre (Fig. 11-31). O desenvolvimento de lesões depende da magnitude do tempo entre a exposição ao raticida e a morte ou a duração da exposição contínua à vitamina D. Nos casos agudos, os rins apresentam uma superfície capsular lisa. Microscopicamente, o epitélio tubular é necrótico e atrófico, com poucos depósitos calcificados nos túbulos distribuídos randomicamente por todo o córtex. Nos casos mais crônicos, a superfície dos rins apresenta-se finamente granular, como resultado da fibrose. Depósitos esbranquiçados, semelhantes a giz, podem ser vistos no córtex. Fibrose intersticial, dilatação tubular, atrofia glomerular e calcificações extensas das membranas basais tubulares são vistas microscopicamente.

Calcificação intersticial (nefropatia hipercalcêmica)

Hipercalcemia a partir de uma variedade de causas resulta em inativação de adenil ciclase, diminuição da AMP, de forma que o transporte de sódio é prejudicado no ramo ascendente da alça de Henle, túbulo distal e ductos coletores. Hipercalcemia

interfere nos receptores de ADH em ductos coletores, resultando em diabetes insípido renal. Mineralização da membrana basal e epitélio inicialmente na zona externa da medula e, em seguida, envolvendo interstício, vasos e glomérulos é observada quando a hipercalcemia persiste. A principal causa de hipercalcemia em cães e gatos é a hipercalcemia de malignidade, uma síndrome paraneoplásica. Peptídeo relacionado com o PTH (PTHrp), um peptídeo que se assemelha ao PTH, resulta na reabsorção óssea. Ele é produzido mais comumente em linfossarcoma ou carcinomas das glândulas apócrinas do saco anal. Além disso, o excesso de vitamina D a partir de raticidas ou excesso de fontes alimentares (plantas tóxicas) pode resultar em uma síndrome similar. Causas menos comuns de hipercalcemia incluem hiperparatireoidismo primário e hiperparatireoidismo renal secundário.

Toxinas Bacterianas

As toxinas bacterianas, como a exotoxina épsilon, produzida após proliferação entérica notável de *Clostridium perfringens* tipo D em pequenos ruminantes, podem resultar em lesões renais, bilaterais, macroscopicamente reconhecíveis, denominadas *"rim pulposo"* (Fig. 11-49, *A)*. O aspecto pastoso do rim é resultado de degeneração e/ou necrose epitelial tubular aguda, edema e hemorragia intersticiais (Fig. 11-49, *B)*. A toxina épsilon se liga aos receptores no epitélio tubular renal distal causando essa degeneração. Autólise pode produzir mudanças semelhantes, e esse achado deve ser interpretado com cautela, especialmente com um longo intervalo de tempo de necrópsia.

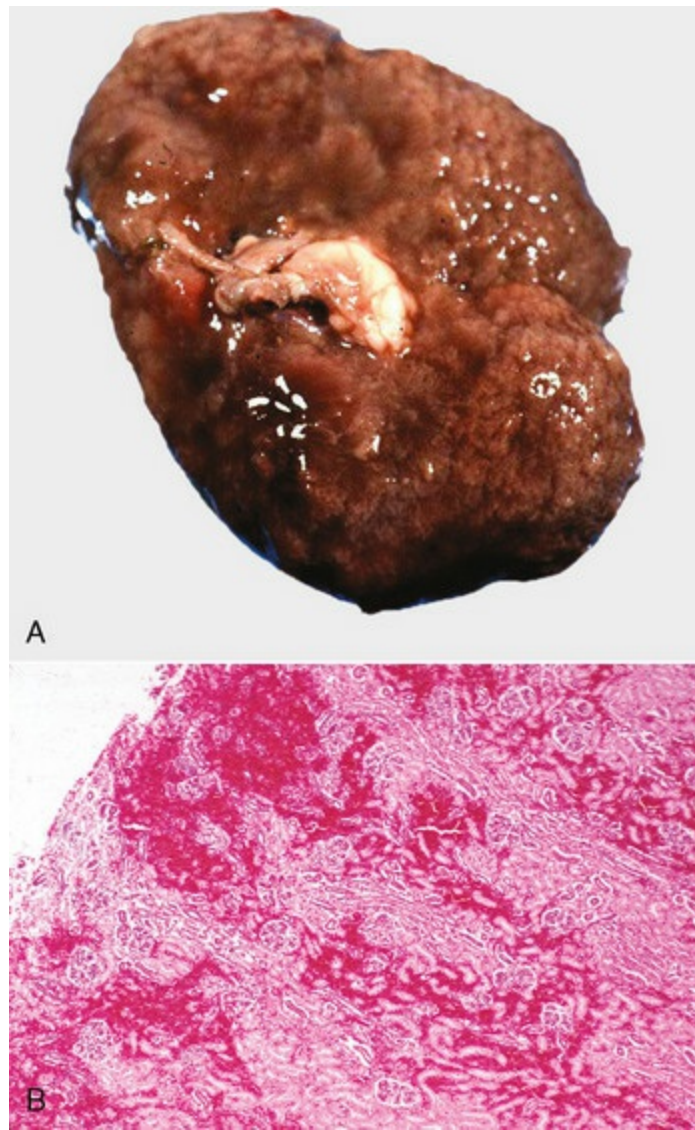



Fig. 11-49 Doença do rim pastoso, *Clostridium perfringens toxina* tipo D, rim, cordeiro.

A, A endotoxina épsilon decorrente de um excessivo crescimento entérico de *Clostridium perfringens* tipo D causa rins pálidos, moles e edemaciados, frequentemente com hemorragia, denominados *"rins pastosos"*. **B,** A natureza macia e pastosa do rim é o resultado de degeneração aguda das células epiteliais tubulares e/ou necrose, edema intersticial e hemorragia. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. J.M. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Contaminantes de Alimentos para Animais de Estimação

Consulte a seção sobre Distúrbios de Cães para uma discussão sobre contaminantes de alimentos para animais de estimação.

Doenças da Pelve Renal

Hidronefrose

A hidronefrose se refere à dilatação da pelve renal por causa da obstrução do fluxo

urinário e é principalmente causada por aumento lento ou intermitente da pressão pélvica. Aumento abrupto na pressão, como o que ocorre associado a uma inadvertida ligação cirúrgica de um ureter, mais comumente resulta em declínio da taxa de filtração no rim afetado e menor propensão ao desenvolvimento de hidronefrose.

A obstrução que leva à hidronefrose pode ocasionalmente ser causada por má formação congênita do ureter, junção vesicoureteral ou uretra ou rins mal posicionados congenitamente com o dobramento secundário do ureter. As causas mais comuns da hidronefrose são as seguintes:

- Obstrução ureteral e uretral em decorrência de cálculos do trato urinário (consulte a seção Trato Urinário Inferior)
- Inflamação crônica
- Neoplasia ureteral e uretral
- Desordens de função neurogênica

A hidronefrose ocorre em todos os animais domésticos. Dependendo da localização da obstrução, a hidronefrose pode ser unilateral (ureteral) ou bilateral (ambos os ureteres, trígono vesical ou uretra). A hidronefrose unilateral é causada pela obstrução dos ureteres em qualquer ponto por todo o seu comprimento ou na sua entrada na vesícula urinária. A hidronefrose bilateral pode ser causada pela obstrução uretral, obstrução ureteral bilateral ou lesões da vesícula urinária extensas centradas no trígono. Quando a hidronefrose é unilateral, o aumento pélvico do rim pode se tornar extenso, cístico, antes que a lesão seja reconhecida clinicamente. Se o processo obstrutivo causar bloqueio parcial ou intermitente, a hidronefrose bilateral pode se tornar notável por causa da produção contínua da urina e do acúmulo de urina na pelve em expansão. Quando a obstrução é completa e bilateral, a morte ocorre como resultado da uremia, antes que o aumento pélvico se torne evidente.

Quando o aumento na pressão pélvica é substancial e mantido, ocorre o seguinte:

- Aumento da pressão intratubular, resultando na dilatação microscópica dos

túbulos renais.

- Os glomérulos permanecem funcionais e, ainda que com obstrução completa, a filtração glomerular não se interrompe completamente e logo ultrapassa a capacidade de reabsorção tubular.
- Muito do filtrado glomerular se difunde para o interstício, onde ele é inicialmente removido via vasos linfáticos e veias.
- À medida que a pressão intrapélvica aumenta, os vasos intersticiais sofrem colapso e o fluxo sanguíneo renal é reduzido, resultando em hipóxia, atrofia tubular e, se o aumento da pressão persistir, ocorre fibrose intersticial.
- Os glomérulos têm um aspecto morfológico relativamente normal por um período prolongado de tempo, mas eventualmente se tornam atróficos e escleróticos.

Alterações precoces da hidronefrose incluem a dilatação da pelve e dos cálices e achatamento das cristas renais e papilas (Fig. 11-50). Quando a dilatação pélvica for progressiva, a silhueta renal torna-se maior e mais arredondada do que o normal, e o córtex e a medula, progressivamente afinados (Fig. 11-51). A obstrução vascular intersticial causada pela compressão produz uma fronte expandida da medula e posteriormente isquemia cortical e necrose. A contínua dilatação pélvica causa perda dos túbulos por degeneração e atrofia, seguida pela condensação do tecido conjuntivo intersticial e fibrose do parênquima renal. Em sua forma mais avançada, o rim hidronefrótico é um saco de parede fina (2 a 3 mm de espessura) preenchido por fluido. Esse saco é recoberto por um epitélio transicional achatado que é poupado durante o desenvolvimento da lesão. Ocasionalmente, o rim severamente hidronefrótico torna-se contaminado por bactérias, e o saco de parede fina fica preenchido com pus, em vez de urina. Essa lesão referida como *pionefrose* provavelmente resulta da infecção por bactérias hematógenas que se alojam no rim hidronefrótico.

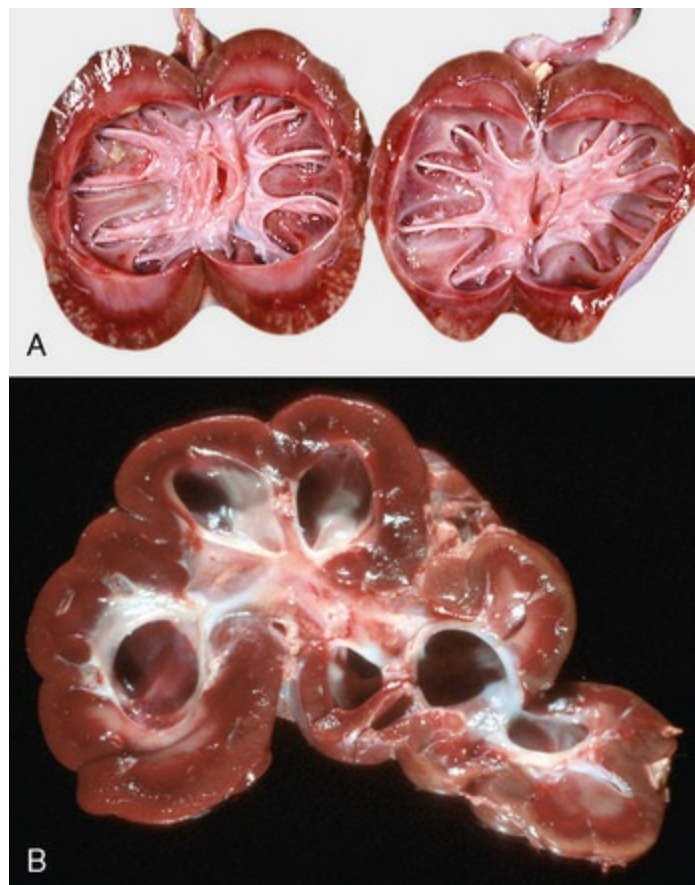



Fig. 11-50 Hidronefrose, rim, corte dorsal.

A, ovino. A pelve de cada rim está acentuadamente dilatada. **B,** Bovino. Os rins bovinos são lobulados e cada lóbulo tem sua própria papila rodeada por um cálice, uma extensão da pelve. Assim, no início da hidronefrose, cada um dos cálices está distendido e esses cálices distendidos não devem ser confundidos com os cistos de um rim cístico ou policístico.

*(**A,** cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Fig. 11-51 Hidronefrose crônica, rim, corte dorsal, gato.

A hidronefrose avançada caracteriza-se pela perda do tecido medular e atrofia ou ainda perda do córtex inteiro em resposta à elevada pressão do fluido sobre a pelve. Observe que este caso era tão grave que permaneceu somente a cápsula renal, com conteúdo de fluido amarelo-claro.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Pielonefrite

Infecção bacteriana da pelve com extensão nos túbulos renais e inflamação concomitante intersticial é referida como *pielonefrite*. Por causa das diferenças na patogênese, distribuição da lesão e aparência microscópica, a pielonefrite é considerada uma forma de nefrite tubulointersticial.

Embora a pielite se refira à inflamação da pelve renal, a pielonefrite é a inflamação de ambos, pelve renal e parênquima renal, e é um exemplo excelente de doença tubulointersticial supurativa. A doença geralmente origina-se como uma extensão da infecção bacteriana acometendo o trato urinário inferior, que ascende dos ureteres aos rins e estabelece uma infecção na pelve e na medula interna (Fig. 11-52) Ocasionalmente, a pielonefrite pode resultar de infecções bacterianas descendentes, nas quais a infecção bacteriana dos rins ocorre por via hematógena (isto é, nefrite embólica). Em patologia humana, o termo *pielonefrite* é usado para incluir ambas as infecções ascendentes e descendentes. As infecções ascendentes, entretanto, são de longe a causa mais comum de pielonefrite em animais.

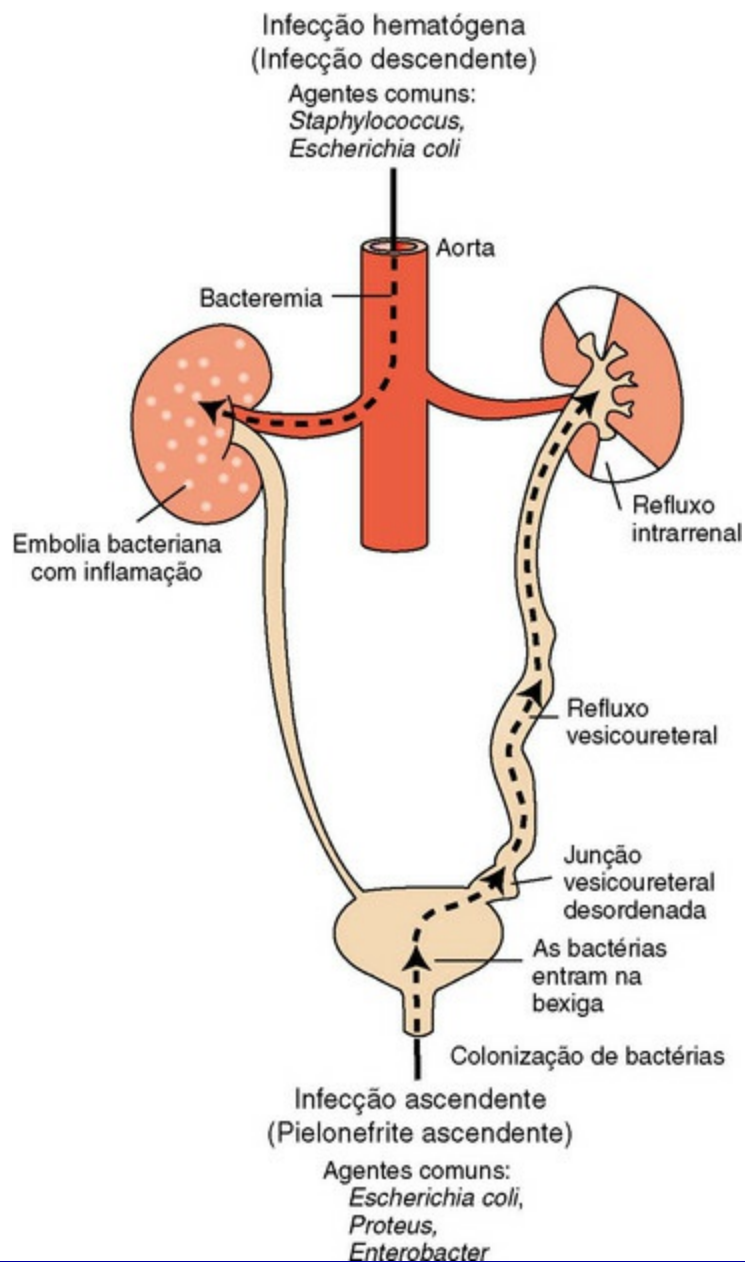



Fig. 11-52 Diagrama esquemático das vias de infecção renal.

Infecção hematógena resulta da bacteremia. Mais comum é a infecção ascendente, que resulta de uma combinação de infecção da bexiga urinária, refluxo vesicoureteral e refluxo intrarrenal.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2010, Saunders.)

A patogenia da pielonefrite ascendente depende do refluxo anormal de urina contaminada com bactérias do trato urinário inferior para a pelve renal e ductos coletores (refluxo vesicoureteral). Normalmente, o refluxo vesicoureteral é pouco frequente durante a micção. O refluxo vesicoureteral ocorre mais facilmente quando a pressão aumenta na bexiga urinária como, por exemplo, por obstrução uretral. Mais recentemente, esse mecanismo tem sido postulado para a fase final da pielonefrite com displasia leve vista em cães Boxer jovens na Noruega. A infecção

bacteriana do trato urinário inferior pode aumentar o refluxo vesicoureteral por diversos outros mecanismos:

- Quando a parede da bexiga está inflamada (cistite), a competência normal da válvula vesicoureteral pode ficar comprometida, fornecendo uma grande oportunidade para ocorrer o refluxo urinário.
- Endotoxina, liberada das bactérias gram-negativas que infectam o ureter e a bexiga, pode inibir o peristaltismo ureteral normal, aumentando o refluxo.

O trato urinário é dotado de inúmeros aspectos protetores locais para auxiliar a prevenir a colonização bacteriana e que incluem os seguintes:

- Mucoproteínas na superfície urotelial da mucosa, que impede a adesão bacteriana
- Descamação das células uroteliais superficiais para minimizar a colonização da superfície
- Metaplasia das células caliciformes
- Fagocitose por células uroteliais da mucosa superficial.

As bactérias que colonizam a pelve podem facilmente infectar a medula interna. A medula é altamente suscetível à infecção bacteriana por causa de:

- Pobre suprimento sanguíneo
- Alta osmolalidade intersticial e/ou osmolalidade que inibe a função neutrofílica
- Sua grande concentração de amônia que inibe a ativação do sistema complemento.

Assim as bactérias podem infectar e ascender os ductos coletores, causar necrose epitelial tubular e hemorragia e incitar uma evidente resposta inflamatória. A infecção bacteriana pode progressivamente ascender no interior dos túbulos e interstício, até que as lesões inflamatórias se estendam da pelve para a cápsula. A pielonefrite crônica pode resultar de uma infecção superimposta em condições que resultam em doença obstrutiva recorrente ou refluxo (nefropatia por refluxo). As infecções recorrentes levam a surtos recidivantes de inflamação, que resultam na formação de cicatrizes.

Como a pielonefrite, na maioria dos casos, é consequência de infecções ascendentes e por serem as fêmeas mais suscetíveis às infecções urinárias do trato inferior, a pielonefrite ocorre mais frequentemente em fêmeas. *Escherichia coli,* especialmente as cepas uropatogênicas que produzem fatores de virulência como α-hemolisina, adesinas e fimbria P, é uma das causas mais comuns de doença do trato urinário inferior e pielonefrite. *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp. e *Pseudomonas aeruginosa* também são causas comuns de infecção do trato urinário inferior e pielonefrite em todas as espécies. *Corynebacterium renale*, *Arcanobacterium pyogenes* e *Eubacterium (Corynebacterium) suis* são especificamente patogênicos para o trato urinário inferior de bovinos e suínos, respectivamente, e são causas comuns de pielonefrite. Cateterização recente ou múltipla pode ser um fator predisponente.

O diagnóstico macroscópico da pielonefrite é obtido pelo reconhecimento da existência de inflamação pélvica, que se estende ao parênquima renal (Fig. 11-53, *A*). A pielonefrite pode ser unilateral, mas em geral é bilateral e mais grave nos polos renais. As membranas mucosas pélvicas e ureterais podem estar agudamente inflamadas, espessadas, avermelhadas, rugosas ou granulares e cobertas com um fino exsudato. A pelve e os ureteres podem estar significativamente dilatados e apresentar um exsudato purulento na luz (Fig. 11-53, *B*). A crista medular (papila) em geral está ulcerada e necrótica. O envolvimento renal é evidenciado pelas estrias irregulares, radialmente orientadas, avermelhadas ou acinzentadas envolvendo a medula e se estendendo em direção e, geralmente, alcançando a superfície renal. Ocasionalmente, a inflamação se estende pela superfície dos rins e produz extensa inflamação subcapsular e peritonite localizada.

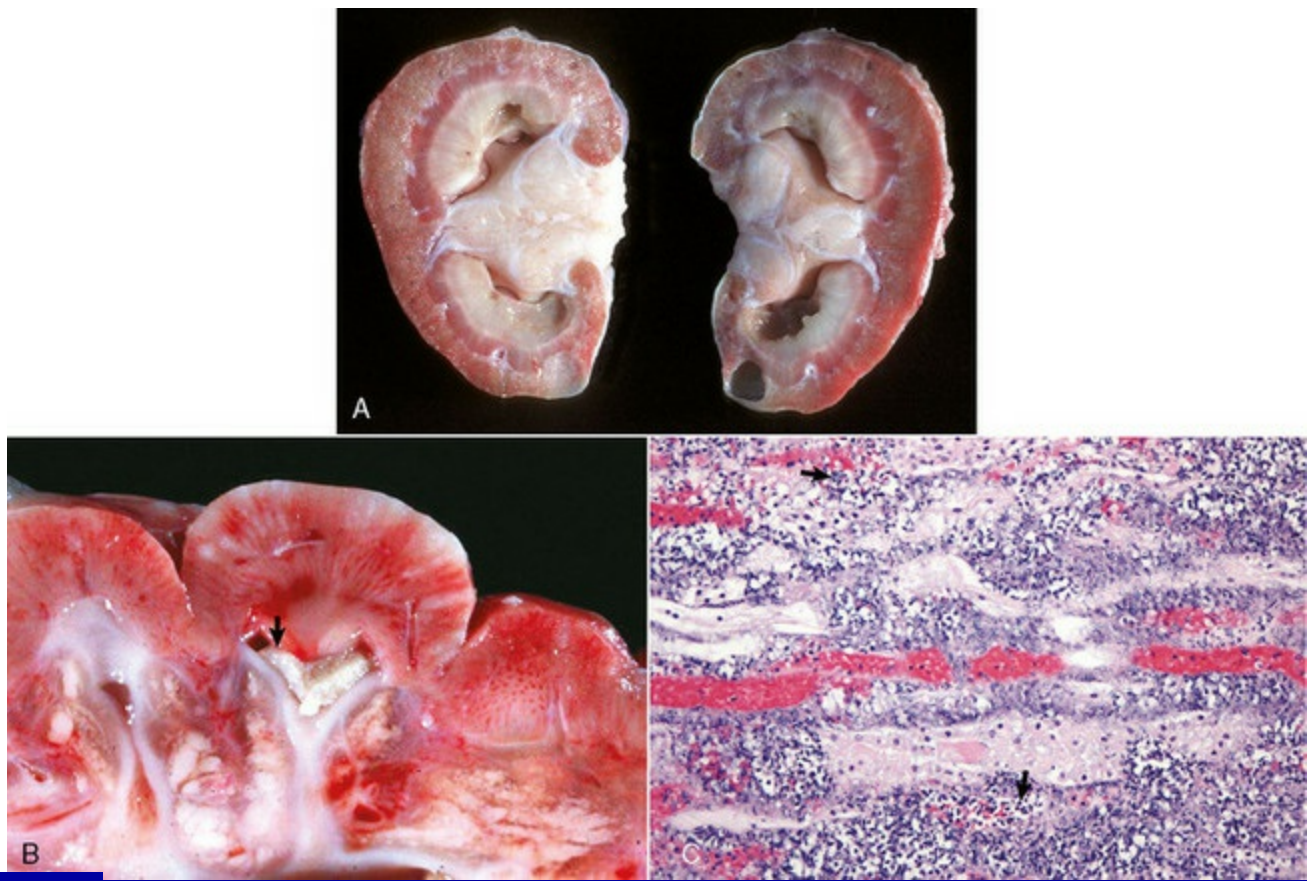



Fig. 11-53 Pielonefrite, rim.

A, Corte dorsal, cão. Extensa inflamação pélvica destruiu áreas *(cinza-branco)* da medula interna e estende-se focalmente em direção à medula externa. **B,** Corte dorsal, bovino. Os cálices renais no bovino contêm exsudato supurativo *(seta)*. **C,** Canino. Inflamação intratubular e intersticial estão presentes, com necrose tubular, caracterizada por infiltrados principalmente de neutrófilos *(setas)*. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B,** cortesia de Dr. B. Weeks, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C,** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Microscopicamente, as lesões agudas mais severas de pielonefrite habitualmente são encontradas na medula interna. O epitélio de transição está, em geral, focal ou difusamente necrótico e descamado. *Debris* necróticos, fibrina, neutrófilos e colônias bacterianas podem estar aderidos à superfície desnudada. Os túbulos medulares estão notavelmente dilatados e sua luz contém neutrófilos e colônias bacterianas. Focalmente o epitélio tubular é necrótico. Um intenso filtrado neutrofílico, presente no interstício renal, pode ser acompanhado por hemorragia e edema intersticial evidentes (Fig. 11-53, *C*). Se ocorrer obstrução do vaso reto, a necrose de coagulação da medula interna (necrose papilar) pode ser intensa. Lesões tubulares e intersticiais similares, embora menos severas, estendem-se radialmente para os túbulos corticais e

interstício. Quando as lesões se tornam subagudas, a gravidade do infiltrado neutrofílico diminui e linfócitos, plasmócitos e monócitos infiltram o interstício. As lesões crônicas apresentam fibrose intensa. Se a infecção bacteriana ativa persistir ou não for tratada, pode ser observado um intenso infiltrado de todos os tipos de células inflamatórias entremeado com necrose tubular e fibrose. Todos os estágios da progressão da doença podem ocorrer em um único rim.

As lesões renais de pielonefrite crônica, nas quais existe infecção bacteriana ativa, incluem a maioria dos elementos da inflamação aguda descrita previamente e extensa necrose da medula, fibrose multifocal na medula externa e córtex e variável quantidade de exsudato inflamatório pélvico. A pielonefrite crônica geralmente produz uma deformidade macroscopicamente visível do parênquima renal por causa da inflamação intersticial intensa e cicatrização (Fig. 11-54). A fibrose secundária à inflamação tubulointersticial da pielonefrite segue o padrão de doença aguda (com alvo no polo renal) e resulta em cicatriz irregularmente distribuída, que é vista como região profundamente deprimida na superfície da cápsula renal, e áreas lineares que se estendem tanto do córtex quanto da medula para a pelve. Tais lesões muitas vezes se assemelham a infartos polares crônicos.

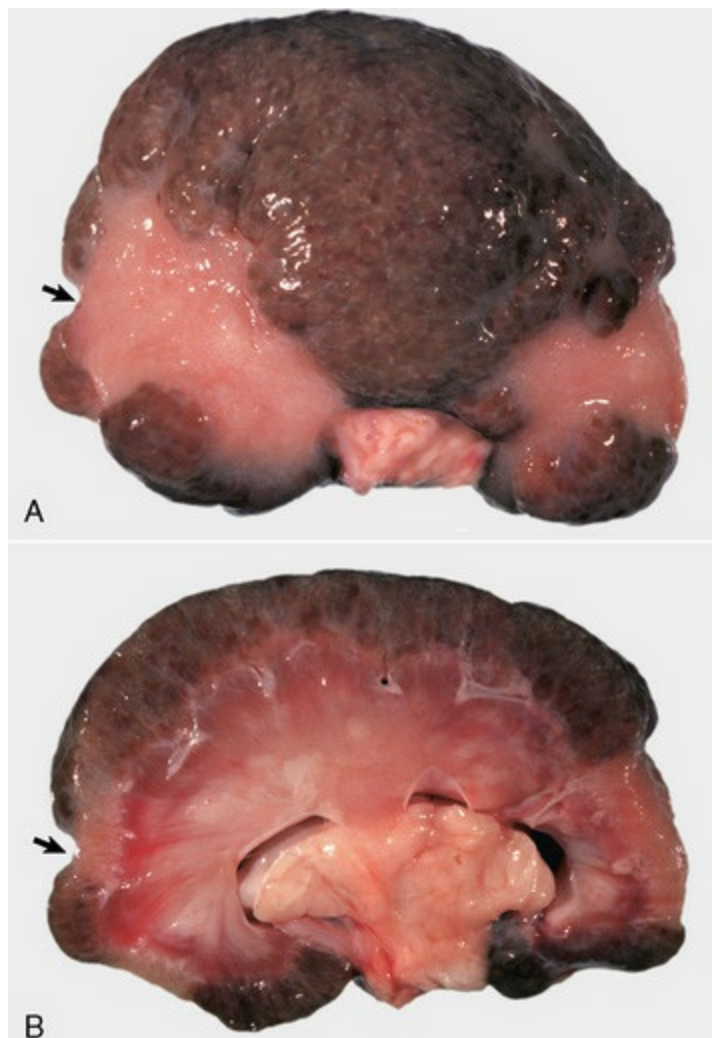



Fig. 11-54 Pielonefrite crônica, rim, cão.

A, Observe duas grandes cicatrizes nos polos visíveis como grandes endentações na superfície capsular *(seta)*. Os finos pontos acinzentados são regiões de infiltrado inflamatório crônico e fibrose. **B,** Corte dorsal. As cicatrizes corticais estão localizadas nos polos renais *(seta),* mas existe um padrão finamente granular de nódulos e fibrose no rim remanescente. Esse padrão polar de cicatrização sugere crise de pielonefrite prévia.

(Cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University.)

Necrose Papilar (Crista Medular)

A necrose da papila renal, ou sua contrapartida, a crista medular, é uma resposta da medula interna à isquemia. A necrose papilar pode ser uma lesão primária ou secundária. A necrose papilar ocorre como uma doença primária em animais tratados com fármacos analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e é análoga à nefropatia analgésica em seres humanos. A doença primária ocorre mais frequentemente em equinos tratados com fenilbutazona ou flunixina meglumina por períodos prolongados. Ela é de importância potencial em cães e gatos por causa da

ingestão acidental de, ou o tratamento com ibuprofeno, ácido acetilsalicílico ou acetoaminofen em doses excessivas. Os fármacos associados à necrose papilar são algumas vezes referidos como *papilotoxinas*. As células intersticiais medulares são os alvos primários das papilotoxinas. Essas células têm um papel fundamental na síntese de prostaglandinas, fatores anti-hipertensivos e glicosaminoglicano da matriz do interstício medular. A lesão das células intersticiais resulta na diminuição da síntese de prostaglandina, o que reduz o fluxo sanguíneo normal e causa isquemia, aumenta o transporte tubular e modifica a matriz intersticial; o efeito final é a alteração degenerativa nas células epiteliais tubulares na medula interna. Adicionalmente à inibição da síntese de prostaglandina, o acetoaminofen também causa uma lesão oxidativa diretamente ao epitélio tubular medular após ligação covalente às células, aumentando ainda mais a necrose das papilas renais.

A necrose papilar secundária resulta de:

Redução do fluxo sanguíneo na *vasa recta*:

- Lesões glomerulares que restringem o fluxo sanguíneo — amiloide, hialinização
- Compressão da *vasa recta* — na medula.
  - Fibrose intersticial — principalmente na medula externa secundária à isquemia (consulte discussão posterior)
  - Amiloidose medular renal intersticial (felinos)
  - Pielite — inflamação ascendente tubular e intersticial, edema e fibrose

Compressão da papila renal por:

- Aumento da pressão intrapélvica secundária a:
  - Cálculo pélvico
  - Obstrução do trato urinário inferior
  - Refluxo vesicoureteral.

A medula externa e as células da alça de Henle espessa ascendente, em particular, constituem-se a zona menos perfundida dos rins. Isto ocorre porque a medula tem pouca perfusão direta; ao contrário, a maioria do suprimento sanguíneo para a medula vem do córtex após passar pelos glomérulos e entrar pela *vasa recta*.

Por causa desse limitado fluxo sanguíneo, adicionalmente à alta demanda metabólica das células medulares, qualquer lesão ou processo mórbido que reduza ainda mais o fluxo medular pode causar necrose isquêmica (infarto) das papilas. Além disso, a alta demanda metabólica para o transporte celular e a manutenção de um gradiente iônico para aumentar a concentração urinária, tornam esta área particularmente vulnerável. Isso é mais evidente após lesão tubular isquêmica em que as células endoteliais e as tubulares epiteliais edemaciadas, em conjunto com neutrófilos aderidos nos pequenos vasos, alteram o balanço de oxigenação e a demanda de energia pelas células tubulares da medula externa. O fluxo sanguíneo medular é, por fim, balanceado pelas concentrações de vasodilatadores, como prostaglandinas, óxido nítrico e adenosina, e vasoconstritores, como endotelina e angiotensina II.

Tipicamente, as lesões agudas são áreas necróticas irregulares e descoloridas de medula interna, bem delineadas do tecido medular sobrevivente (Fig. 11-55). O tecido acometido, normalmente sofre necrose de coagulação, é amarelo-acinzentado, esverdeado ou de coloração rósea. Com o tempo, o tecido necrótico se solta, resultando em um fragmento de tecido solto, friável e sem cor na pelve. A medula interna remanescente em geral é atenuada e no corte transversal é estreitada. O córtex que a recobre pode estar um tanto quanto encolhido por causa da atrofia de alguns dos néfrons causada pelo bloqueio dos túbulos na medula afetada. Pequenas porções de tecido medular necrótico passam, sem maiores consequências, para o ureter. Entretanto, grandes porções podem obstruir o ureter, causando hidronefrose, ou formar um centro (nido) de precipitação de minerais, resultando na formação de cálculo ureteral ou pélvico. A necrose papilar em geral é um achado incidental durante a necrópsia e raramente conduz à progressiva lesão renal e insuficiência.

Fig. 11-55 Necrose papilar (crista medular), tratamento crônico com fármaco anti-inflamatório não esteroidal, rim, corte dorsal, equino.

Necrose aguda de coagulação da crista medular e medula interna *(área esverdeada [setas])*. Há também hemorragia da medula externa. O termo *necrose papilar* é usado para todos os animais, embora somente os suínos e bovinos possuam papila renal distinta. Em outros animais, elas se uniram para formar a crista medular.

(Cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University.)

Doenças do Interstício

Nefrite Granulomatosa

A nefrite granulomatosa é uma doença intersticial que geralmente acompanha doenças sistêmicas crônicas que são caracterizadas por múltiplos granulomas em vários órgãos. Nos animais domésticos, a nefrite granulomatosa foi associada a uma variedade de agentes infecciosos, incluindo vírus (coronavírus felino [consulte a seção de Distúrbios de Gatos], circovírus porcino), bactéria (micobactérias), fungo (*Aspergillus* sp.) e parasitas (*Toxocara* sp. e larvas/ovos de *Angiostrongylus vasorum*). Comum a eles, entretanto, é a formação de granulomas macroscopicamente visíveis, distribuídos ao acaso por todo o rim, mas especialmente no córtex.

A nefrite granulomatosa também é causada por uma variedade de agentes infecciosos indutores de granuloma, incluindo fungos como *Aspergillus* sp., *Phycomycetes* ou *Histoplasma capsulatum*; algas como *Prototheca* sp.; riquétsias como *Ehrlichia canis*; protozoários como *Encephalitozoon cuniculi*; e bactérias como *Mycobacterium bovis*. Focos granulomatosos, pequenos (2 a 5 mm), cinza-esbranquiçados ou nódulos maiores (até 10 cm no diâmetro) podem ser encontrados

distribuídos por todo o rim dos animais com nefrite granulomatosa. Esses focos são esbranquiçados a marrom-claros, secos e granulares, e podem ter no centro material caseoso calcificado. Microscopicamente, as lesões são caracterizadas por um centro focal necrótico rodeado por macrófagos epitelioides, diferentes minerais e células gigantes que contêm bactérias álcool-ácido resistentes.

Em bovinos, a nefrite granulomatosa é parte de uma doença granulomatosa multissistêmica causada por toxicose por ervilha (*Vicia villosa*) (consulte a seção sobre Distúrbios de Ruminantes). As lesões são caracterizadas por granulomas corticais multifocais a coalescentes (Fig. 11-56, *A*). Microscopicamente, os infiltrados de monócitos, linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e células gigantes multinucleadas são observados primariamente no interstício do córtex renal (Fig. 11-56, *B*).

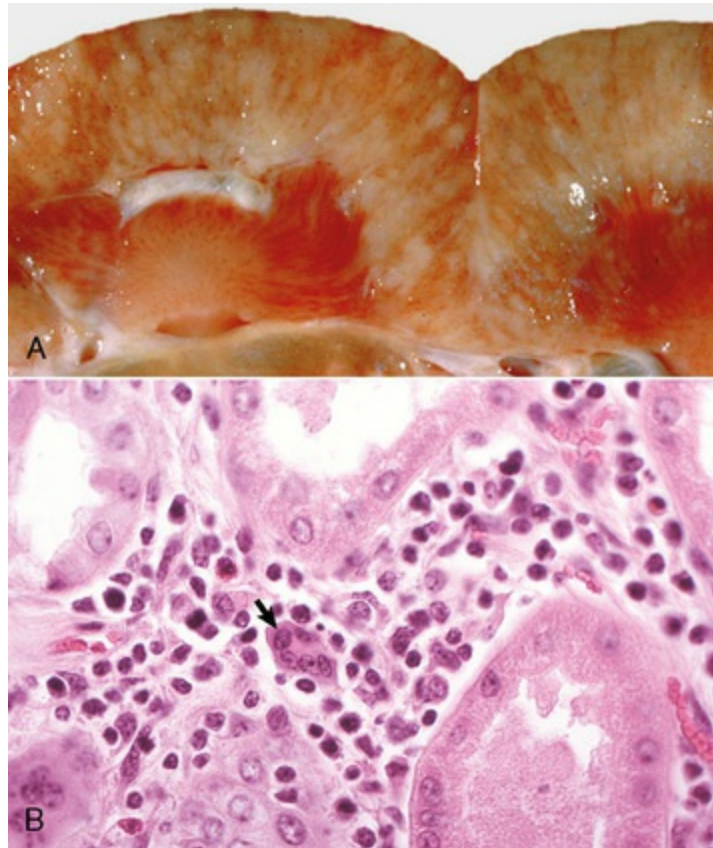



Fig. 11-56 Nefrite granulomatosa, toxicose por ervilhaca peluda, rim, bovino.

A, As estriações corticais estão obliteradas por focos granulomatosos coalescentes, associados à toxicose por ervilhaca. **B,** Córtex. Lesões associadas à toxicose por ervilhaca, caracterizadas por um infiltrado inflamatório intersticial misto (macrófagos, linfócitos e ocasionais células gigantes multinucleadas *[seta]*) com atrofia tubular renal. Ela é especificamente conhecida como uma intoxicação incomum por causa de sua capacidade em induzir inflamação granulomatosa em adição à necrose. O rim não é o órgão primário acometido. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University e Dr. J. Edwards, College of Veterinary*

Medicine, Texas A&M University. ***B,*** *cortesia de Dr. R. Panciera, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University.)*

Larvas migratórias de *Toxocara canis* podem induzir a formação de granulomas pequenos (2 a 3 mm), cinza-esbranquiçados, distribuídos ao acaso no córtex renal subcapsular de cães (Fig. 11-57, *A)*. Tais lesões provavelmente ocorrem em virtude da resposta imune mediada por células, às larvas e são compostas por agregados de macrófagos, linfócitos e eosinófilos, circundados por fibroblastos e tecido conjuntivo fibroso, dispostos concentricamente (Fig. 11-57, *B*). Em lesões recentemente adquiridas, as larvas de nematoides podem comumente ser vistas no centro dessas lesões (Fig. 11-57, *B*). Após a morte, as larvas se tornam fragmentadas e os *debris* são fagocitados e eliminados ou, menos comumente, retidos com uma resposta granulomatosa resultante. As lesões cicatrizam por fibrose, deixando um foco finamente escavado (contraído) na superfície capsular.

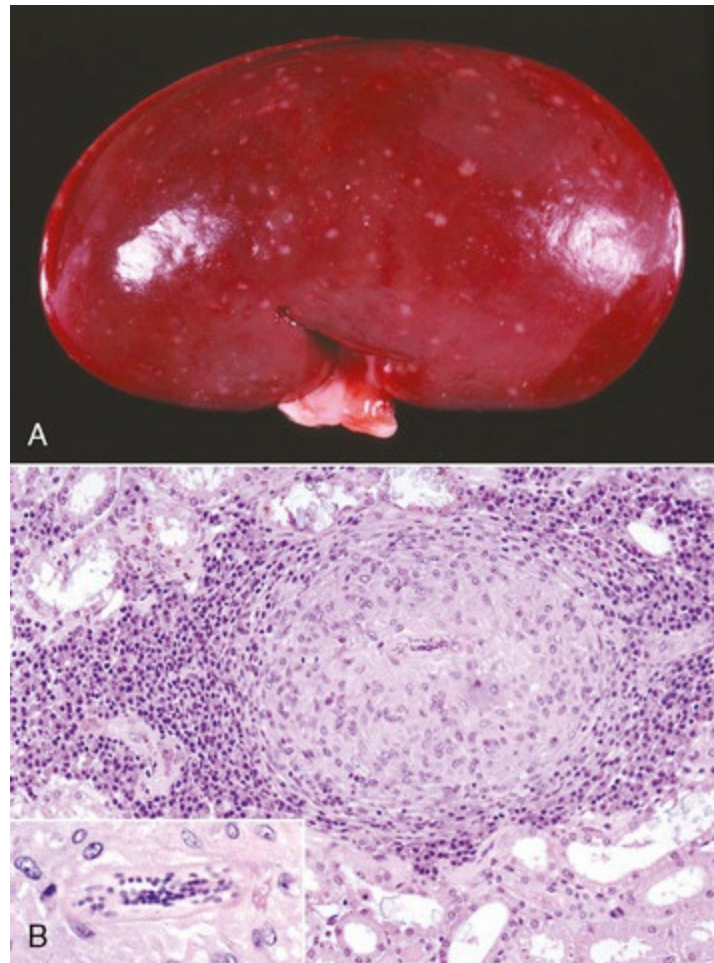



Fig. 11-57 Nefrite granulomatosa, rim, córtex, cão.

A, Múltiplos granulomas subcapsulares, corticais, castanhos, causados por larvas migratórias de

ascarídeos. **B,** Um granuloma maduro composto de larva do parasito localizado centralmente e cercado por macrófagos epitelioides e tecido conjuntivo fibroso arranjado concentricamente e células inflamatórias. Coloração H&E. *No detalhe,* Larva de áscaris.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Xantogranulomas

Gatos com hiperlipoproteinemia hereditária têm xantogranulomas em vários órgãos, incluindo os rins. Temos observado xantogranulomas renais semelhantes em cães com hipotireoidismo e aterosclerose grave. Essas lesões são caracterizadas pela presença de macrófagos espumosos, carregados de lipídios, linfócitos, plasmócitos e fibrose, intercaladas com espaços tipo fendas, típicas de depósito de colesterol (fendas de colesterol).

Amiloidose Intersticial Renal

Embora os glomérulos sejam os locais renais mais comuns de depósito de amiloide na maioria das espécies de animais domésticos, o interstício medular é um local comum em gatos, particularmente nas raças Abissínios. Amiloidose renal comumente ocorre em associação com outras doenças, particularmente as doenças inflamatórias crônicas ou neoplásicas. Entretanto, amiloidose renal idiopática (*i.e.*, amiloidose na qual o processo patológico associado não é reconhecido) também é descrita em cães e gatos. Os mecanismos patogênicos subjacentes da amiloidose renal idiopática não são conhecidos. Uma predisposição hereditária para o desenvolvimento de amiloidose reativa (AA) foi encontrada em gatos abissínios e suspeita-se de uma tendência familiar em gatos siameses. Amiloidose medular geralmente é assintomática, a menos que resulte em necrose papilar. Da mesma forma, os Shar Pei representam uma das raças de cães mais comumente afetadas por amiloidose AA sistêmica que se acumula preferencialmente no interstício renal; acredita-se que seja uma forma de herança familiar autossômica recessiva. A deposição de amiloide medular pode predispor o cão a vários aspectos da doença renal final, incluindo fibrose intersticial, infiltração linfoplasmocitária, atrofia tubular, dilatação tubular, mineralização, deposição de cristais de oxalato, atrofia glomerular e glomeruloesclerose.

Neoplasia

A prevalência de neoplasias renais primárias em animais domésticos corresponde a menos de 1% do total das neoplasias relatadas. Elas geralmente são unilaterais e podem ser de origem epitelial, mesenquimal ou embrionária. Um estudo recente de casos caninos revelou carcinomas (49/82), sarcomas (28/82) e nefroblastomas (5/82) com envolvimento bilateral de 4%. Média de sobrevida para carcinomas foi de 16 meses, para sarcomas foi de 9 meses, e para nefroblastoma, 6 meses, ajudando a confirmar que os tumores primários renais são altamente malignos e a doença metastática é comum (77%). A policitemia inadequada é uma condição paraneoplástica vista em associação com o excesso de produção de eritropoietina por adenocarcinomas renais.

Tumores Epiteliais

Os adenomas renais são neoplasias epiteliais benignas, raras, constituídas por proliferações de células epiteliais do córtex renal, mais frequentemente relatados em cães, gatos e cavalos. Eles são achados incidentais durante a necrópsia e geralmente são vistos como massas não capsuladas, pequenas (1 a 3 cm), brancas a amareladas, solitárias e bem circunscritas, localizadas no córtex. Microscopicamente, os adenomas são compostos de lençóis sólidos, túbulos ou proliferações papilares de células epiteliais cuboides, que são de tamanho uniforme, com o citoplasma eosinofílico e granular e núcleos arredondados a ovais, pequenos. As figuras mitóticas, necrose e fibrose são raras. Esses tumores incidentais são clinicamente assintomáticos.

Oncocitomas são tumores epiteliais benignos raros que podem ocorrer em uma variedade de tecidos. Macroscopicamente, os oncocitomas renais são massas de coloração bronzeada, homogêneas, bem encapsuladas, compostas de oncócitos. Histologicamente, eles são compostos de grandes células redondas eosinofílicas e granulares, com núcleos redondos condensados. Ultraestruturalmente, são caracterizados por número proeminente de mitocôndrias citoplasmáticas. Especula-se que sua origem nos rins seja de células intercaladas dos ductos coletores. Esses tumores são clinicamente assintomáticos.

Carcinomas renais são as neoplasias renais primárias mais comuns e ocorrem mais frequentemente em cães idosos. As causas específicas de adenocarcinomas renais em seres humanos são bem determinadas, se comparadas com aquelas nas espécies animais, mas diversos mecanismos foram comprovados na doença animal natural ou em modelos experimentais. Esses incluem os seguintes:

- Virose — oncogenes do herpesvírus são conhecidos como tendo um papel principal na formação de adenocarcinoma induzido por vírus (tumor de Lucke) no rim dos sapos, e o vírus da eritroblastose aviária [linhagem ES4] induz adenocarcinomas renais em aves.
- Carcinógenos químicos — foram postulados como causa e tipicamente exercem sua influência neoplásica por meio da lesão direta do DNA ou inibição da síntese de DNA ou do reparo.
- Mutações genéticas autossômicas dominantes em ratos Eker — essas alterações predispõem esses ratos ao carcinoma das células renais bilateral e a uma variedade de outras neoplasias malignas secundárias semelhantes à doença de Von Hippel-Lindau.

Essas neoplasias geralmente são grandes (até 20 cm de diâmetro), esféricas e ovais e firmes. Geralmente, apresentam coloração amarelo-pálida e contêm áreas escuras de hemorragia e necrose e focos de degeneração cística. As massas geralmente ocupam e obliteram um polo do rim e crescem por expansão comprimindo o tecido renal normal adjacente (Fig. 11-58, *A* e *B*). Os tipos histológicos incluem papilares, tubulares e sólidos (Fig. 11-58, *C)*, com a variante sólida sendo a menos diferenciada. Frequentemente ocorrem metástases para os pulmões, linfonodos, fígado e adrenal. O carcinoma renal foi associado a condições paraneoplásicas, principalmente policitemia. Isto porque há expressão concomitante de eritropoietina, que aumenta a produção de células vermelhas sanguíneas na medula óssea.

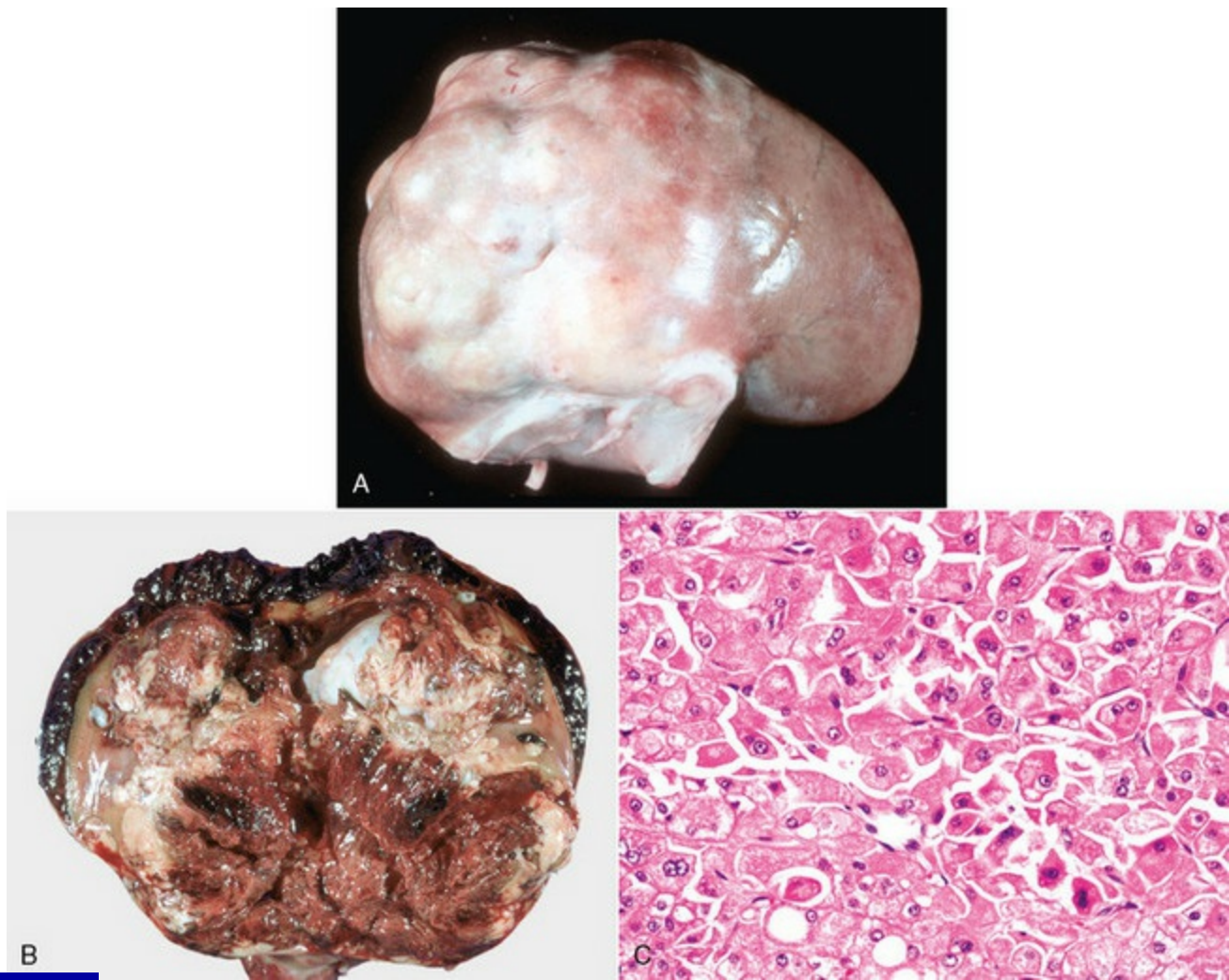



Fig. 11-58 Carcinoma renal, rim, cão.

A, A neoplasia é branco-pálida, com áreas avermelhadas, lobuladas e infiltrou e substituiu um polo renal. **B,** Corte dorsal. A arquitetura normal da metade cranial do rim foi obliterada pelo tumor, que apresentou hemorragia caudal no rim adjacente e sob a cápsula renal. **C,** O tumor consiste em células epiteliais renais anaplásicas, típicas do variante do carcinoma renal sólido, mais pouco diferenciado. Coloração H&E.

*(**A** e **B**, cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **C**, cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Uma variante do típico carcinoma renal foi descrita em cães Pastor alemão em associação com a dermatofibrose nodular. As lesões são hereditárias e consistem em cistoadenomas ou cistoadenocarcinomas renais, multifocais e bilaterais. Macroscopicamente, se assemelham aos adenocarcinomas descritos anteriormente, mas os cistos são muito mais proeminentes. As células neoplásicas formam camadas sólidas, túbulos ou padrões de crescimento papilar e as células nos carcinomas são muito mais atípicas e anaplásicas. As células variam de forma, de cuboide e colunar a poliédrica, variam em tamanho e têm citoplasma eosinofílico granular ou claro. Os

núcleos variam de pequenos, redondos, granulares e uniformes a grandes, ovais, vesiculares e pleomórficos. As figuras mitóticas são numerosas. Essas neoplasias têm um moderado estroma fibrovascular.

Os papilomas de células transicionais e os carcinomas de células transicionais se desenvolvem na pelve renal e no trato urinário inferior e, quando grandes, podem obstruir o fluxo urinário. Tais carcinomas podem invadir o rim e normalmente têm um prognóstico ruim. Os aspectos morfológicos das neoplasias das células transicionais serão discutidos posteriormente com as neoplasias da bexiga urinária (consulte a seção Trato Urinário Inferior).

Tumores Mesenquimais

Ocasionalmente, fibromas, fibrossarcomas ou hemangiossarcomas se originam nos rins. Os sarcomas renais primários são raros. Microscopicamente, nos hemangiossarcomas (HAS), as células neoplásicas fusiformes são arranjadas em ramos ou espirais sólidos que se entrelaçam ou como canais variáveis, recobertos por endotélio neoplásico. O pleomorfismo celular e a taxa mitótica são relativamente baixos. Cães com insuficiência renal HAS tem a progressão da doença prolongada com melhores taxas de sobrevivência de 1 ano e mais o tempo de sobrevivência mediano comparado com cães com carcinoma esplênico ou HAS retroperitonial.

Tumores Metastáticos

Carcinomas e sarcomas (tumores metastáticos), que se originam em outros órgãos, podem formar metástase nos rins e caracteristicamente são compostos de múltiplos nódulos randomicamente distribuídos, geralmente envolvendo ambos os rins (Fig. 11-59). O linfossarcoma renal ocorre com alguma frequência em bovinos e felinos, particularmente como parte de linfossarcoma multicêntrico ou generalizado, que é secundário à infecção por retrovírus. Esses focos neoplásicos aparecem como nódulo único ou múltiplo, homogêneo, branco-acinzentado (Fig. 11-59, *B* e *E)* ou como infiltrados linfomatosos difusos que causam aumento uniforme e descoloração pálida dos rins (Fig. 11-59, *C)*. Em felinos, o linfossarcoma renal deve ser diferenciado histologicamente da vasculite renal granulomatosa, necrosante e fibrinosa da

peritonite infecciosa felina e, menos comumente, a criptococose sistêmica (Fig. 11-59, *E*). Microscopicamente, os linfócitos neoplásicos formam camadas obliteradas de células no interior do parênquima renal, não relacionadas com os vasos (Fig. 11-59, *F*). Os linfócitos neoplásicos têm limites celulares distintos, moderada quantidade de citoplasma basofílico e núcleos vesiculares arredondados e grandes, com variável proeminência para os nucléolos. O linfossarcoma renal pode ser tratado com algum sucesso com quimioterápicos.

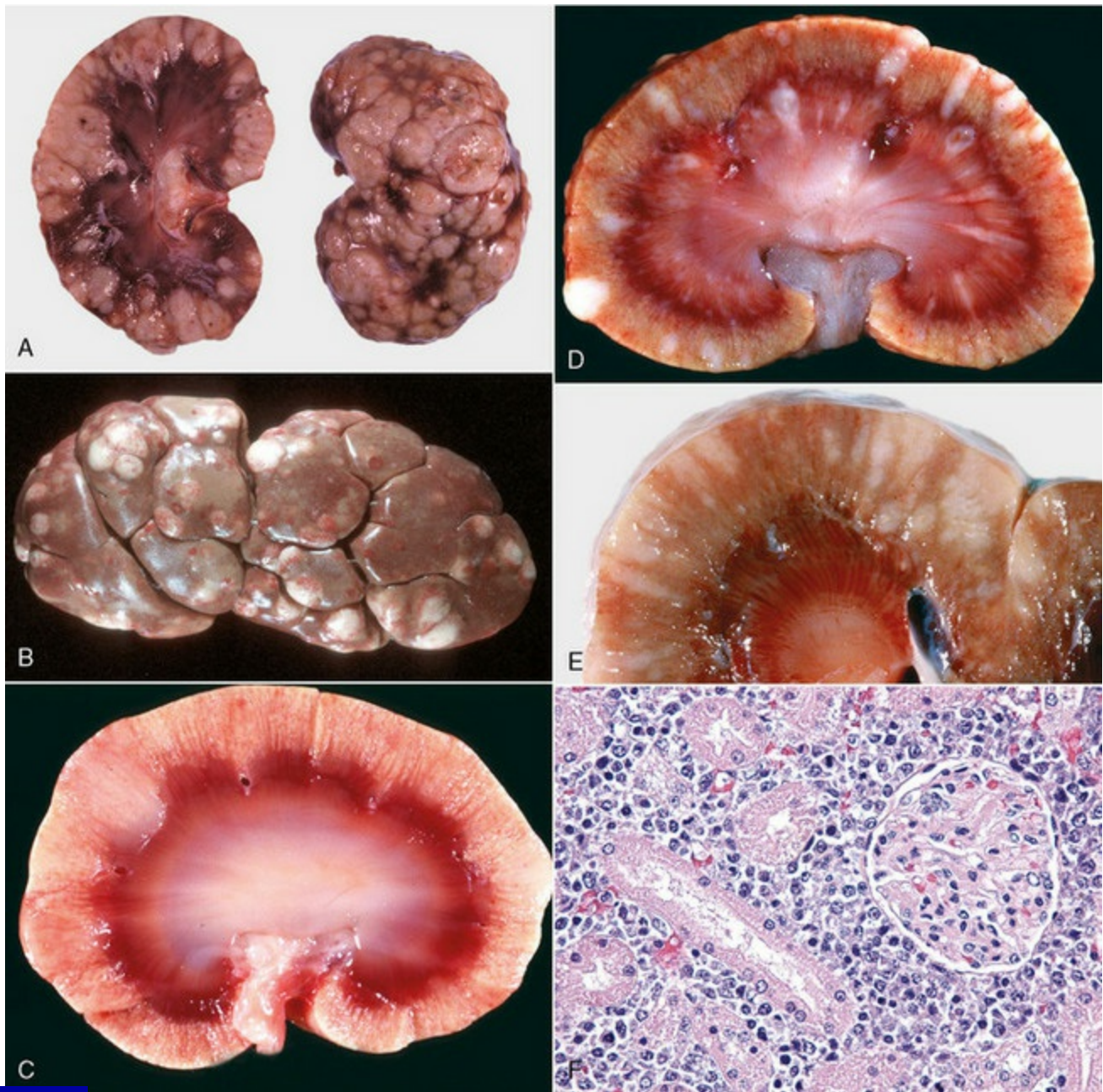



Fig. 11-59 Tumores primários e metastáticos renais, rim.

A, Metástase renal de mastocitoma, corte dorsal, cão. Múltiplos nódulos, salientes, bege-pálidos, estão distribuídos ao acaso pelo córtex renal. **B,** Linfoma (linfossarcoma), bovino. Nódulos multifocais, pálidos e salientes são típicos do linfossarcoma nodular renal. **C,** Linfoma (linfossarcoma), corte

dorsal, gato. Observe as áreas pálidas brancas no córtex, que fazem saliência na superfície. Essa lesão pode ser confundida com a vasculite granulomatosa da peritonite infecciosa felina renal, havendo necessidade de avaliação histológica. **D,** Criptococose sistêmica *(Cryptococcus neoformans),* gato. Não se trata de uma neoplasia, mas os múltiplos nódulos pálidos e ocasionalmente salientes podem ser confundidos com a forma nodular do linfossarcoma **(C),** exigindo assim exame histológico. **E,** Linfoma (linfossarcoma), corte dorsal, bovino. Múltiplos nódulos coalescentes branco-pálidos estão presentes em todo o córtex. **F,** Linfoma (linfossarcoma), bovino. Linfócitos neoplásicos infiltram e distendem o interstício renal. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. A. Confer, College of VeterinaryMmedicine, Oklahoma State University. **B,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois). **C,** cortesia de Dr. B. Weeks, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **D,** cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary medicine, University of Tennessee. **E,** cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University e Dr. J. Edwards, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University. **F,** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Tumores de Origem Embrionária

Nefroblastomas (nefroma embrionário ou tumor de Wilms) são neoplasias renais comuns de suínos e aves e geralmente são reconhecidos como achados incidentais no matadouro. Eles ocorrem também em bovinos e caninos com menos frequência. Essas neoplasias se originam do blastema metanéfrico e, assim, ocorrem em animais jovens. Especula-se que as neoplasias resultam da transformação maligna durante a nefrogênese normal ou da transformação neoplásica de ninhos de tecido embriônico, que persiste nos rins após o nascimento. Na necrópsia, os nefroblastomas podem ser solitários ou massas múltiplas que geralmente alcançam um tamanho grande e nas quais pode ser difícil detectar tecidos renais reconhecíveis. Eles geralmente são de consistência macia ou são mais consistentes, acinzentados e com focos de hemorragia. Na superfície de corte são, geralmente, lobulados. Como os nefroblastomas se originam de tecido pluripotencial primitivo, os aspectos histológicos variam, mas são morfologicamente semelhantes aos estágios de desenvolvimento embrionários dos rins. Caracteristicamente, três componentes — incluindo o tecido mesenquimal mixomatoso primitivo, entremeado com túbulos primitivos recobertos por células alongadas que se coram profundamente, e estruturas que relembram os glomérulos primitivos — estão presentes. Ninhos de células lembrando o blastema metanéfrico podem estar presentes. Os nefroblastomas

também possuem componentes mesenquimais, como cartilagem, tecido ósseo, musculatura esquelética e tecido adiposo. Clinicamente, eles se constituem em achados incidentais, exceto nos cães, nos quais ocasionalmente estão presentes como disfunção espinal, resultado da disseminação do canal vertebral com compressão secundária da medula espinal.

Sistema urinário inferior

Anomalias de Desenvolvimento

Aplasia e Hipoplasia

Aplasia ureteral (agenesia) é a ausência da formação de ureter reconhecível e hipoplasia é a presença de ureter de diâmetro notavelmente pequeno. A agenesia dos ureteres é resultado da falha da formação do botão ureteral e pode ser unilateral ou bilateral. Ambas as condições são raras. Se esses defeitos ocorrerem isoladamente, existe a interrupção do fluxo urinário do rim para a bexiga urinária, resultando em doenças obstrutivas como a hidronefrose. Se esses defeitos ocorrerem concomitantemente com a aplasia renal, eles são clinicamente silenciosos quando forem unilaterais e ameaçam a vida, quando bilaterais.

Ureteres Ectópicos

Ureteres ectópicos são ureteres que podem se esvaziar na uretra, vagina, colo da bexiga, ducto deferente, próstata ou outras glândulas sexuais secundárias. As duas causas possíveis são as seguintes:

- O botão ureteral se desenvolve muito cranialmente para poder ser incorporado no seio genital.
- O crescimento diferencial do seio é anormal e há falha do ureter em migrar para sua localização usual.

Os ureteres ectópicos estão mais sujeitos à obstrução ou infecção e assim predispõem os animais à pielite e pielonefrite. Nos demais aspectos, são histologicamente normais. Essa condição é encontrada mais frequentemente em cães

e certas raças, especialmente os Huskis siberianos, apresentam maior predisposição. Os animais acometidos apresentam clinicamente incontinência urinária e consequente gotejamento de urina.

Patência do Úraco

A malformação mais comum da bexiga urinária é a patência do úraco (úraco pérvio). Essa lesão se desenvolve quando há falha no fechamento do úraco fetal e, assim, forma-se um canal direto entre o ápice da bexiga e o umbigo. As falhas na involução do úraco remanescente, das artérias e veias umbilicais são frequentemente observadas em casos de onfalite "neonatal" na qual a formação do abscesso resulta na patência do úraco. Úraco patente também pode ocorrer por causa da obstrução uretral congênita. O aumento da pressão vesical por causa da obstrução força a urina para o úraco. A ruptura do úraco causa uroperitônio. A condição deve ser diferenciada da ruptura perinatal da vesícula urinária. Os potros são mais comumente afetados e os animais com esse defeito gotejam urina do umbigo. Os divertículos da bexiga podem ser primários ou adquiridos e secundários à obstrução parcial do fluxo urinário ou surgem como resultado das alterações da pressão exercida durante a contração normal. Ocasionalmente, durante a oclusão do úraco, a mucosa se fecha, porém o fechamento da musculatura vesical é incompleto. Quando isso ocorre, pode se desenvolver divertículo vesical (formação de bolsa externa) do ápice da bexiga urinária. Pode ocorrer estase urinária no divertículo, predispondo o animal a cistite ou cálculo urinário.

Hidroureter e Hidrouretra

Hidroureter e hidrouretra se referem à dilatação do ureter e da uretra, respectivamente, e são causados pela obstrução do fluxo urinário pelo bloqueio do(s) ureter(es) ou da uretra por cálculos, inflamação crônica ou neoplasia luminal ou intramural. O hidroureter pode ser uni- ou bilateral. Dependendo da localização da obstrução, hidronefrose, hidroureter e hidrouretra podem ocorrer concomitantemente (consulte a seção Hidronefrose). Os aspectos histológicos revelam pouca alteração, exceto por aumento no diâmetro do ureter e da uretra, observado no corte

transversal e a compressão do epitélio que recobre as mencionadas estruturas. Os sinais clínicos dessas condições são relacionados com a obstrução.

Urolitíase (Doença Obstrutiva)

Urolitíase é uma síndrome que ocorre quando fatores familiares, congênitos e fisiopatológicos ocorrem juntos e aumentam o risco de precipitação de metabólitos de excreção na urina para formar pedras. Cálculos urinários (urólitos) são concreções formadas em qualquer parte do sistema coletor urinário embora alguns se originem no trato urinário inferior ou como cálculo microscópico nos túbulos coletores renais, o ponto em que a maioria se desenvolve é desconhecido. Os urólitos são mais frequentemente encontrados no ureter, seguido por qualquer local do trato urinário inferior e menos comumente na pelve renal (respondendo por 1% a 4% dos urólitos caninos). As doenças causadas pelos urólitos estão entre os problemas do trato urinário, mais importantes dos animais domésticos, especialmente bovinos, ovinos, cães e gatos e de menor importância entre equinos e suínos.

Mecanicamente, os fatores que são importantes tanto na predisposição à formação de cálculos quanto na predisposição à doença, incluem os seguintes:

- Material precursor do cálculo na urina em quantidades suficientes para serem precipitados.
- A substância é metabolizada de forma incomum, como o ácido úrico nos cães dálmatas.
- Substâncias podem ser processadas anormalmente pelos rins (defeitos hereditários), como ocorre com a cistina e a xantina.
- Concentrações anormalmente altas de uma substância são encontradas na dieta, tais como:
  - Ácido silícico em pastagens nativas
  - Fosfato em produtos de sorgo ou cevada (estruvitas)
  - Estrógenos em trevos subterrâneos (pedras de trevos [benzocumarina] ou carbonatos)
  - Magnésio em rações secas para felinos
  - Oxalatos em plantas que acumulam oxalatos (oxalatos)
- Concentrações anormalmente baixas de uma substância são encontradas na dieta,

como as seguintes:

- Vitamina A (evidência equívoca de que a deficiência de vitamina A pode produzir metaplasia no epitélio do trato urinário que cria um núcleo de formação de cálculo após descamação do epitélio).

Independentemente do tipo de cálculo, alguns fatores são mais ou menos importantes na formação de cálculos; estes são os seguintes:

- pH urinário, em termos do pH ótimo para a precipitação de soluto (oxalatos em pH ácido e estruvitas e carbonatos em pH alcalino)
- Reduzido consumo de água em relação ao grau de concentração urinária e superssaturação mineral
- Infecção bacteriana do trato urinário inferior (cálculo de estruvita em cães)
- Obstrução
- Anormalidades estruturais do sistema urinário inferior
- Corpos estranhos (suturas, espinhos de gramíneas, cateteres, agulhas) ou um conglomerado de colônias bacterianas, epitélio esfoliado ou leucócitos, os quais servem como um núcleo para a precipitação de constituintes minerais
- Drogas excretadas na urina, que podem atuar como um *nidus* para a formação de cálculo (p. ex., sulfonamidas e tetraciclinas).

A supersaturação da urina em relação aos componentes de sais formadores de cálculos é o precursor essencial para a iniciação da formação do urólito (nucleação). A supersaturação pode ser na faixa instável, na qual a precipitação ocorre espontaneamente (nucleação homogênea) ou na faixa variável, na qual a precipitação ocorre por epitaxia (um tipo de cristal cresce na superfície de outro tipo; nucleação heterogênea).

Embora se tenha pensado anteriormente que as proteínas urinárias como o uromucoide, que produz mais de 5% a 20% ou mais de alguns cálculos seriam os proeminentes iniciadores da formação de cristal na faixa metaestável, acredita-se atualmente que, em muitos casos, ou ocorre a coprecipitação de proteínas e minerais ou as proteínas são adsorvidas nos cristais formados. É possível que os cristais de um sal, para o qual a urina é supersaturada na faixa instável, causem a indução de cristais de outro sal para o qual a supersaturação é aparentemente estável.

Os cristais são muito mais comuns na urina do que os cálculos. Embora a urina de equinos seja normalmente supersaturada com carbonato de cálcio e a cristalúria seja normal, os cavalos apresentam baixa prevalência de cálculos. Os fatores que promovem ou previnem o crescimento de cristais e a agregação de cristais são pouco conhecidos. Experimentalmente, altas concentrações de fosfato inorgânico e magnésio são inibidores importantes de fosfato de cálcio e cristalização e de oxalato de cálcio. Pirofosfato também inibe a agregação de cristais de fosfato de cálcio. Certas macromoléculas urinárias, provavelmente glicosaminoglicanos também são potentes inibidores da agregação de cristais em sistemas experimentais. Deficiências dos inibidores de cristalização podem ser importantes na calculogênese de oxalato de cálcio e de fosfato de cálcio (teoria da inibição-cristalização da iniciação do urólito).

Macroscopicamente, os cálculos são agregados de solutos urinários precipitados, principalmente minerais misturados com proteínas urinárias e *debris* proteináceos. Os cálculos são tipicamente esféricos ou ovoides, rígidos, com ninho central, rodeado por lâminas concêntricas ("pedras"), uma camada externa e cristais superficiais. Muitos cálculos contêm quantidades significativas de "contaminantes", como oxalatos de cálcio em cálculos de "sílica"; poucos são relativamente puros. Grandes cálculos renais pélvicos apresentam aparência clássica de "chifres de veado", porque adquirem o formato dos cálices renais nas espécies animais que possuem cálices verdadeiros (Fig. 11-60). Esses cálculos predispõem os animais acometidos a pielite e pielonefrite. Os cálculos urinários vesicais podem ser únicos ou múltiplos, variáveis em tamanho (2 a 10 cm) e algumas vezes são compostos de um material fino, arenoso, que causa a turvação da urina (Fig. 11-61). Os cálculos podem ter uma superfície lisa ou áspera; podem ser sólidos, macios ou friáveis. Os cálculos variam em cor, dependendo de sua composição; entretanto, a coloração varia entre os cálculos, mesmo naqueles com composição semelhante. Os cálculos podem ser esbranquiçados ou acinzentados (p. ex., estruvita e oxalato), amarelados (p. ex., uratos, cistina, benzocumarina e xantina) ou marrons (p. ex., sílica, urato e xantina) dependendo de sua composição.

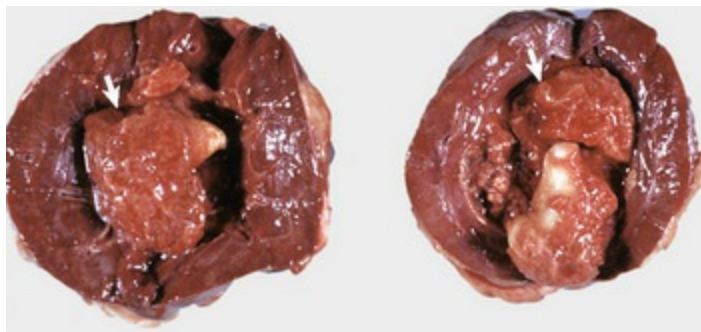



Fig. 11-60 Urolitíase, rim, corte dorsal, cão.

Um cálculo preenche e distende a pelve renal *(setas)* causando atrofia da medula por pressão.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Fig. 11-61 Urolitíase, bexiga urinária, cão.

Múltiplos cálculos lisos estão presentes na bexiga urinária. A parede da bexiga está difusamente espessada.

(Cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University.)

Cálculos pequenos podem ser eliminados na urina, mas tipicamente os cálculos causam obstrução urinária. Isto ocorre mais frequentemente nos machos, por causa de sua uretra longa, de diâmetro estreito. Os locais mais comuns de alojamento do cálculo uretral variam de acordo com a espécie animal. Nos bovinos machos, os cálculos se alojam na uretra, no arco isquiático e na porção proximal da flexura sigmoide; nos carneiros inteiros ou castrados, o processo uretral (apêndice vermiforme) é o local mais comum (Fig. 11-62, *A*); e em cães, os cálculos se alojam

próximos à base do pênis (Fig. 11-62, *B*). No local, onde os cálculos se alojam, ocorre necrose local por pressão, ulceração da mucosa e uretrite hemorrágica aguda. Como os locais uretrais são propensos à ruptura, a hidronefrose que ocorre como consequência da obstrução uretral é menos comum do que com a impactação ureteral unilateral de longa duração. Nos felinos, finos cristais de estruvita (arenosos) em matriz proteica semelhante à borracha podem preencher toda a uretra; tais cálculos são típicos da doença denominada *síndrome urológica felina* (Fig. 11-62, *C)*. Quando ocorre disúria ou obstrução em fêmeas, os cálculos são usualmente grandes e localizados na pelve renal ou na vesícula urinária.

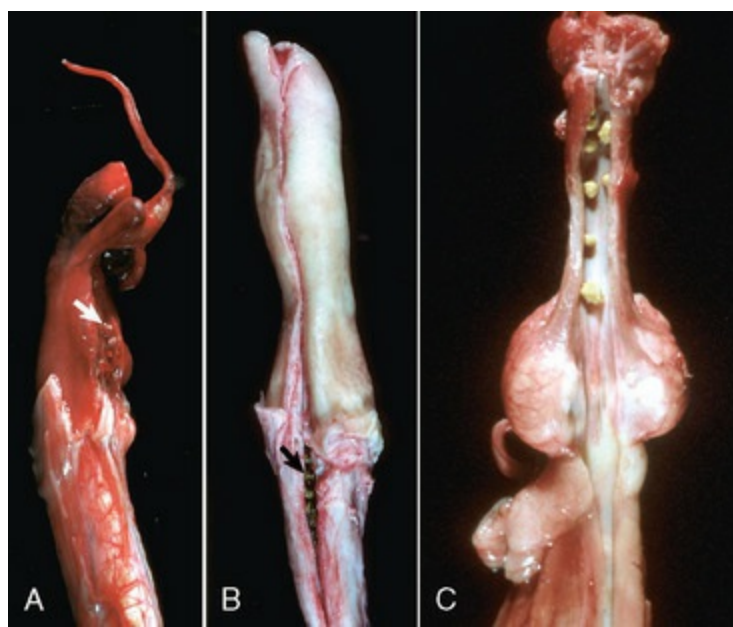



Fig. 11-62 Urolitíase, uretra peniana.

A, ovino. Múltiplos cálculos estão presentes na uretra peniana *(seta)* e processo uretral (apêndice vermiforme). **B,** Aspecto ventral, cão. Os cálculos se alojaram na uretra proximal junto à porção caudal do osso peniano *(seta)*. **C,** Gato. Os cálculos estão presentes por toda a uretra peniana, vários localizados caudalmente ao orifício uretral externo, na extremidade do pênis.

*(**A** e **B**, cortesia de Dr. Do M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C**, cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Na necrópsia, os animais que morreram de obstrução urinária apresentam geralmente a bexiga urinária extremamente distendida (Fig. 11-63, *A*), túrgida ou rompida e os ureteres e a pelve renal distendidos. A parede da bexiga é fina e geralmente apresenta equimose transmural ou da mucosa ou hemorragias difusas (Fig. 11-63, *B*). Quando a urina é liberada da bexiga, seja por causa da ruptura ou

por incisão na cirurgia ou na necrópsia, a parede da bexiga é flácida, a mucosa em geral está ulcerada e a urina contém coágulos sanguíneos. Ulceração mucosa, hemorragia localizada na lâmina própria e necrose da mucosa encontram-se usualmente presentes no ureter, bexiga ou uretra adjacente a um cálculo obstrutivo. Se ocorreu rompimento *ante mortem* da bexiga urinária, coágulos de sangue e fibrina são encontrados no local da ruptura e, em alguns casos, há uma peritonite aguda química e localizada (induzida pela urina).

Fig. 11-63 Urocistite hemorrágica (síndrome urológica felina), bexiga urinária, felino.

A, Urolitíase obstrutiva. A bexiga está bastante distendida e túrgida como resultado da obstrução uretral. Observe a equimose e a sufusão na serosa e intramuscular, no ápice e base da bexiga. **B**, Urolitíase, cistite hemorrágica aguda. A hemorragia transmural severa e difusa por toda a parede da bexiga é secundária a obstrução da uretra por cálculo e distensão da bexiga.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Microscopicamente, a inflamação e a hemorragia encontram-se no trato urinário inferior. As lesões são mais graves nos casos em que a obstrução é completa. A mucosa geralmente está ulcerada e as áreas de epitélio transicional hiperplásico são intercaladas com as células caliciformes. A lâmina própria usualmente está infiltrada por células inflamatórias. Os neutrófilos estão presentes no foco da ulceração e linfócitos e plasmócitos estão infiltrados perivascular ou uniformemente por toda a lâmina própria. A hemorragia é transmural, mas é mais evidente na mucosa e pode causar separação dos feixes da musculatura lisa. Degeneração e necrose dos músculos lisos ocorrem nos casos mais graves.

Clinicamente, a urolitíase pode causar obstrução urinária ou lesão traumática da mucosa da vesícula urinária. As lesões da mucosa urinária manifestam-se clinicamente sob a forma de micção difícil ou dolorosa (estrangúria; disúria) com ou sem hematúria. Cálculos pequenos podem ser eliminados na urina, mas tipicamente os cálculos causam obstrução urinária. Nos machos, a disúria pode resultar da presença de cálculos maiores, mas a obstrução do trato urinário com uremia ocorre mais comumente por causa da obstrução da uretra com pequenos cálculos.

Doenças Inflamatórias

Cistite Aguda

A inflamação da vesícula urinária (cistite) é comum nos animais domésticos. Por ser rara a inflamação do ureter (ureterite) ou da uretra (uretrite) na ausência de cistite, esta discussão concentra-se na cistite. As causas da cistite aguda são variadas; entretanto, para todas as espécies animais, a infecção bacteriana é a causa mais comum. A cistite pode ser aguda ou crônica. Normalmente, a bexiga é resistente à infecção e as bactérias contaminantes são facilmente eliminadas pelo fluxo normal da urina. A predisposição à infecção do trato urinário (ITU) ocorre quando existe estagnação da urina por causa de obstrução, eliminação incompleta durante a micção ou trauma urotelial. Outros fatores de risco para ITU incluem cateterização, vaginoscopia, vaginite, incontinência urinária ou administração prolongada de medicamentos, como os antibióticos que induzem resistência bacteriana. A cistite bacteriana é mais comum em fêmeas por causa da uretra relativamente curta, que se constitui em uma barreira mais curta para as infecções ascendentes do que o diâmetro mais estreito e comprimento mais longo da uretra do macho. As espécies bacterianas mais comumente associadas à cistite são *Escherichia coli* (cepas produtoras de α-hemolisina) em todas as espécies animais; *Corynebacterium renale* em bovinos; *Actinobaculum suis (Eubacterium suis)* em suínos; *Enterococcus faecalis* em gatos e; *Klebsiella* sp. em equinos. Além disso, *Proteus* sp., *Streptococcus* sp. e *Staphylococcus* sp. foram isolados de casos de cistite em diversas espécies animais.

Excetuando-se a uretra distal, o trato urinário inferior normalmente apresenta-se livre de bactérias. A esterilidade da bexiga urinária é mantida por repetidas micções normais e por causa das propriedades antibacterianas da urina. Essas propriedades antibacterianas são atribuídas a:

- Urina ácida dos carnívoros
- IgA secretória
- Mucina secretada que inibe a adesão bacteriana
- Grande concentração de ureia e ácidos orgânicos

- Alta osmolaridade da urina.

A cistite ocorre quando as bactérias são capazes de sobrepujar os mecanismos normais de defesa e aderem a, ou invadem (colonizam) a mucosa da bexiga. Diversos fatores podem aumentar a colonização e predispor os animais à cistite. A colonização ocorre mais provavelmente por cepas de bactérias que expressam moléculas em sua superfície que aumentam a adesão (p. ex., P e fímbrias do tipo 1 de certas linhagens de *Escherichia coli* e *Actinobaculum suis* e a adesão dependente do pH por pili de *Corynebacterium renale)*. A retenção de urina como resultado da obstrução ou causas neurogênicas como as doenças da medula espinal geralmente conduzem à cistite.

Traumas da mucosa da bexiga urinária pela presença de cálculo, cateterização negligente ou outras causas podem causar erosão e hemorragia e predispor a invasão bacteriana da lâmina própria. A hidrólise da ureia por bactérias produtoras de urease, como *Corynebacterium renale* no gado e *Actinobaculum suis* em suínos, libera excessiva quantidade de amônia que pode lesar a mucosa e resulta na alcalinidade da urina. O crescimento bacteriano pode ser adicionalmente favorecido quando a glicosúria se encontra presente, como ocorre com diabetes melito. O comprometimento do sistema imune do hospedeiro, como é observado na infecção pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV), pode aumentar a suscetibilidade à cistite bacteriana. Outros fatores de virulência bacteriana, como a hemolisina de *Escherichia coli*, aumentam a patogenicidade e auxiliam as bactérias a sobrepujar os fatores antibacterianos da bexiga urinária e da urina.

Uma vez que as bactérias têm acesso à lâmina própria, causam lesão vascular e inflamação. A cistite aguda em geral é descrita macroscopicamente como hemorrágica, fibrinopurulenta, necrosante ou ulcerativa e essas alterações são geralmente sequenciais em relação ao tempo. O dano vascular predispõe hemorragia, extravazamento de fibrina e, se grave, necrose isquêmica da bexiga. Isto é geralmente acompanhado por ulceração mucosa. Os neutrófilos estão presentes como componente de dano vascular e em qualquer lesão que seja acompanhada de colonização bacteriana. Entretanto, em cada caso os componentes de muitos desses processos estão presentes. A parede da bexiga urinária geralmente é espessada por

edema e por um infiltrado celular inflamatório e é difusa ou focalmente hemorrágica. A hemorragia é mais comum quando a obstrução se encontra simultaneamente presente ou após trauma direto por cateterização. A urina em tais casos é descrita como turva, floculenta, de mau odor e tingida de vermelho. A mucosa pode ter focos de erosão ou de ulceração, focos ou lençóis de exsudato aderidos e *debris* necróticos ou coágulos sanguíneos aderentes (Fig. 11-64, *A*). *Corynebacterium urealyticum* em cães e gatos e *Corynebacterium matruchotii* em um cavalo foram implicados em uma condição conhecida como *cistite incrustada* em que placas e acúmulo de sedimentos predominam. Raramente, o desbridamento cirúrgico, além de terapia antimicrobiana apropriada, é necessário.

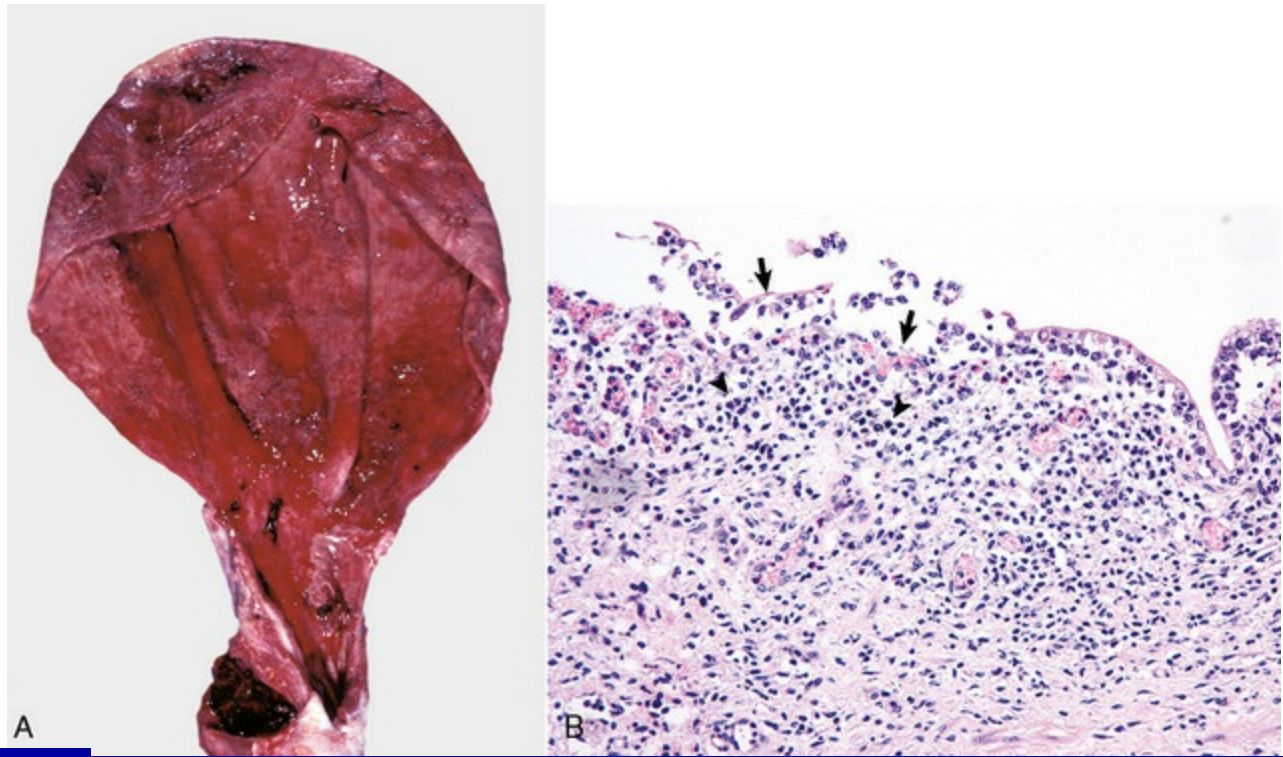



Fig. 11-64 Cistite aguda, bexiga urinária.

A, Superfícies serosas e mucosas, bezerro. Áreas multifocais de mucosa ulcerada são intercaladas com áreas de mucosa hemorrágica. Observe a hemorragia subserosa *(topo)*. **B,** Superfícies mucosas e serosas, cão. A mucosa foi parcialmente despida de epitélio de transição *(setas)*. Há infiltrados na mucosa e submucosa de neutrófilos *(ponta da seta)*, que se estendem até a túnica muscular adjacente. Note os vasos congestos com hiperemia ativa na lâmina própria. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University. **B,** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Microscopicamente, a cistite aguda caracteriza-se por desnudação epitelial com

colônias de bactérias presentes na superfície. A lâmina própria é intensamente edematosa e apresenta infiltrado neutrofílico difuso. Hiperemia e hemorragias superficiais estão geralmente presentes (Fig. 11-64, *B*). Um discreto infiltrado leucocitário perivascular pode ocorrer na túnica muscular.

Clinicamente, disúria, estrangúria e hematúria caracterizam o início agudo da cistite bacteriana. Um sedimento inflamatório é detectado na urinálise e as bactérias podem ser cultivadas em culturas puras de amostras de urina.

Causas virais de cistite aguda são relativamente raras em medicina veterinária. Nos felinos, herpesvírus associados a células foram encontrados em alguns casos de cistite discreta. A cistite hemorrágica ocorre algumas vezes em casos de febre catarral maligna dos bovinos e em cervos e ocasionalmente é o aspecto macroscópico dominante desta doença.

A cistite aguda pode resultar de diversas causas químicas. Metabólitos ativos de ciclofosfamida, um fármaco usado para o tratamento de doenças neoplásicas e imunomediadas de cães e de gatos, podem causar cistite hemorrágica estéril. A toxicose por cantaridina em equinos resulta da ingestão de besouros (*Epicauta* spp.) no feno de alfafa, desenvolvendo-se cistite hemorrágica e necrótica por causa da cantaridina excretada por todo o trato urinário. A ingestão crônica de samambaia (*Pteridium aquilinum*) pelos bovinos pode resultar na síndrome hematúrica enzoótica, que pode se manifestar como hemorragia aguda da vesícula urinária, cistite crônica ou neoplasia da bexiga urinária.

Cistite Crônica

A cistite crônica se apresenta sob diversas formas com base no padrão e tipo de resposta inflamatória observada. Essas formas incluem as variantes difusa, folicular e polipoide. As variantes difusas revelam uma mucosa irregularmente avermelhada e, em geral, espessada. Há alguma descamação epitelial e a submucosa apresenta-se bastante infiltrada por células inflamatórias mononucleares; poucos neutrófilos estão presentes. Além disso, existe em geral espessamento de tecido conjuntivo da submucosa e hipertrofia da camada muscular.

Na variante folicular são encontradas proliferações linfoides nodulares e disseminadas na submucosa (2 a 4 mm de diâmetro) de forma que a mucosa apresenta um aspecto de pedras lisas (cistite folicular) (Fig. 11-65). Essa resposta é particularmente comum quando a cistite é associada a urolitíase crônica. Esses focos linfoides branco-acinzentados são, em geral, rodeados por uma zona de hiperemia. Frequentemente as lesões apresentam-se difusamente espessadas, a mucosa é hiperplásica, com hiperplasia das células caliciformes, e hápresença de infiltrado linfoplasmocítico crônico e fibrose na lâmina própria. Pode ser observada hipertrofia da túnica muscular.

Fig. 11-65 Cistite folicular crônica, bexiga urinária, superfície mucosa, cão.
Múltiplos nódulos pequenos, vermelhos e salientes estão presentes na superfície mucosa. Esses nódulos são células linfoides hiperplásicas circundadas por hiperemia e hemorragia.

(Cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University.)

Massas polipoides (cistite polipoide crônica) observadas predominantemente em cadelas, aparentemente se desenvolvem a partir das respostas inflamatórias e hiperplásicas secundárias à irritação crônica, as quais se originam mais frequentemente da persistente infecção bacteriana do trato urinário ou da presença de urólitos. Essas respostas de hiperplasia de células epiteliais transicionais são

denominadas cistite cística, cistite glandular e ninhos epiteliais de Brunn. Inflamação, proliferação epitelial e desenvolvimento de massas não neoplásicas ocorrem mais tipicamente na parede cranioventral da vesícula urinária. A mucosa apresenta massas nodulares, únicas ou múltiplas (Fig. 11-66), compostas de tecido conjuntivo fibroso e infiltradas por neutrófilos e leucócitos mononuclear. As massas apresentam base larga ou são pedunculadas, ulceradas ou cobertas por epitélio hiperplásico, com metaplasia das células caliciformes. A cistite polipoide crônica caracteriza-se por hematúria clínica.

Fig. 11-66 Cistite polipoide crônica, bexiga urinária, superfície mucosa, cão.
Esse tipo de cistite caracteriza-se por múltiplas massas compostas de nódulos proliferativos de tecido conjuntivo (polipoide) entremeados com neutrófilos e linfócitos.

(Cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University.)

Cistite Tóxica

Samambaia – Urocistite Hemorrágica Induzida

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult *em* *www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Samambaia – neoplasia induzida será discutida mais tarde com mais detalhes na seção sobre Distúrbios de Ruminantes.

Cistite Micótica

A cistite micótica ocasionalmente é vista em animais domésticos quando fungos oportunistas, como *Candida albicans* ou *Aspergillus* sp., colonizam a mucosa da bexiga urinária. Tais infecções fúngicas usualmente ocorrem secundárias à cistite bacteriana crônica, especialmente quando os animais são imunossuprimidos ou submetidos a prolongado tratamento antibacteriano. Ocasionalmente, *Blastomyces dermatitidis* pode produzir lesões do trato urinário inferior em cães. A bexiga urinária em geral está ulcerada, com proliferação da lâmina própria subjacente; espessamento generalizado da parede da bexiga urinária é resultado da extensa inflamação constituída por neutrófilos, linfócitos, plasmócitos, macrófagos e edema, além de fibrose.

Neoplasia

As neoplasias do trato urinário inferior ocorrem predominantemente na bexiga urinária. Neoplasias são muito mais comuns na bexiga do que na uretra e são raras no ureter. Elas são observadas mais frequentemente em cães, ocasionalmente em gatos e raramente em outras espécies. As neoplasias da vesícula urinária correspondem a menos de 1% do total das neoplasias caninas. A maioria ocorre em cães idosos, sem haver predisposição sexual.

Os fatores de risco associados ao câncer de bexiga urinária em cães incluem os seguintes:

- Inseticidas tópicos
- Exposição a áreas úmidas pulverizadas com substâncias químicas contra mosquitos
- Ambientes com alta atividade industrial
- Gênero feminino
- Obesidade
- Raça (p. ex., Scottish terrier).

A retenção de urina na bexiga e a exposição mais prolongada do epitélio a carcinógenos resultam em maior incidência de tumores na bexiga urinária. Muitas substâncias químicas, incluindo os compostos intermediários de corantes de anilina,

hidrocarbonetos aromáticos e metabólitos de triptofano, foram associadas experimental ou epidemiologicamente à indução de neoplasias urinárias. Tumores espontâneos ou quimicamente induzidos progridem através de uma série de estágios histológicos de hiperplasia, metaplasia escamosa, papiloma, adenoma, displasia, carcinoma *in situ* a carcinoma.

Tumores Epiteliais

As neoplasias epiteliais são de longe as mais comuns entre aquelas que envolvem o sistema urinário e são classificadas como papilomas das células transicionais, carcinomas das células escamosas, adenocarcinomas e carcinomas indiferenciados, como se segue:

- Os papilomas têm um aspecto papilífero ou pedunculado. Microscopicamente, eles têm um padrão de crescimento papilar, consistindo em múltiplos corpos fibrosos papilíferos cobertos por epitélio transicional bem diferenciado.
- Os carcinomas são nódulos focais enraizados ou espessamentos difusos da parede da bexiga urinária, mais comum na região do trígono vesical (Fig. 11-67, *A*). Os carcinomas das células transicionais são compostos de epitélio transicional anaplásico a pleomórfico. As células transicionais neoplásicas cobrem a superfície mucosa como camadas irregulares, facilmente invadem a lâmina própria na forma de ninhos sólidos e ácinos e são encontrados nos vasos linfáticos das camadas submucosa e muscular (Fig. 11-67, *B*). Os Terriers podem ter um risco ligeiramente elevado para o desenvolvimento, e tem sido feita uma associação entre a ocorrência desses tumores e a exposição a pesticidas de grama. Esta neoplasia em gatos é rara, mas agressiva quando presente. Os machos são mais comumente afetados. Ao contrário dos cães, a área trígono não é o local de predileção para o desenvolvimento.
- Carcinomas das células escamosas, adenocarcinomas e carcinomas não classificados desenvolvem-se mais provavelmente a partir do epitélio transicional. Na cadela, os carcinomas são multicêntricos em origem, desenvolvem-se não somente na bexiga urinária, mas também no urotélio dos ureteres, uretra e pelve renal e quase sempre se estendem para a vagina e o vestíbulo.

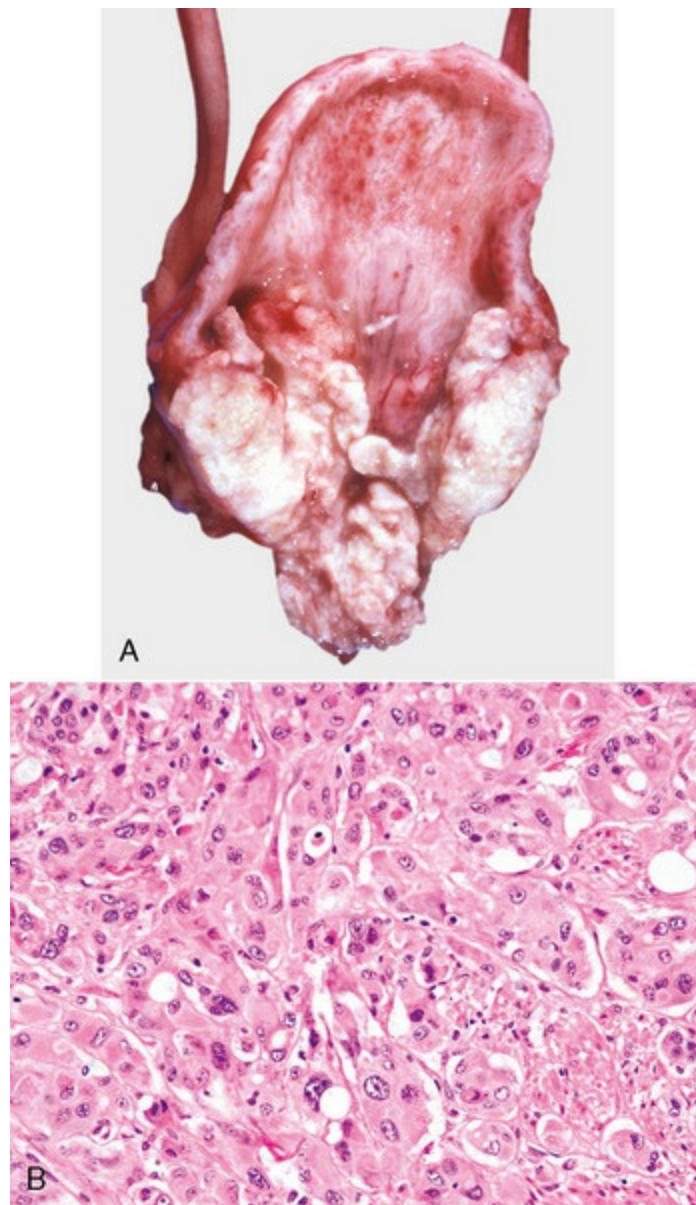



Fig. 11-67 Carcinoma de células transicionais, bexiga urinária, cão.

A, Os carcinomas de células transicionais são tipicamente vistos adjacentes ao trígono (como aqui), onde eles podem se tornar grandes suficientemente para obstruir a abertura do ureter ou ureteres e resultar em hidroureter secundário e/ou hidronefrose. **B,** Lâmina própria. O tumor é formado por células anaplásicas em pequenas ilhas e grupos. Os núcleos são vesiculares com nucléolos proeminentes e alguns núcleos apresentam considerável anisocariose. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. A. Confer, College of Veterinary Medicine, Oklahoma State University. **B,** cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Metástases dos carcinomas da bexiga urinária são mais encontrados inicialmente com maior frequência nos linfonodos regionais adjacentes à bifurcação da aorta, incluindo os linfonodos inguinal profundo, ilíaco medial e sacral. Outros locais com potencial de metástases incluem o pulmão e os rins, com metástase a outros órgãos parenquimatosos ocorrendo mais tardiamente.

Tumores Mesenquimais

Os tumores mesenquimais incluem fibromas, fibrossarcomas, leiomiomas, leiomiossarcomas, rabdomiossarcomas, linfossarcomas, hemangiomas e hemangiossarcomas e ocorrem no trato urinário inferior. Fibrossarcomas, leiomiossarcomas, hemangiomas e hemangiossarcomas primários são raros. Tumores mesenquimais são classificados da seguinte forma:

- Leiomiomas são as neoplasias mais comuns e são massas solitárias ou múltiplas, circunscritas, firmes, branco-pálidas a acastanhadas, na parede da vesícula urinária. Os leiomiomas têm a consistência macroscópica e a aparência microscópica de músculo liso normal. Contrapartes malignas (leiomiossarcoma) são muito raramente identificadas. Em nível local, são infiltrativos, mas apenas raramente mostram metástase.
- Os fibromas se originam do tecido conjuntivo da lâmina própria e se projetam para a luz da vesícula urinária como nódulos solitários.
- O linfossarcoma ocasionalmente infiltra a parede, não somente da bexiga, mas também dos ureteres e da pelve renal em bovinos, suínos, cães e/ou gatos. Complicações comuns incluem hidronefrose e hidroureter.
- Rabdomiossarcomas são raros, mas ocorrem na bexiga e uretra de cães jovens de raças grandes (de menos de 18 meses de idade), sugerindo uma origem embrionária. Especula-se que a célula de origem é o mioblasto embrionário da transição urogenital. Essas massas são descritas como massas botrioides (semelhantes a cachos de uvas) (4 a 18 cm de diâmetro), com numerosas protuberâncias que se projetam para a luz vesical. Invasão local e ocasional metástase para os linfonodos caracterizam o comportamento típico. Microscopicamente, as neoplasias são compostas por lençóis de células fusiformes entremeadas de células pleomórficas. Demonstração microscópica de estrias cruzadas, típicas dos músculos esqueléticos ou a demonstração imuno-histoquímica do filamento intermediário desmina são úteis para confirmar o diagnóstico de rabdomiossarcoma. A apresentação clínica inclui hematúria, obstrução urinária, hidroureter, hidronefrose e osteopatia hipertrófica.

Distúrbios dos cavalos

Nefrite embólica (*Actinobacillus equuli*)

Actinobacillus equuli é um habitante normal das membranas mucosas do trato alimentar. Contaminação fecal ou extensão de membranas da mucosa oral é o método de inoculação. Contaminação umbilical em potros é a rota mais comum de infecção. Microabscessos ocorrem em uma variedade de órgãos, incluindo os rins, como focos multifocais aleatórios, levantados, bronzeados identificados na superfície de corte em todo o córtex renal (Fig. 11-42, *A* e *B*). Microscopicamente, os capilares glomerulares contêm numerosas colônias de bactérias, entremeadas com *debris* necróticos e extenso infiltrado neutrofílico, que geralmente oblitera os glomérulos (Fig. 11-42, *C*). Como ocorre em muitas outras doenças inflamatórias, se o animal acometido sobreviver, o infiltrado neutrofílico persistirá como abscesso residual focal ou será progressivamente substituído por um número maior de linfócitos, plasmócitos, macrófagos, fibroblastos reativos e, finalmente, cicatrizes coalescentes.

Nefrose miogloBinúrica (rabdomiólise)

Um conjunto de eventos que levam à necrose tubular isquêmica frequentemente ocorre nos rins hipoperfundidos, complicado pela mioglobinúria. Nestas doenças, as concentrações séricas de mioglobina estão aumentadas, uma vez que estes produtos passam para o filtrado glomerular, produzindo grande aumento da concentração intraluminal que causa nefrose mioglobinúrica. Mioglobina não usa uma proteína transportadora e, como é uma molécula pequena, passa com mais liberdade pelo glomérulo e é excretada na urina. A mioglobina não é essencialmente nefrotóxica por si só e infusões intravenosas em animais sadios não produzem lesões reconhecíveis. Entretanto, altas concentrações de mioglobina no filtrado glomerular podem aumentar a necrose tubular que ocorre como resultado da isquemia renal; por exemplo, na rabdomiólise de cavalos, a isquemia renal é secundária ao choque hipovolêmico ou à anemia grave que acompanha. A mioglobinúria pode ter um efeito aditivo deletério sobre o epitélio tubular que já está sofrendo necrose isquêmica. Na necrópsia, o córtex renal dos animais com mioglobinúria severa está difusamente corado em vermelho-marrom a azul-escuro e apresentam cilindros intratubulares de mioglobina (Fig. 11-47).

A fisiopatologia desta condição não é conhecida. Fatores predisponentes e desencadeantes são necessários neste distúrbio multifatorial e a combinação ainda pode ser diferente em cada indivíduo. Possíveis fatores predisponentes incluem sobrecarga de carboidratos, hipóxia local, deficiência de tiamina, vitamina E e deficiência de selênio, anormalidades via metabólica, alterações dos hormônios reprodutivos, hormônios da tireoide e cortisol, vírus e desequilíbrio eletrolítico. Fatores desencadeantes incluem temperamento, manejo, nutrição, doenças

concomitantes, clima, época do ano, desequilíbrios hormonais. Sinais clínicos tendem a ocorrer de forma intermitente durante ou após exercício. A síndrome foi dividida em três formas: (1) forma aguda leve, (2) forma intermediária e (3) forma grave. Urina escura ocorre quando o nível de mioglobina excede 40 mg/100 mL. Dano renal pode ocorrer como resultado de danos circulatórios e precipitação de mioglobina nos túbulos renais. Mecanismo de pigmento induzido por lesão renal ainda não é compreendido, mas o aumento da formação de radicais hidroxila associados à redução de compostos de ferro ferroso e obstrução tubular por cilindros de proteínas de mioglobina são prováveis fatores contribuintes.

Necrose papilar

Hipovolemia durante a administração de AINE pode predispor a necrose papilar. Muitas vezes, isto é observado no exame de necrópsia em cavalos com histórico clínico de administração, mas raramente produz sinais clínicos.

A necrose da papila renal, ou sua contrapartida, a crista medular, é uma resposta da medula interna à isquemia. A necrose papilar pode ser uma lesão primária ou secundária. A necrose papilar ocorre como uma doença primária em animais tratados com fármacos analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e é análoga à nefropatia analgésica em seres humanos. A doença primária ocorre mais frequentemente em equinos tratados por prolongados períodos com fenilbutazona ou flunixina meglumina. Os fármacos associados à necrose papilar são algumas vezes referidos como *papilotoxinas*. As células intersticiais medulares são os alvos primários das papilotoxinas. Essas células têm um papel fundamental na síntese de prostaglandinas, fatores anti-hipertensivos e o glicosaminoglicano da matriz intersticial medular. A lesão das células intersticiais e a inibição da cicloxigenase resultam na diminuição da síntese de prostaglandina, o que reduz o fluxo sanguíneo normal e causa isquemia/hipóxia, aumenta o transporte tubular e modifica a matriz intersticial; o efeito final é a alteração degenerativa nas células epiteliais tubulares na medula interna.

A medula externa e as células da alça de Henle ascendente espessa, em particular, constituem-se na zona menos perfundida dos rins. Isto ocorre porque a medula tem pouca perfusão direta; ao contrário, a maioria do suprimento sanguíneo para a medula vem do córtex. Depois de passar pelo glomérulo, o sangue entra no vaso reto. Por causa desse limitado fluxo sanguíneo, adicionalmente à alta demanda metabólica das células medulares, qualquer lesão ou processo mórbido que reduza ainda mais o fluxo medular pode causar necrose isquêmica (infarto) das papilas. Adicionalmente, a alta demanda metabólica para o transporte celular e a

manutenção de um gradiente iônico para aumentar a concentração urinária tornam esta área particularmente vulnerável. Isso é mais evidente após lesão tubular isquêmica em que as células endoteliais e as tubulares epiteliais edemaciadas, em conjunto com a aderência de neutrófilos nos pequenos vasos, comprometem o equilíbrio de oxigenação e a demanda de energia pelas células tubulares da medula externa. O fluxo sanguíneo medular é, por fim, equilibrado pelas concentrações de vasodilatadores, como prostaglandinas, óxido nítrico e adenosina, e dos vasoconstritores, como endotelina e angiotensina II.

Em geral, as lesões agudas são áreas necróticas irregulares e descoloridas de medula interna, bem demarcadas daquelas de tecido medular sobrevivente (Fig. 11-55). O tecido acometido, em que ocorre necrose de coagulação é amarelo-acinzentado, esverdeado ou róseo. Com o tempo, o tecido necrótico se solta, resultando em um fragmento de tecido solto, friável e sem cor na pelve. A medula interna remanescente usualmente está atenuada e na seção transversal apresenta-se delgada. O córtex que a recobre pode estar um tanto quanto encolhido por causa da atrofia de alguns dos néfrons causada pelo bloqueio dos túbulos na medula afetada. Pequenas porções de tecido medular necrótico amolecido passam, sem maiores consequências, para o ureter. Entretanto, grandes porções de tecido podem obstruir o ureter, causando hidronefrose, ou formar um centro (nido) de precipitação de minerais, resultando na formação de cálculo ureteral ou pélvico. A necrose papilar em geral é um achado incidental durante a necrópsia e raramente conduz à lesão renal e insuficiência progressiva.

Úraco patente

A malformação mais comum da bexiga urinária é a patência do úraco (úraco pérvio). Essa lesão se desenvolve quando há falha no fechamento do úraco fetal e assim, forma-se um canal direto entre o ápice da bexiga e o umbigo. As falhas na involução do úraco remanescente, das artérias e veias umbilicais frequentemente são observadas em casos de onfalite “neonatal” na qual a formação do abscesso resulta na falha em fechar e consequentemente na patência do úraco. Úraco patente também pode ocorrer por causa da obstrução uretral congênita. O aumento da pressão vesical por causa da obstrução força a urina para o úraco e, finalmente, a ruptura do úraco causa uroperitoneum. A condição deve ser diferenciada da ruptura perinatal da vesícula urinária. Os potros são mais comumente afetados, e os animais com esse defeito gotejam urina do umbigo.

Ocasionalmente, durante a oclusão do úraco, a mucosa se fecha, porém o fechamento da musculatura vesical é incompleto. Quando isso ocorre, pode se

desenvolver divertículo vesical (formação de bolsa externa) do ápice da bexiga urinária. Pode ocorrer estase urinária no divertículo, predispondo o animal a cistite ou cálculo urinário.

Infecção por *klossiella equi*

Klossiella equi é um parasita esporozoário do cavalo que tem vários estágios de desenvolvimento no rim após a infecção oral. Nenhuma lesão macroscópica é observada. Vários estágios de esquizogonia podem ser encontrados microscopicamente no epitélio dos túbulos contorcidos proximais e em menor grau no endotélio glomerular (Fig. 11-68). Estágios de esporogonia estão presentes nas células epiteliais da alça de Henle, mas diferentes estágios dos coccídios ocorrem multifocalmente nos túbulos comprometidos. Ocasionalmente, entretanto, *Klossiella equi* tem sido associada a lesões multifocais de necrose tubular discreta e, no caso de ruptura tubular, a infiltrados intersticiais de linfócitos e plasmócitos. A função renal é tipicamente normal.

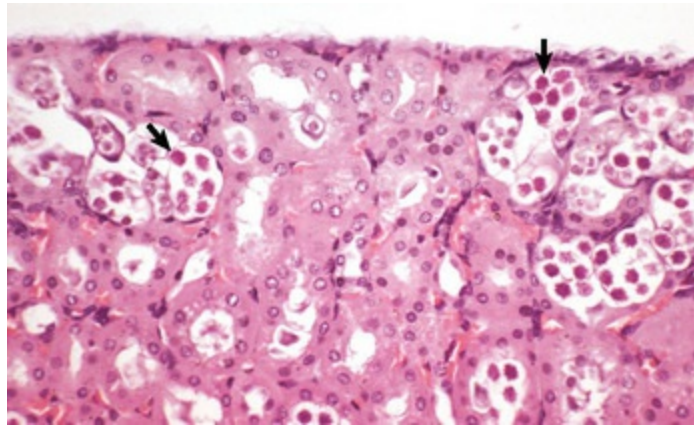



Fig. 11-68 Infecção por *Klossiella equi,* rim, cavalo.
Epitélio tubular contendo vários estágios de desenvolvimento de *Klossiella equi (setas).* Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Distúrbios de ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

Toxicidade de carvalho: necrose tubular aguda (*Quercus* spp.)

Os ruminantes desenvolvem necrose tubular após a ingestão de folhas, brotos ou ramos de carvalhos e arbustos (*Quercus* spp.). As substâncias tóxicas são metabólitos de taninas e incluem ácido tânico, ácido gálico e pirogalol; entretanto, o mecanismo da lesão tubular é desconhecido. Os bovinos agudamente acometidos apresentam rins

edemaciados, pálidos, que ocasionalmente apresentam hemorragias petequiais (Fig. 11-69). Edema perirrenal é uma lesão comum e as cavidades orgânicas contêm excessiva quantidade de um fluido claro. Células endoteliais são alvo para a ligação dos metabólitos tóxicos, posteriormente, resultando em extravasamento vascular. Os rins estão edemaciados e pálidos e há hemorragias nas superfícies capsular e cortical. Microscopicamente, necrose tubular aguda proximal com cilindros e hemorragia intratubular são características e os casos crônicos desenvolvem nefrite intersticial crônica com as mudanças comuns de fibrose, atrofia, córtex delgado e uma superfície finamente deprimida.

Fig. 11-69 Necrose tubular aguda, toxicidade de carvalho, rim, vaca.
Ingestão de folhas, brotos ou sementes de carvalho produz petéquias na cortical, necrose tubular aguda e edema perirrenal. O princípio tóxico é um metabólito de taninos de carvalho que provoca necrose tubular aguda, a qual cura por cicatrização.

(Cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Doença renal polposa

Doença renal polposa é uma condição única causada por *Clostridium perfringens* tipo D cuja toxina épsilon se liga a células epiteliais tubulares renais e causa degeneração seletiva dos túbulos distais. O fator crítico predisponente é o acesso ao amido excessivo no intestino delgado, que permite a proliferação bacteriana excessiva. Hiperglicemia e glicosúria podem ocasionalmente ser detectadas. Embora o intervalo pós-morte seja fundamental para a avaliação da "polposidade", as lesões clássicas de necrópsia são congestão medular, hemorragia e degeneração tubular (Fig. 11-49, *A*). Lesões histológicas incluem degeneração leve e necrose do epitélio dos túbulos contorcidos proximais com edema, congestão e hemorragia intersticial do córtex renal e congestão da medula (Fig. 11-49, *B)*.

Nefrite embólica (rim manchado de branco)

Nefrite embólica, ou rim manchado de branco, é o exemplo mais conhecido de nefrite intersticial não supurativa. Ela ocorre como resultado da formação de abscesso e quando as bactérias (*Escherichia coli, Salmonella* spp. ou *Brucella* spp.) colonizam os rins. As bactérias se alojam nos tufos glomerulares e capilares peritubulares e produzem múltiplos pequenos nódulos brancos de tamanhos variados por todo o córtex (Fig. 11-70). Histologicamente, as lesões são compatíveis com microabscessos, que são logo substituídos por linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Se a cura ocorre, é por formação de cicatrizes e atrofia. Aderências capsulares podem estar presentes.

Fig. 11-70 Nefrite intersticial multifocal (rim manchado de branco), rim, bezerro. Múltiplos focos de células inflamatórias (geralmente neutrófilos), amarelopálidos ao branco, de 2 a 5 mm estão espalhados aleatoriamente em toda a superfície do rim (como mostrado aqui).

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Nefrite intersticial (leptospirose)

A patogênese da leptospirose é discutida como um exemplo de nefrite tubulointersticial bacteriana aguda, a causa mais bem conhecida que inclui os sorovares de *Leptospira interrogans*. Apesar de os neutrófilos poderem estar presentes na luz tubular, a lesão crônica predominante está no interstício, que torna-se infiltrado por monócitos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos. Sorovares *hardjo, pomona* e *grippotyphosa* são os mais comumente implicados na infecção renal em bovinos. Pequenos ruminantes são relativamente resistentes à infecção. Infecção com o sorovar *hardjo* adaptado raramente causa disfunção evidente. Sorovares não adaptados criam lesões renais, desde dano direto ao endotélio vascular, hipóxia causada por anemia, dano epitelial tubular até acúmulo de hemoglobina intratubular e nefrite intersticial. A gama de lesões varia de nefrite intersticial leve a moderada à nefrite intersticial linfocítica grave difusa com fibrose (Fig. 11-73).

Nefrite intersticial crônica tem infiltrado mononuclear, fibrose intersticial e atrofia tubular generalizada. No caso da exposição ao herpesvírus gama da febre catarral maligna, lesões de nefrite intersticial crônica são caracterizadas por infiltrado inflamatório crônico persistente composto por linfócitos e menor quantidade de plasmócitos no interstício, acompanhado por quantidades variáveis de fibrose. Ocasionalmente, com esta condição, vasculite pode ser detectada nos vasos em torno do qual boa parte da inflamação intersticial ocorre e pode ajudar a diferenciar os dois agentes.

Nefrite granulomatosa: toxicose por ervilhaca peluda (*vicia* spp.)

Ervilhaca peluda é uma leguminosa utilizada em todas as regiões com extensiva criação e pode ser administrada como pastagem, feno ou silagem. Intoxicação por ervilhaca peluda é uma manifestação única da ingestão da planta tóxica que pode resultar em lesões de inflamação granulomatosa e eosinofílica no rim, pele e outras vísceras. O mecanismo tóxico não está claramente determinado para a doença visceral. Tem sido postulado que a inflamação visceral é semelhante a um tipo de reação de hipersensibilidade tipo IV e pode ser causada pela formação de antígeno na forma de um hapteno ou um antígeno completo que sensibiliza os linfócitos. Embora as lesões macroscópicas na necrópsia possam envolver múltiplos órgãos, o rim contém infiltrados corticais radiantes a multifocais (Fig. 11-56, *A*). Estes são muitas vezes orientados em torno da vasculatura. Histologicamente, os infiltrados são misturados e incluem monócitos, linfócitos, plasmócitos, células gigantes multinucleadas e eosinófilos (Fig. 11-56, *B)*. A síndrome clínica se desenvolve várias semanas após a ingestão da planta e a manifestação dérmica de prurido constantemente é vista ao mesmo tempo. Mortalidade pode ocorrer 10 a 20 dias após a doença começar, e o gado mais velho e os de Holandeses ou raças Angus são os mais suscetíveis. O diagnóstico muitas vezes é feito por exclusão.

Pielonefrite

Após a colonização do trato urinário inferior com bactérias do intestino ou de origem dérmica, os mecanismos de defesa locais podem ser superados e permitem a colonização da pelve e subsequente infecção do rim. Assim, a pielonefrite é frequentemente bilateral. *Corynebacterium renale* é um organismo obrigatório reconhecido da mucosa urinária e um patógeno em potencial para os bovinos porque este organismo tem pili para acomodar aderência e resistir ao fluxo do trato urinário

inferior.

Pielonefrite aguda é incomum em bovinos e, muitas vezes, é vista como um achado incidental em necrópsia (Fig. 11-53). Pielonefrite crônica de bovinos é descrita como uma nefrite tubulointersticial supurativa lenta e progressiva com excessivo comprometimento da medula e acúmulo de pus nos cálices, de tal forma que uma porção fina do córtex pode ser tudo o que resta ou, mais comumente, como infiltrados intersticiais radialmente distribuídos com ou sem fibrose (Fig. 11-54). Com a progressão da fibrose, há retração cicatricial que se estende a partir da superfície cortical para toda a medula até o nível da pelve.

Linfossarcoma renal

Linfossarcoma renal é comum no gado, já que a neoplasia é um dos tumores mais comuns da espécie bovina. A causa é o vírus da leucose bovina (BLV), um retrovírus, conhecido por ser transmitido pelo contato de sangue entre animais. Lesões macroscópicas podem ser vistas como aumento de volume renal difuso ou mais comumente como vários nódulos corticais castanhos, macios, mal definidos (Fig. 11-59, *E* e *F)*. Infiltrados peripélvicos e periureterais são comuns em bovinos e podem produzir simultaneamente hidronefrose. Infiltrados focais ou difusos de linfócitos neoplásicos obliteram o interstício e/ou túbulos.

Urolitíases

Em casos de urolitíase em bovinos, a flexura sigmoide é mais comumente afetada. A obstrução pode ser causada por um agregado mineral grande, discreto ou por acúmulo de material fino como areia. Hemorragia e necrose da mucosa uretral são típicas no local da apresentação de urólitos. Em casos mais graves, com subsequente ruptura, pode haver acúmulo subcutâneo de urina na região inguinal, prepúcio e abdome ventral. Urólitos seriam encontrados mais comumente em machos e machos castrados. Urólitos de sílica (cálculos) são um problema para os ovinos e gado que pastam gramíneas nativas das pastagens do oeste da América do Norte. O ácido silícico não polimerizado é dissolvido no líquido rumenal e excretado em altas concentrações na urina sob condições apropriadas.

Os cálculos de sílica (dióxido de sílica 75%) são muito comuns nos ruminantes em pastagens. Certas gramíneas contêm 4% a 5% de sílica; a maioria da sílica é insolúvel exceto aquela que se encontra na seiva celular (ácido silícico não polimerizado). Após absorção, a sílica retorna ao intestino nas secreções digestivas; menos de 1% da sílica da dieta é excretada na urina e até 60% é reabsorvida do

filtrado. Entretanto, quando a produção da urina é muito baixa, a concentração de ácido silícico excretado na urina pode alcançar até cinco vezes o nível de saturação. A precipitação, a partir de solução, exige outras substâncias na urina. Os urolitos de sílica são duros, esbranquiçados a marrom-escuros, radiopacos, geralmente laminados, de diâmetro amplo e se constituem na principal causa de obstrução do trato urinário. A formação de cálculo é reduzida em níveis subclínicos, adicionando-se cloreto de sódio à ração, acidificando a dieta ou reduzindo a proporção cálcio:fósforo na dieta. Estruvitas se desenvolvem em ruminantes em rações de grãos de cereais, particularmente aquelas que são peletizadas e com alto nível de fósforo.

Consulte a seção sobre Distúrbios de Animais Domésticos para as ilustrações.

Hematúria enzoótica

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult *em www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Samambaia – neoplasia induzida

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult *em www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Amiloidose

Amiloidose é uma nefropatia do gado com perda esporádica de proteínas. Diarreia crônica, produtividade ruim e perda de peso são comuns. Amiloide é classificado como tipo AA, o qual está associado a inflamação crônica; essas condições muitas vezes são vistas simultaneamente. Fibrilas AA são criadas por meio do catabolismo anormal de amiloide sérico A (SAA). No exame de necrópsia macroscópico, os rins são castanho-amarelos e aparecem pálidos ao corte. Deposição histológica de amiloide ocorre no glomérulo, interstício e lumens tubulares.

Distúrbios de suínos

Glomerulonefrite de suínos

Embora seja uma entidade rara em suínos, GN é vista como uma sequela de infecções crônicas com cólera suína, peste suína africana, citomegalovírus sistêmico e abscessos estreptocócicos do grupo A. Além disso, formas herdadas de GN

membranoproliferativa em suínos Yorkshire ocorrem em função de uma deficiência autossômica recessiva da proteína fator H, inibidora do complemento. A GN pode ser observada na vasculite sistêmica em casos de dermatite suína e síndrome de nefropatia. Lesões renais na forma aguda desta síndrome são exsudativas e, ocasionalmente, necrosantes com uma vasculite acompanhando. Pensa-se que esta resposta é uma forma de hipersensibilidade imunomediada (tipo III). PRRS e circovírus são implicados quando a viremia pode coexistir com a presença de anticorpos, uma situação que facilita a formação de imunocomplexos. Uma síndrome similar de dermatite porcina e nefropatia, caracterizadas por GN com fibrina intralesional e nefrite intersticial está associada a altos títulos de anticorpos para PCV2, que acredita-se iniciarem as lesões glomerulares e dérmicas nestes casos. Na GN aguda, macroscopicamente, não há espessamento, palidez, edema e petéquias na cortical. Eventualmente, isso produz infiltrados corticais granulares e os rins podem aparecer encolhidos e contraídos em razão da fibrose cortical.

Nefrite tóxica

Ingestão de várias espécies de caruru pode causar insuficiência renal aguda em porcos. Lesões macroscópicas incluem marcado edema perirrenal e efusões serosas tingidas de sangue em outras partes do corpo. Histologicamente, inchaço e necrose das células epiteliais de revestimento, presença de cilindros, túbulos dilatados e edema intersticial leve são característicos.

Leptospirose

Adaptados ao hospedeiro a *Leptospira* sorovares *Pomona, tarassovi* e *australis* causam doenças significativas em suínos. A localização preferencial do organismo ocorre nos túbulos renais proximais e a passagem para o interstício resulta na nefrite intersticial multifocal, semelhante ao observado em bovinos e cães. Macroscopicamente, focos brancos mal circunscritos de várias formas e tamanhos que correspondem a infiltrados de linfócitos, plasmócitos e macrófagos nos tecidos intersticiais estão presentes. Além disso, nos casos crônicos, fibrose intersticial ocorre simultaneamente.

Circovírus (nefrite intersticial viral)

A infecção por circovírus suíno resulta na síndrome de caquexia multissistêmica pós-desmame (PMWS) e pode produzir uma variedade de lesões. Macroscopicamente, existem focos brancos vistos dentro do parênquima renal. Eles correspondem a lesões inflamatórias renais, incluindo nefrite tubulointersticial linfoplasmocitária e/ou

nefrite intersticial granulomatosa. Além disso, nefrite intersticial multifocal pode ser observada com citomegalovírus, adenovírus e PRRS.

Urolitíases

Cálculos urinários (urólitos) são concreções formadas em qualquer parte do sistema coletor urinário embora alguns se originem no trato urinário inferior ou como cálculo microscópico nos túbulos coletores renais, o ponto em que a maioria se desenvolve é desconhecido. Os cálculos urinários vesicais podem ser únicos ou múltiplos, de tamanho variável (2 a 10 cm) e algumas vezes são compostos de um material fino, arenoso, que causa a turvação da urina. Porcos mais comumente têm urólitos de carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, estruvita e ácido úrico ou urato. Tal como acontece com outras espécies, doença obstrutiva e/ou ruptura pode ocorrer nos locais de alojamento, que é mais comumente visto nos machos.

Consulte a seção sobre Distúrbios de Animais Domésticos para as ilustrações.

Verme do rim

Na América do Norte, o verme renal *(Stephanurus dentatus)* é encontrado mais frequentemente em suínos adultos na região sul dos Estados Unidos. O parasito constitui-se em um problema também em outros países de clima quente. *Stephanurus dentatus* é um verme estrongiloide que migra para o rim depois de completar parte de seu ciclo através do fígado. Os vermes adultos normalmente se encistam na gordura perirrenal; entretanto, alguns parasitas podem residir nos rins. Os cistos peripélvicos geralmente se comunicam com a pelve renal e o ureter; e fibrose e tecido de granulação crônico podem recobrir o parasita. Ocasionalmente, os ovos dos nematódeos estão presentes no sedimento urinário.

Erisipelótrix

Erysipelothrix rhusiopathiae é a causa bacteriana mais comum de nefrite embólica em suínos. O organismo pode se espalhar para os rins após envolvimento cutâneo ou mais comumente como resultado de bacteremia relacionada com o desenvolvimento de endocardite valvular séptica. Macroscopicamente, a doença apresenta-se como hemorragias glomerulares vistas como regiões multifocais de hemorragia identificada em todo o córtex renal ou como múltiplos focos de infiltrados inflamatórios de cor castanha a branca no interstício renal (Fig. 11-71). Histologicamente, a alteração descrita na primeira situação é característica da GN embólica séptica com fibrina e

agregados de neutrófilos observados dentro de tufos capilares glomerulares ou como pequenos abscessos no interstício.

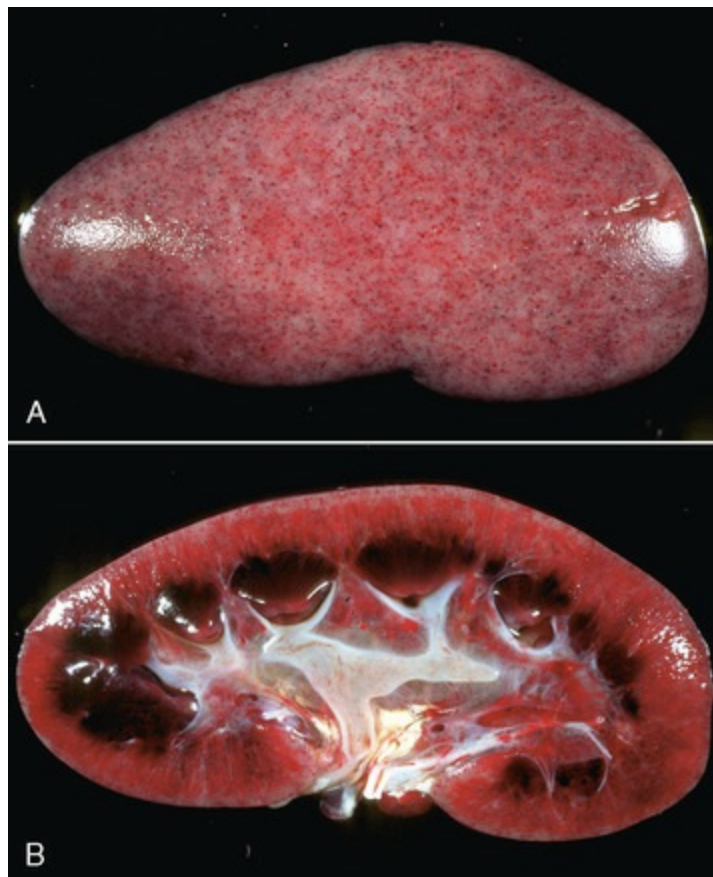



Fig. 11-71 Hemorragia cortical renal septicêmica, induzida por bactérias, erisipelas, rim, suíno. **A,** Hemorragias petequiais causadas por êmbolo séptico de *Erysipelotrhix rhusiopatiae* estão distribuídas ao acaso sobre a superfície capsular do rim. **B,** Corte dorsal. Petéquias semelhantes estão presentes na superfície de corte do córtex renal.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Distúrbios de cães

Vasculopatia do cachorro galgo

Uma vasculopatia idiopática glomerular e cutânea, anteriormente conhecida como *podridão de Alabama*, ocorre em galgos e é uma doença potencialmente fatal, de etiologia desconhecida. Como o nome sugere, normalmente afeta a pele e os rins dos galgos de corrida e em idade de treinamento. Normalmente, existem características, como úlceras cutâneas bem demarcadas nas extremidades, com trombocitopenia concomitante e insuficiência renal aguda. A causa desta doença é desconhecida, mas as lesões renais se assemelham àquelas observadas em casos de coagulação intravascular disseminada (CID), púrpura trombocitopênica trombótica e síndrome

hemolítica urêmica em seres humanos. À necrópsia, os rins dos cães afetados são edematosos e congestos e apresentam petéquias corticais (Fig. 11-44, *A*). Microscopicamente, numerosos glomérulos têm trombos fibrinosos, de forma segmentar ou global, hemorragia e necrose (Fig. 11-44, *B*). No polo vascular glomerular, as paredes das arteríolas aferentes apresentam depósitos de fibrina e focos de necrose. Além disso, existem lesões de pele eritematosas multifocais e/ou ulceradas, normalmente acompanhadas por edema de membros distais como o resultado de uma vasculite cutânea semelhante. Achados da microscopia eletrônica indicam que o dano endotelial glomerular é um evento importante no início da patogênese dessa condição.

Intoxicação por etilenoglicol

A ingestão de etilenoglicol (anticongelante) é uma das causas mais comuns de intoxicação e necrose tubular aguda em cães, gatos e ocasionalmente em porcos. O etilenoglicol, principal constituinte do anticongelante, é facilmente absorvido pelo trato gastrointestinal e uma pequena porcentagem é oxidada pela de-hidrogenase alcoólica hepática em metabólitos tóxicos glicoaldeídos, ácido glicólico, glioxalato e oxalato. O etilenoglicol e seus produtos metabólicos tóxicos são filtrados pelos glomérulos e a necrose tubular aguda é causada pela interação direta desses metabólitos tóxicos, especialmente ácido glicólico com o epitélio tubular (Fig. 11-72, *A* e *B*). Um grande número de focos de cristais amarelo-pálidos de oxalato de cálcio precipita-se em lumens renais tubulares, células epiteliais tubulares e interstício (Fig. 11-72, *C*) com significado particular. Esses cristais causam obstrução intrarrenal e degeneração e necrose do epitélio tubular e acredita-se que sejam o efeito direto da lesão mecânica. Utilizando-se luz polarizada, a identificação microscópica de grande número desses cristais piramidais arredondados, birrefringentes, arranjados em rosetas ou feixes no interior dos túbulos renais é virtualmente patognomônica da toxicidade por etilenoglicol em cães e gatos (Fig. 11-72, *D*).

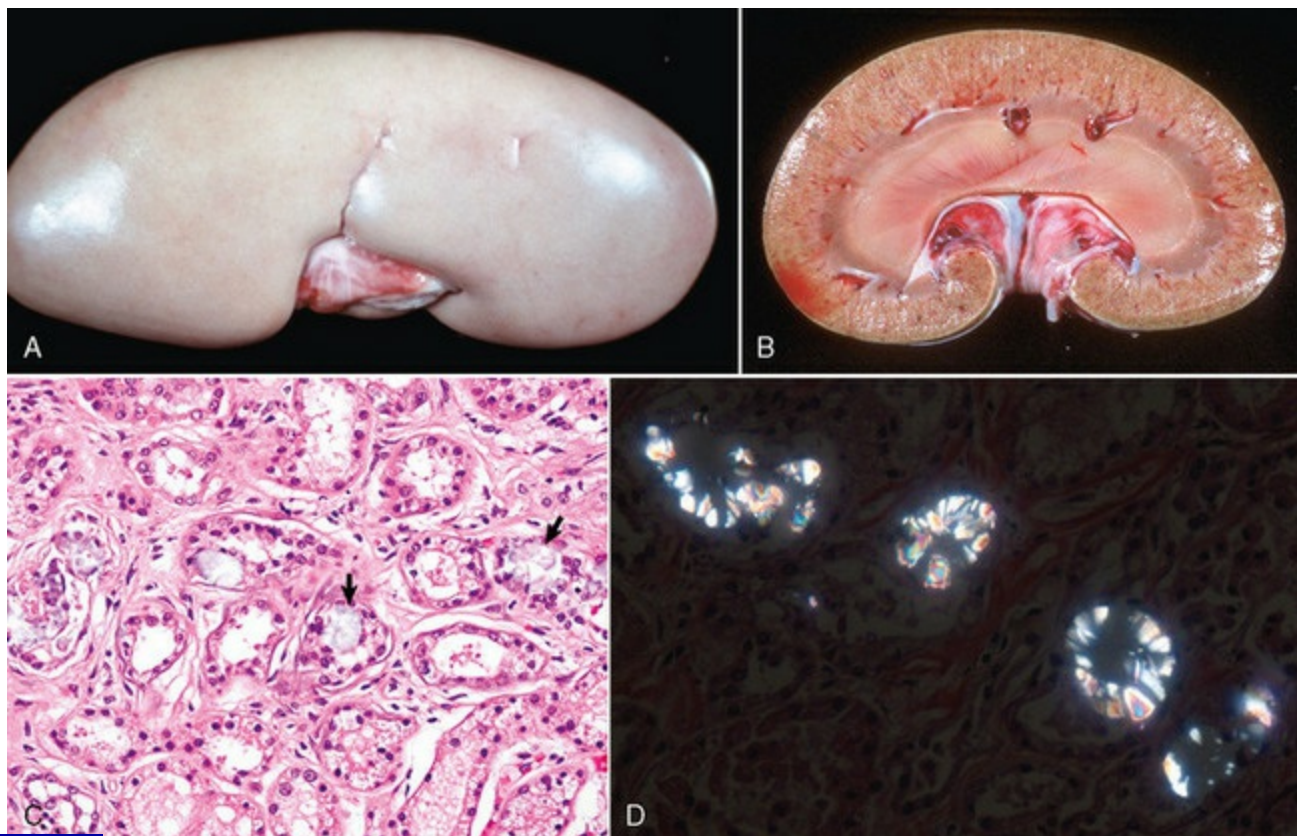



Fig. 11-72 Nefrose por oxalato, rim.

A, Suíno. Nefrose por oxalato após ingestão de plantas contendo oxalato. O rim está difusamente bege-pálido e edemaciado. **B,** Corte dorsal, cão. O córtex é bege-pálido e finamente manchado de preto em função da deposição de múltiplos focos pequenos de cristais de oxalato nos túbulos renal. **C,** Canino. Dilatação tubular, necrose e regeneração precoce (aumento do número de células epiteliais forrando diversos túbulos). Numerosos túbulos contêm cristais de oxalato *(setas)* que dilataram os túbulos, com compressão dos epitélios. Coloração H&E. **D,** Gato. Feixes irradiantes birrefringentes de cristais de oxalato de cálcio nos túbulos renais. Luz polarizada. Coloração H&E.

*(**A** e **B,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C,** cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **D,** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Necrose tubular aguda (aminoglicosídeos)

Os antimicrobianos aminoglicosídeos, como as gentamicinas, neomicinas, canamicinas, tobramicinas, amicacinas e estreptomicinas são nefrotóxicos. A toxicidade renal relativa varia entre os diferentes fármacos aminoglicosídeos e se correlaciona com a concentração do composto no córtex renal. A neomicina, que é altamente nefrotóxica, concentra-se em grande quantidade no córtex renal; enquanto a estreptomicina, a menos nefrotóxica, não se concentra preferencialmente no córtex renal. Embora a gentamicina seja intermediária quanto à nefrotoxicidade, entre a neomicina e a estreptomicina, a lesão tubular por gentamicina ocorre com alguma frequência porque ela é o antimicrobiano usado mais comumente em medicina

veterinária.

A suscetibilidade das espécies animais aos efeitos nefrotóxicos desses fármacos é variável e está relacionada com as diferenças de suscetibilidade dos túbulos renais e com as diferenças na taxa de excreção ou inativação do fármaco entre as espécies animais. Os aminoglicosídeos tornam-se concentrados nos lisossomos e seus efeitos tóxicos ocorrem após a liberação de altas concentrações dos fármacos dessas organelas. Níveis tóxicos dos aminoglicosídeos produzem as seguintes alterações:

- Tornam-se concentrados nos lisossomos.
- Subsequentemente escapam dos lisossomos para se acumularem no citoplasma.
- Alteram o transporte da membrana celular pela inibição de Na^+/K^+-ATPase, causando um influxo intracelular de hidrogênio, íons de sódio e água.
- Inibem a atividade da fosfolipase, de forma que os fosfolipídios se acumulam intracelularmente.
- Alteram a função mitocondrial.
- Inibem a síntese de proteína.

Essas alterações bioquímicas são responsáveis pelas lesões de edema agudo das células epiteliais tubulares proximais, edema da mitocôndria, ruptura dos lisossomos, dilatação do retículo endoplásmico, perda do bordo em escova e morte celular.

Leptospirose

Os cães são suscetíveis a vários sorovares de *Leptospira,* apesar de *L. icterohaemorrhagiae* e *L. canicola* serem determinados como os isolados caninos mais comuns. Leptospiras penetram no corpo através de brechas nas membranas mucosas, multiplicam-se e se espalham para os rins onde persistem nas células tubulares renais. Cães afetados podem apresentar febre, anorexia, vômitos, desidratação, icterícia, dores musculares e evidência de coagulopatia. Nas infecções mais crônicas, febre, uveíte anterior, anorexia e perda de peso são observados. Macroscopicamente, infiltrados inflamatórios que se estendem a partir da junção corticomedular à superfície capsular estão presentes (Fig. 11-73, *A)*. Nas fases mais agudas, em que o dano tubular é proeminente, haverá infiltração de neutrófilos, mas isso muda rapidamente para linfócitos e plasmócitos. Em casos mais crônicos, quantidades variáveis de fibrose e cicatrizes subcapsulares ocorrem (Fig. 11-73, *B)*. Leptospiras podem muitas vezes ser identificadas no citoplasma e no lúmen dos túbulos afetados quando se utilizam colorações especiais com prata (Fig. 11-73, *C)*.

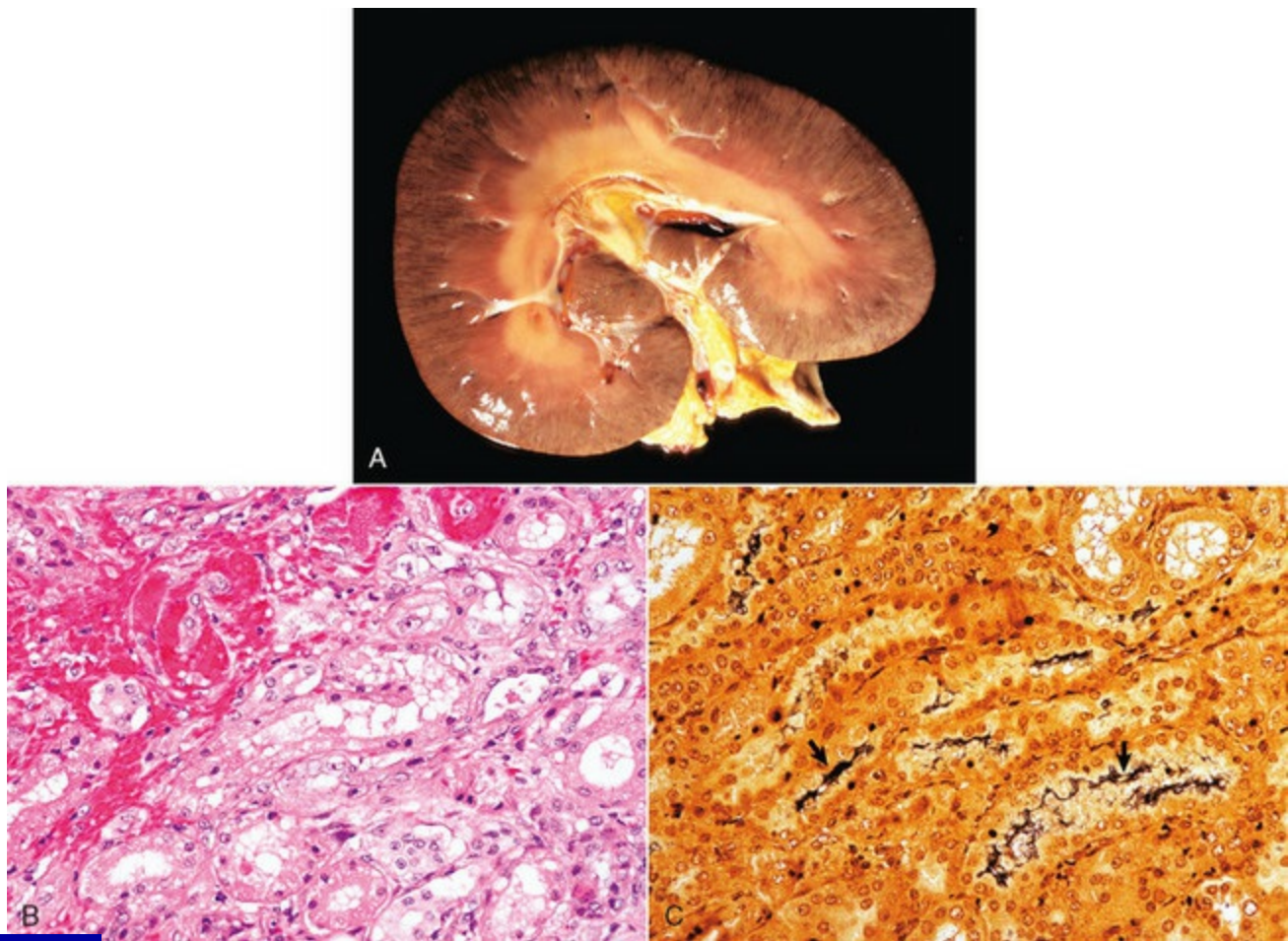



Fig. 11-73 Leptospirose aguda, rim.

A, Nefrite intersticial, infecção aguda por leptospira, corte dorsal, cão. Estrias pálidas radiais são causadas por necrose tubular cortical e pelo infiltrado inflamatório intersticial agudo. A gordura hilar e a medula são amareladas como resultado da icterícia. **B,** Necrose tubular aguda, regeneração precoce, cão. Observe os segmentos do epitélio tubular desprovido de núcleo (necrose de coagulação) *(superior, esquerdo)* e a hemorragia. Nesta fase inicial, existe ausência quase total de células inflamatórias no interstício, mas mais tarde, no estágio subagudo da leptospirose, existem infiltrados intersticiais de linfócitos e de plasmócitos, que estão próximos da junção corticomedular. Coloração H&E. **C,** Leptospira, bovino. Numerosas leptospiras *(setas)* estão presentes no lúmen dos túbulos. Colonização de leptospiras em células epiteliais dos túbulos é típico desta bactéria. Warthin Starry, coloração de prata.

*(**A** e **C,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B,** cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Hepatite infecciosa canina

Glomerulite, causada por um insulto viral direto ao glomérulo, ocorre em doenças virais sistêmicas agudas, como hepatite infecciosa canina aguda. As lesões são discretas, geralmente transitórias e resultam da replicação viral no endotélio capilar. A glomerulonefrite viral aguda produz as seguintes lesões macroscópicas:

- Os rins ficam ligeiramente edemaciados.

- A superfície capsular renal torna-se lisa.
- Os rins apresentam coloração normal ou pálida.
- Os glomérulos são visíveis como pontos de coloração avermelhada na superfície de corte do córtex.

Inclusões intranucleares induzidas por vírus estão presentes no endotélio capilar glomerular, nas infecções pelo vírus da hepatite canina infecciosa. As inclusões são grandes, de coloração basofílica a magenta e preenchem o núcleo ou são separadas da membrana nuclear por um halo claro. Em casos de glomerulite viral, as lesões incluem hipertrofia do endotélio, hemorragia, necrose do endotélio e edema e espessamento do mesângio. Clinicamente, os animais estão doentes de forma sistêmica pela infecção viral, mas os sinais glomerulares são especificamente aqueles de proteinúria transitória.

Herpesvírus canino

Em filhotes com menos de 4 a 6 semanas de idade, infecções intrauterinas ou neonatais podem ocorrer com insultos sendo direcionados para o rim. Normalmente, há necrose tubular aguda com hemorragia e presença de inclusões eosinofílicas a anfofílicas intraepiteliais intranucleares (Fig. 11-74). Uma vez que os filhotes são mais velhos, normalmente mais de 12 a 16 semanas, as infecções por herpesvírus deixam de induzir lesões renais.

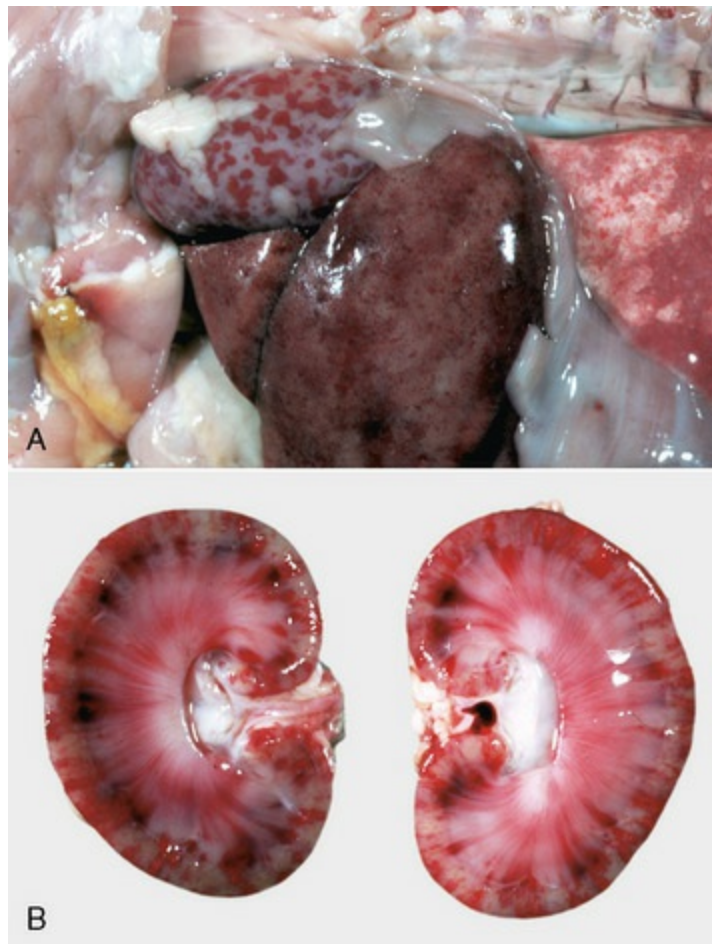



Fig. 11-74 Nefrite por herpesvírus canino (herpesvírus canino tipo I), rim, cão neonato. **A,** Vísceras abdominais. Hemorragias corticais renais multifocais são características macroscópicas desta doença. **B,** Corte dorsal, Hemorragias corticais multifocais devido à vasculite induzida por vírus associada a necrose e hemorragia secundária.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tenessee.)

Pielonefrite

Cães com pielonefrite aguda podem apresentar febre, depressão, costas arqueadas de dor lombar ou renal, polidipsia e poliúria. As causas mais comuns de pielonefrite bacteriana em ordem de frequência incluem infecção com *Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Streptococcus* sp., *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* sp. Para a maior parte, estes organismos aproveitam-se dos mecanismos de defesa do trato urinário inferior alterados e ascendem a partir do trato urinário inferior para colonizar a pelve renal. Macroscopicamente, pode haver acúmulo de exsudato supurativo na pelve com extensão variável de infiltrados celulares castanhos da medula para porções variáveis do córtex suprajacente (Fig. 11-53, *A* e *B)*. Histologicamente, há perda e necrose tubular com extensão de colônias de bactérias e quantidades variáveis de neutrófilos dentro de túbulos e interstício (Fig. 11-53, *C)*. Nas formas mais crônicas, o número de

neutrófilos é reduzido e linfócitos e plasmócitos predominam.

Nefropatia juvenil progressiva

O desenvolvimento de fibrose renal bilateral grave foi descrita em animais jovens de diversas raças e referida como *nefropatia juvenil progressiva* ou *doença renal familial (hereditária)*. Em muitas raças de cães, a tendência familial é demonstrada (Quadro 11-11), mas o modo de transmissão foi determinado com certeza em apenas algumas raças de cães. Em Samoyeds, a lesão é relacionada com o sexo; nos Bull terriers, é autossômica dominante e nos Shih Tzu a doença parece ter uma herança recessiva autossômica simples.

Quadro 11-11 Raças de Cães com Nefropatia Juvenil Progressiva

- Cocker spaniel americano
- Cocker spaniel inglês
- Elkhounds norueguês
- Samoyed
- Doberman pinscher
- Lhasa Apso
- Shih tzu
- Soft-coated wheaten terrier
- Bull terrier
- Poodles standard
- Alaskan malamute
- Schnauzer miniatura
- Pastor alemão
- Keeshounds
- Chow chow
- Weimaraner
- Golden retriever

A nefropatia juvenil progressiva é uma síndrome cujas manifestações morfológicas podem ser o resultado de qualquer processo patológico crônico grave. As principais manifestações incluem as que se seguem:

- GN membranoproliferativa
- Doença tubular de causa desconhecida com atrofia tubular e fibrose intersticial

• Displasia renal.

As lesões renais macroscópicas da nefropatia juvenil progressiva são variáveis entre as raças acometidas e entre os cães acometidos em uma mesma raça. Geralmente, os rins estão notavelmente diminuídos, marrom-claros a esbranquiçados e firmes (Fig. 11-32, *C* e *D)*. A superfície renal pode ser difusamente pontilhada e ter um padrão granular fino, particularmente naqueles cães nos quais a doença glomerular é o evento primário. Nos casos de nefropatia juvenil que são de origem tubular ou displásica, a superfície renal pode ter áreas de cicatriz cortical, profundamente deprimidas e distribuídas ao acaso. Na superfície de corte, o córtex é fino e tem cicatrizes radiais lineares. A medula em geral apresenta-se difusamente fibrosada. Cistos pequenos (1 a 2 mm), de vários tamanhos, são vistos no córtex e na medula.

No cão Doberman pinscher, a lesão primária é uma glomerulopatia que se assemelha microscopicamente à glomerulonefrite membranoproliferativa. Tardiamente, no curso clínico da doença, as lesões incluem fibrose periglomerular intensa, atrofia tubular e dilatação cística do espaço de Bowman (urinário) e túbulos. Nos Samoyeds afetados e Cocker spaniels inglês, fendas multilamelares da membrana basal glomerular são causadas por anormalidades hereditárias no colágeno da membrana basal. Essas lesões progridem para uma grave glomeruloesclerose.

Nos Elkhounds noruegueses, um distúrbio tubular de causa desconhecida foi descrito, caracterizando-se por atrofia tubular progressiva, fibrose periglomerular e intersticial e glomeruloesclerose sem nenhuma indicação de uma doença glomerular primária.

A nefropatia juvenil progressiva foi descrita em Lhasa Apsos, Shih tzus, Wheaten terriers, Poodles Standard e Golden retrivier como uma condição que se assemelha à displasia renal, definida como uma anormalidade do desenvolvimento renal como resultado de uma diferenciação anômala. Glomérulos pequenos, enrugados, semelhantes aos glomérulos fetais, compostos de pequenas células com núcleo denso, mínimo tecido mesangial e capilares não patentes podem ser vistos entremeados com glomérulos normais, escleróticos ou hipertrofiados. Outras lesões incluem marcante fibrose intersticial e dilatação tubular. A maioria dos rins apresenta mínimo infiltrado intersticial de células linfoplasmocitárias.

Nefropatia juvenil em cães boxer caracteriza-se por fibrose pericapsular e intersticial, infiltração de células inflamatórias, túbulos dilatados, glomérulos escleróticos e calcificação distrófica.

Embora existam variações nas lesões macro e microscópicas (Fig. 11-32, *E*), bem como na patogenia da nefropatia progressiva entre as diferentes raças, um típico

caso é um cão de 4 meses a 2 anos de idade que apresenta poliúria, polidipsia e uremia. A apresentação clínica, lesões macroscópicas e alterações microscópicas são idênticas àquelas da doença renal crônica e fibrose renal nos animais maduros ou idosos.

Carcinoma renal

Carcinomas renais são as neoplasias renais primárias mais comuns e ocorrem mais frequentemente em cães idosos. As causas específicas de adenocarcinomas renais em humanos são bem determinadas em comparação com aqueles de espécies animais, e pouco se sabe especificamente sobre a patogênese desta entidade em cães. Essas neoplasias renais são geralmente grandes (até 20 cm em diâmetro), esféricas a ovais e firmes. Geralmente, são amarelo-pálidas e contêm áreas escuras de hemorragia e necrose e focos de degeneração cística. As massas geralmente ocupam e obliteram um polo do rim e crescem por expansão comprimindo o tecido renal normal adjacente (Fig. 11-58). Os tipos histológicos incluem papilar, tubular e sólido (Fig. 11-58, *C)*, com a variante sólida sendo a menos diferenciada. Frequentemente ocorrem metástases para os pulmões, linfonodos, fígado e adrenal. O carcinoma renal foi associado a condições paraneoplásicas, principalmente policitemia. Isso porque há superexpressão concomitante de eritropoietina, que aumenta a produção de células vermelhas sanguíneas na medula óssea.

Uma variante do típico carcinoma renal foi descrita em cães Pastor alemão em associação à dermatofibrose nodular. As lesões são hereditárias e consistem em cistoadenomas ou cistoadenocarcinomas renais, multifocais e bilaterais. Macroscopicamente, se assemelham aos adenocarcinomas descritos anteriormente, mas os cistos são muito mais proeminentes. As células neoplásicas formam camadas sólidas, ou têm padrão de crescimento tubular ou papilar e as células nos carcinomas são muito mais atípicas e anaplásicas. As células variam de forma, de cuboide e colunar a poliédrica, variam de tamanho e têm citoplasma eosinofílico granular ou claro. Os núcleos variam de pequenos, redondos, granulares e uniformes a grandes, ovais, vesiculares e pleomórficos. As figuras mitóticas são numerosas. Essas neoplasias têm um moderado estroma fibrovascular.

Urolitíases

Consulte a seção sobre Distúrbios de Animais Domésticos para as ilustrações.

Cálculos de Estruvita

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult *em www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Ácido Úrico e Cálculos de Uratos

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult *em www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Cálculos de Xantina

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult *em www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Cálculos de Cistina

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult *em www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Urocistite crônica

Várias manifestações de urocistite crônica existem em cães e incluem aquelas com proliferação folicular linfoide proeminente na submucosa (cistite folicular) e aquelas com alterações epiteliais polipoides proeminentes (polipoide). Cistite folicular (Fig. 11-65) tem uma aparência macroscópica de paralelepípedo como resultado da presença de proliferações linfoides disseminada, nodular na submucosa (2 a 4 mm de diâmetro). Esse tipo de resposta é particularmente comum quando a cistite está associada à urolitíase crônica. Esses focos linfoides branco-acinzentados em geral são rodeados por uma zona de hiperemia. Além disso, essas lesões podem estar associadas a mucosa difusamente espessada e hiperplásica, a hiperplasia das células caliciformes, a presença de um infiltrado linfoplasmocítico crônico e fibrose na lâmina própria. Pode ser observada hipertrofia da túnica muscular.

Massas polipoides (cistite polipoide crônica) observadas predominantemente em cadelas, aparentemente se desenvolvem das respostas inflamatórias hiperplásicas secundárias à irritação crônica, as quais se originam da persistente infecção bacteriana do trato urinário ou da presença de urólitos. Essas respostas de hiperplasia de células epiteliais de transição são denominadas cistite cística, cistite glandular e/ou ninhos epiteliais de Brunn. Inflamação, proliferação epitelial e desenvolvimento de massas não neoplásicas ocorrem mais tipicamente na parede

craniovental da vesícula urinária. A mucosa apresenta massas nodulares únicas ou múltiplas (Figs. 11-65 e 11-66), compostas de tecido conjuntivo fibroso e infiltradas por neutrófilos e leucócitos mononucleares. As massas apresentam base larga ou são pedunculadas, ulceradas ou cobertas por epitélio hiperplásico, com metaplasia das células caliciformes. A cistite polipoide crônica caracteriza-se por hematúria clínica.

Carcinoma de células transicionais

Os carcinomas são nódulos focais enraizados ou espessamentos difusos da parede da bexiga urinária, mais comum na região do trígono vesical (Fig. 11-67, *A*). Os carcinomas das células transicionais são compostos de epitélio transicional anaplásico a pleomórfico. As células transicionais neoplásicas cobrem a superfície mucosa como camadas irregulares, facilmente invadem a lâmina própria na forma de ninhos sólidos e ácinos, e são encontrados nos vasos linfáticos das camadas submucosa e muscular (Fig. 11-67, *B*). Os Terriers podem ter um risco ligeiramente elevado para o desenvolvimento, e tem sido feita associação entre a ocorrência desses tumores e a exposição a pesticidas de grama.

Nefrite tubulointersticial tóxica

Melamina e Ácido Cianúrico

Recentemente, alimentos para animais contaminados com melamina e ácido cianúrico para elevar artificialmente o teor de proteína na dieta produziu surtos em larga escala de insuficiência renal – mortalidade relacionada em cães e gatos nos Estados Unidos e na Coreia. Animais doentes apresentaram inapetência vômitos, poliúria, polidipsia e letargia. Azotemia foi registrada em muitos animais afetados. O aspecto único desse surto de toxicidade alimentar incluiu a necrose que foi localizada nos túbulos distais, em vez dos proximais. Cristais birrefringentes únicos, intratubulares, marrons, ásperos e irregulares foram observados nas porções tubulares mais distais do néfron e estes podem ter sido confundidos com oxalatos em alguns casos iniciais. Em contraste, esses cristais não se coram com a coloração de cálcio von Kossa ou vermelho alizarina S. A combinação de ambos, melamina e ácido cianúrico, foi necessária para produzir a insuficiência renal final nesses casos.

Ingestão de uva

Da mesma forma, a ingestão de uvas ou uvas-passas ou como parte da dieta ou inadvertidamente oferecida aos cães pode levar a uma síndrome de insuficiência

renal aguda e uremia acompanhada de vômito, letargia, anorexia e diarreia. O mecanismo de indução de necrose tubular aguda renal proximal não é clara, mas taninos, semelhantes às do envenenamento de carvalho, são apontados como um princípio tóxico nesses casos. As mudanças macroscópicas são as de um rim aumentado de tamanho, marrom-pálido com abaulamento; as mudanças histológicas não são características, mas são representadas por necrose tubular aguda proximal.

Parasitos

O verme renal gigante *(Dioctophyma renale)* é visto com pouca frequência em cães de países de clima temperado a frio com distribuição mundial. É endêmico no Canadá e em regiões do norte dos Estados Unidos. Por causa do ciclo de vida complexo e prolongado, esse nematódeo é observado somente em cães com 2 anos de idade ou mais velhos. O nematódeo adulto é vermelho e cilíndrico, com as fêmeas medindo 20 a 100 cm de comprimento e 4 a 12 mm de diâmetro e os machos, medindo 14 a 45 cm de comprimento e 4 a 6 mm de diâmetro. Esse nematódeo reside na pelve renal, onde causa grave pielite hemorrágica ou purulenta, subsequente obstrução ureteral e destruição do parênquima renal, resultando em rim hidronefrótico que se assemelha a um cisto contendo o nematódeo e um exsudato purulento.

Capillaria plica e *Capillaria feliscati* foram identificadas ocasionalmente em cães e gatos ao redor do mundo. Tipicamente, esses nematódeos se fixam à pelve renal, ao ureter ou à bexiga dos animais de várias idades. Microscopicamente, infiltrados de células inflamatórias e hemorragia focal são associados a locais de fixação na submucosa subjacente. Os efeitos clínicos geralmente não estão presentes, mas ocasionalmente ocorrem hematúria e disúria.

Distúrbios de gatos

Nefrite granulomatosa

Gatos com peritonite infecciosa felina (PIF), particularmente a forma não efusiva (seca), geralmente apresentam nefrite piogranulomatosa multifocal, secundária à grave vasculite primária. A patogênese dessa lesão está relacionada com a hipersensibilidade mediada por células (tipo IV) para o vírus da FIP (coronavírus felino). A resposta imune causa uma vasculite necrosante granulomatosa e desenvolvimento de piogranulomas intersticiais. As lesões renais são caracterizadas macroscopicamente por múltiplos focos corticais subcapsulares cinza-pálidos, grandes e irregulares (Fig. 11-75, *A)*, que são firmes e granulares na superfície de corte (Fig.

11-75, *B)*. Essas lesões são um tanto quanto circunscritas e se projetam na superfície capsular. Podem ser interpretadas erroneamente como sendo infiltrados neoplásicos, como os associados ao linfossarcoma renal, que tendem a não ter tal orientação vascular para os infiltrados. Microscopicamente, extenso acúmulo de macrófagos entremeados com linfócitos, plasmócitos e neutrófilos (piogranulomas) circunda o foco de vasculite fibrinoide necrosante.

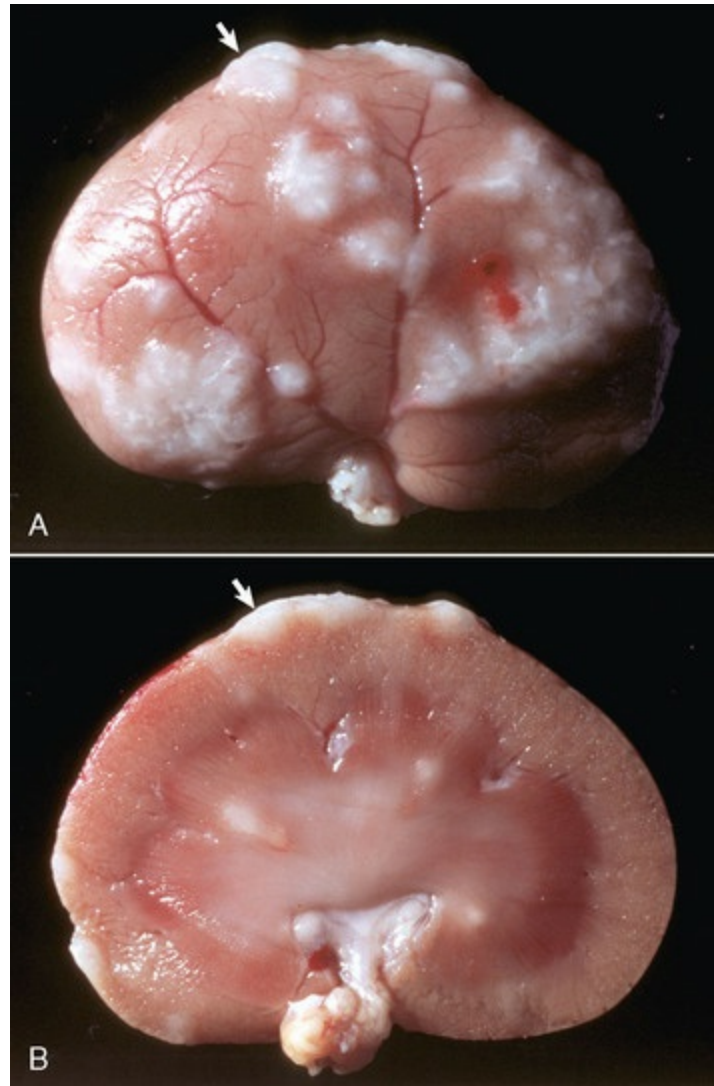



Fig. 11-75 Nefrite granulomatosa, peritonite infecciosa felina, rim, gato.

A, As lesões são típicas da forma não efusiva (seca) da peritonite infecciosa felina. Há granulomas multifocais, coalescentes, brancos a acinzentados (*seta*), que podem ser confundidos com linfossarcoma nodular, havendo necessidade de exame histológico. **B,** Corte dorsal. Granulomas multifocais coalescentes, brancos a acinzentados que se estendem no parênquima cortical (*seta*). A patogenia desta lesão é determinada por quão efetiva e/ou não efetiva é a resposta imune celular e humoral. Dependendo da resposta imune, a patogenia pode envolver uma vasculite imune primária (hipersensibilidade do tipo III [forma efusiva]) e/ou uma resposta de hipersensibilidade tardia (hipersensibilidade tipo IV [forma não efusiva]); assim, a lesão é orientada ao redor dos vasos sanguíneos (capilares e vênulas primárias) e é granulomatosa.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tenessee.)

Linfossarcoma renal

Linfossarcoma é uma das neoplasias mais comuns em gatos e pode afetar o rim, como parte de uma síndrome sistêmica, ou envolver somente o rim. A aparência macroscópica é a de aumento difuso dos rins ou aumento multinodular (Fig. 11-59). As massas são múltiplas, de dimensão variável e presentes na superfície capsular e de corte, de coloração branca a castanha e homogêneas. Ao contrário de granulomas renais induzidos por FIP, a orientação desses infiltrados neoplásicos não costuma ficar ao redor dos vasos. Histologicamente, lençóis de linfócitos neoplásicos estão infiltrados de forma difusa ou nodular que frequentemente alteram a arquitetura renal normal. Imunofenotipagem de linfócitos T ou de origem B pode ser realizada.

Urolitíases

Cálculos de Estruvita

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult *em* *www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Urocistite hemorrágica (síndrome urológica felina)

Cistite intersticial é uma condição diagnosticada em gatos que é similar à condição de um nome similar nos seres humanos. No entanto, FLUTD tem pouco em comum com cistite intersticial humana que não seja uma etiologia indeterminada, uma variedade de manifestações clínicas e a falta de tratamento eficaz. Ao contrário dos humanos, SUF como um componente de FLUTD é mais comum em machos, e a obstrução uretral por cálculos e a uropatia obstrutiva são vistas de modo consistente. Literatura recente adverte de modo enfático contra o excesso de diagnóstico de cistite intersticial em casos de gatos com disúria e hematúria. Claramente, uma síndrome de disúria idiopática com e sem bactérias, cálculos e ulceração da mucosa é diagnosticada por histopatologia, mas até que se saiba mais, não deve ser comparada à cistite intersticial humana, seja a variante ulcerativa ou não ulcerativa. Cistite intersticial felina é diagnosticada quando três dos seguintes critérios são encontrados: irritação crônica durante a micção, urina negativa citologicamente estéril e hemorragias na submucosa. Também é compatível com cistite idiopática, uma doença do trato urinário inferior inflamatória não infecciosa de gatos. Há poucos registros sobre as lesões histológicas, mas são inespecíficos e incluem edema da submucosa, dilatação dos vasos sanguíneos com marginação de neutrófilos e hemorragia submucosa.

Surpreendentemente, a ulceração não é especificamente listada, embora na forma humana haja uma variante ulcerativa e não ulcerativa de cistite intersticial. Várias outras alterações que podem refletir patogênese geralmente são observadas em gatos afetados. Elas incluem aumento dos mastócitos da submucosa, diminuição de glicosaminoglicanos, especificamente GP-51, aumento da permeabilidade da bexiga urinária e inflamação neurogênica. É possível que degranulação de mastócitos contribua para a inflamação. Diminuição da GP-51 pode permitir que a urina penetre e induza a inflamação na submucosa. Ruptura das junções de adesão entre as células uroteliais resulta em aumento da permeabilidade. Inflamação neurogênica pode ocorrer após a liberação local de neurotransmissores que resulta em vasodilatação e extravasamento. Assim, pode haver anormalidades no sistema nervoso local, sensorial, central e eferente, e por isso esta síndrome tem interações complexas entre a bexiga e o sistema nervoso.

Nefrite tubulointersticial tóxica

Melamina e Ácido Cianúrico

Os gatos, como os cães, foram igualmente afetados por alimentos para animais contaminados por melamina/ácido cianúrico (ver seção anterior sobre Distúrbios de Cães).

Toxicidade de Lírio

Os gatos são propensos a uma toxicidade específica da espécie associada à ingestão de folhas ou flores de plantas de lírio. Isso é muitas vezes sazonal no Lírio de Páscoa (*Lilium longiflorum*) quando as plantas são compradas e trazidas para o ambiente do gato. Lírio de dia (*Hemerocallis* spp.), lírio de tigre (*Lilium* sp.), lírio japonês (*Lilium hybridum*) e lírio rubrum (*L. rubrum*) podem causar intoxicação renal em gatos. Vômitos e letargia 1 a 5 dias após a ingestão são comuns. O agente tóxico não é conhecido, mas o dano renal na forma de necrose tubular aguda pela exposição parece particularmente grave nesses casos.

Leituras sugeridas

As sugestões de leitura estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

* O Dr. Anthony W. Confer e o Dr. Roger J. Panciera, do Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University, contribuíram para este capítulo na 4a edição.

Capítulo 12

Sistema Endócrino*

Krista M.D. La Perle

Estrutura e função

As glândulas endócrinas são coleções de células especializadas que sintetizam, armazenam e liberam diretamente suas secreções, como os polipeptídeos, os esteroides e os derivados de aminoácidos — incluindo as catecolaminas e os hormônios tireoidianos — na corrente sanguínea, produzindo efeitos fisiológicos em células-alvo distantes das glândulas. São dispositivos sensores e sinalizadores situados no compartimento do fluido extracelular e capazes de responder a alterações nos meios internos e externos para coordenar a multiplicidade de atividades que mantêm a homeostase.

As moléculas sinalizadoras são agrupadas em três grandes categorias de acordo com a fonte do sinal e a localização do alvo sobre o qual o sinal produz o seu efeito (Fig. 12-1). Na sinalização autócrina, as células respondem a sinais que elas mesmas secretam. Moléculas que agem sobre uma célula vizinha da célula que as produz são características da sinalização parácrina. O último padrão de sinalização, que é o foco deste capítulo, é a sinalização endócrina pela qual hormônios produzidos por células de órgãos endócrinos são liberados na circulação e agem sobre células-alvo distantes.

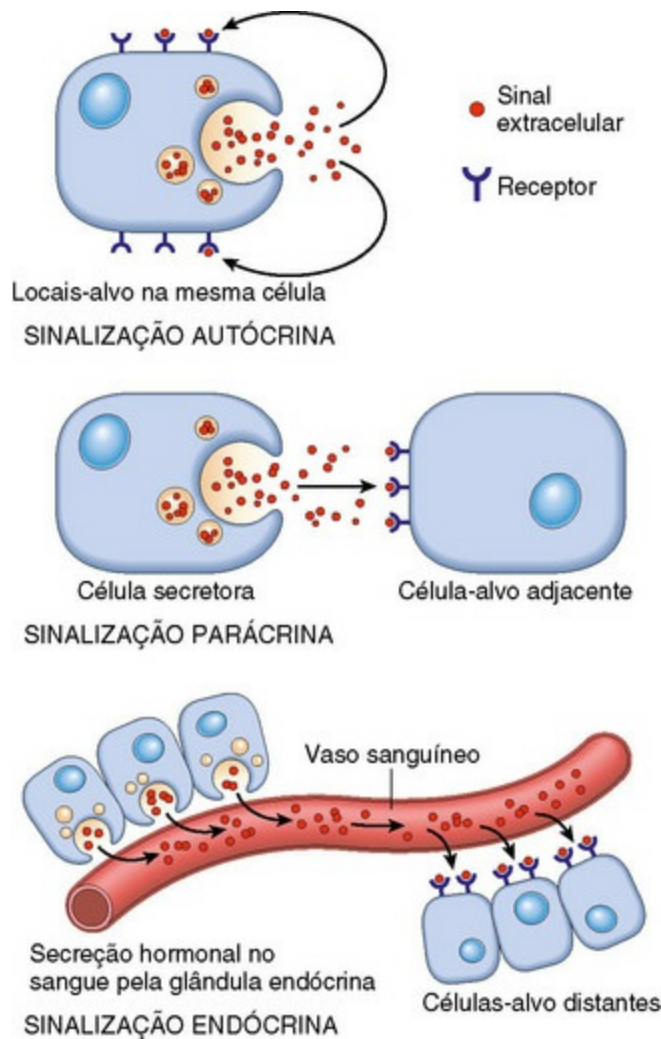



Fig. 12-1 Diagrama esquemático dos padrões dos sinais intracelulares (ver texto).

(Modificado de Lodish H, Baltimore D, Berk A, et al, editors: Molecular cell biology, 3ª edição, Nova York, 1995, WH Freeman.)

As células endócrinas que produzem os hormônios polipeptídeos têm um retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido, que produz o hormônio, e um complexo de Golgi perinuclear proeminente que empacota o hormônio em grânulos para armazenamento intracelular e transporte. Grânulos de secreção, que só existem nas células endócrinas secretoras de hormônios polipeptídeos e catecolaminas, constituem um mecanismo para o armazenamento intracelular de quantidades substanciais de hormônio já na forma ativa. Quando a célula recebe um sinal para secretar o hormônio, os grânulos de secreção são levados para a periferia da célula endócrina, muito provavelmente pela contração de microfilamentos. Após liberados na corrente sanguínea, os peptídeos ligam-se aos receptores na superfície de células-alvo, ativando uma série de eventos intracelulares muitas vezes mediados por segundos mensageiros como adenosina monofosfato cíclico (AMPc), proteínas quinase ou cálcio.

As células secretoras de esteroides são caracterizadas por grandes corpúsculos

citoplasmáticos lipídicos que contêm colesterol e outras moléculas precursoras. Os corpúsculos lipídicos encontram-se em estreita proximidade com um extenso retículo endoplasmático liso e grandes mitocôndrias. Estas possuem sistemas de enzimas hidroxilase e desidrogenase que ligam diversas cadeias laterais ao núcleo básico do esteroide. As células produtoras de esteroides não dispõem de grânulos de secreção e não armazenam quantidades significativas de hormônio pronto. Elas dependem de biossíntese contínua para manter o fluxo de secreção normal de determinado hormônio. Os hormônios esteroides penetram nas células-alvo por difusão através da membrana plasmática e ligam-se, a seguir, a receptores nucleares ou citosólicos.

Em geral, os órgãos endócrinos são compostos por ilhas de células epiteliais secretoras circundadas por um delicado estroma fibrovascular rico em capilares. Com exceção das células epiteliais foliculares da tireoide, as células endócrinas estão dispostas em cordões ou pacotes. As células endócrinas que secretam hormônios polipeptídeos e catecolaminas contêm tipicamente um abundante citoplasma eosinofílico claro, de aspecto rendilhado a finamente granular, o qual é imunorreativo às cromograninas e às sinaptofisinas que se encontram, respectivamente, em grânulos de secreção e em microvesículas. As células secretoras de esteroides contêm também um abundante citoplasma de aspecto espumoso devido à presença de numerosos vacúolos lipídicos.

A glândula pituitária (hipófise)

A adeno-hipófise consiste em três partes: a *pars distalis*, a *pars tuberalis* e a *pars intermedia* (Fig. 12-2). Em muitas espécies animais, a adeno-hipófise envolve completamente a *pars nervosa* do sistema neuro-hipofisário. A *pars distalis* é a maior e é composta de várias populações de células endócrinas diferentes circundadas por vários capilares que facilitam a secreção de seus hormônios tróficos (consulte a Figura Web 12-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult)

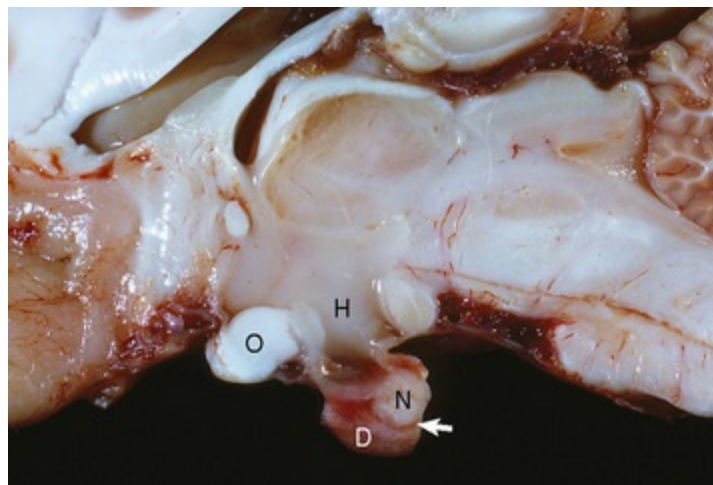



Fig. 12-2 Hipófise e tronco cerebral, cão normal.

Corte longitudinal da região hipofisária ilustrando a relação estreita com o quiasma óptico *(O),* o hipotálamo *(H),* e o cérebro situado acima. A *pars distalis (D)* forma a maior parte da adeno-hipófise e envolve completamente a *pars nervosa (N).* O lúmen residual da bolsa de Rathke *(seta)* separa a *pars distalis* da *pars nervosa* e é limitado pela *pars intermedia.*

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

A *pars tuberalis* é uma extensão da adeno-hipófise e é formada por projeções dorsais de células parenquimais ao longo do pedículo infundibular. Sua função principal é de suporte para a rede capilar do sistema portal hipofisário, já que se estende da eminência média até a parte distal. A *pars intermedia* situa-se entre a *pars distalis* e a *pars nervosa*; ela recobre o lúmen residual da bolsa de Rathke e, em certas espécies, apresenta duas populações de células. No cão, um desses tipos de células (as células B) sintetiza e secreta o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).

Para cada um dos hormônios tróficos hipofisários, há na *pars distalis* (e também na *pars intermedia* dos cães para a secreção de ACTH) uma população específica de células endócrinas que os sintetiza, processa e secreta (Fig. 12-3) As células secretórias na adeno-hipófise classificam-se em acidófilas, basófilas e cromófobas com base nas reações dos seus grânulos de secreção com corantes histoquímicos pH-dependentes (Fig. 12-4). Com base em modernas colorações imuno-histoquímicas específicas, os acidófilos podem ser funcionalmente subclassificados em somatotrofos, que secretam o hormônio de crescimento (GH; somatotrofina), e lactotrofos, que secretam a prolactina. Os basófilos incluem gonadotrofos, que secretam o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio foliculoestimulante (FSH), os tireotrofos, que secretam o hormônio tireotrófico (hormônio tireoestimulante [TSH]), e corticotrofos secretores de ACTH. Os cromófobos são células hipofisárias que na microscopia de luz não apresentam grânulos secretórios citoplasmáticos coráveis. Incluem-se entre eles as células hipofisárias envolvidas na síntese de ACTH e do hormônio melanócito-estimulante (MSH) em certas espécies, células foliculares não secretoras (estreladas), cromófilos (acidófilos e basófilos) desgranulados na fase de síntese ativa do ciclo secretório e células-tronco não diferenciadas da adeno-hipófise.

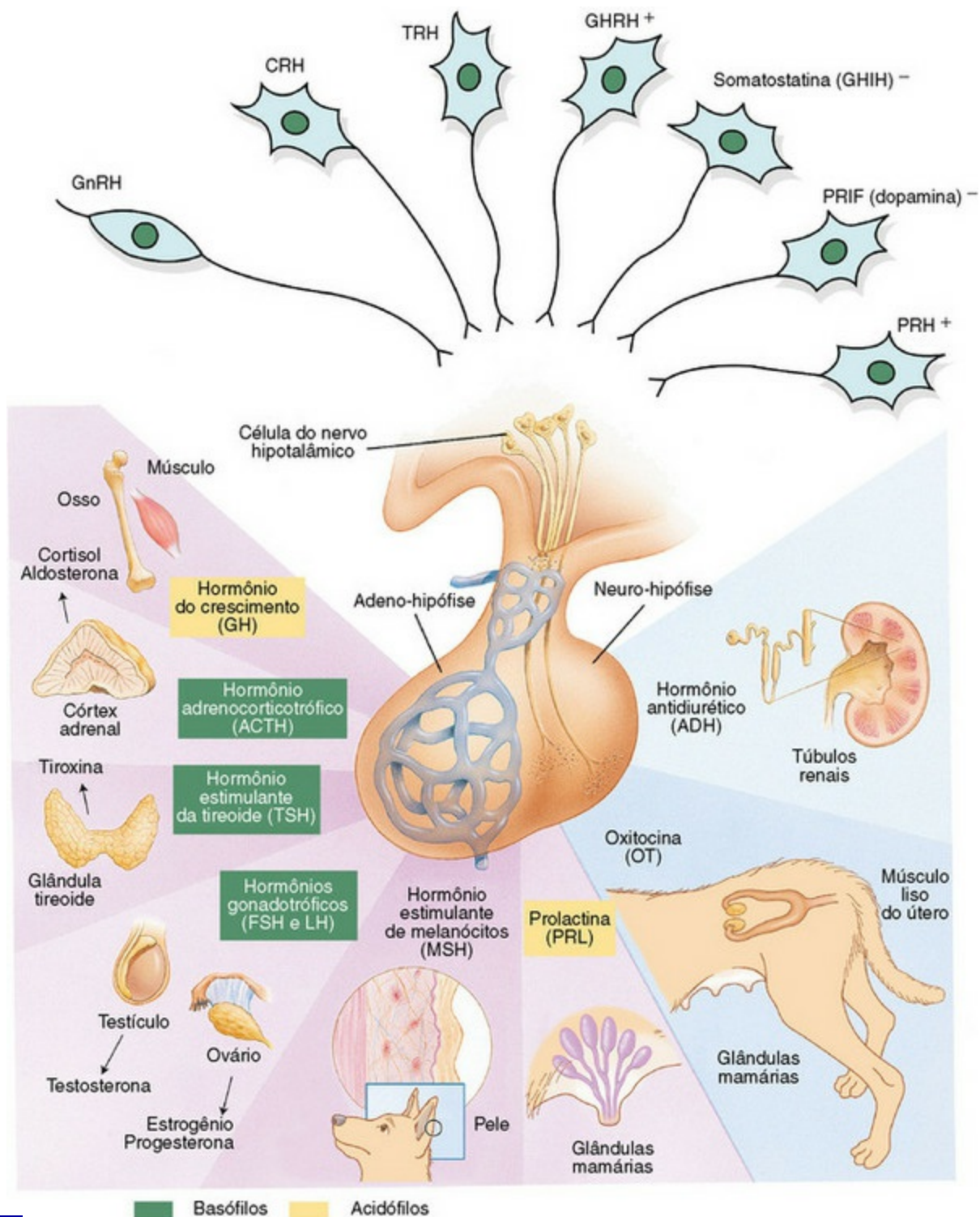



Fig. 12-3 Eixo hipotalâmico-hipofisário-glândula-alvo.

A liberação de hormônios produzidos pelo hipotálamo age nas porções anterior ou posterior da hipófise para liberar hormônios tróficos. Os hormônios tróficos agem em glândulas endócrinas específicas, estimulando-as a produzir hormônios que exercem finalmente suas ações nos órgãos periféricos. *CRH*, hormônio liberador de corticotrofinas; *FSH*, hormônio foliculoestimulante; *GHIH*, hormônio inibidor do hormônio do crescimento; *GHRH,* hormônio liberador do hormônio do crescimento; *GnRH,* hormônio liberador de gonadotrofinas; *LH,* hormônio luteinizante; *PRH,* hormônio liberador de prolactina; *PRIF,* fator inibidor da liberação de prolactina; *TRH,* hormônio liberador de tireotrofinas.

(Modificado de Huether SE, McCance KL: Understanding pathophysiology, 2ª edição, St Louis, 2000, Mosby; and Squire L, Bloom F, McConnell S: Fundamental neuroscience, 2ª edição, San Diego, 2003, Academic Press.)

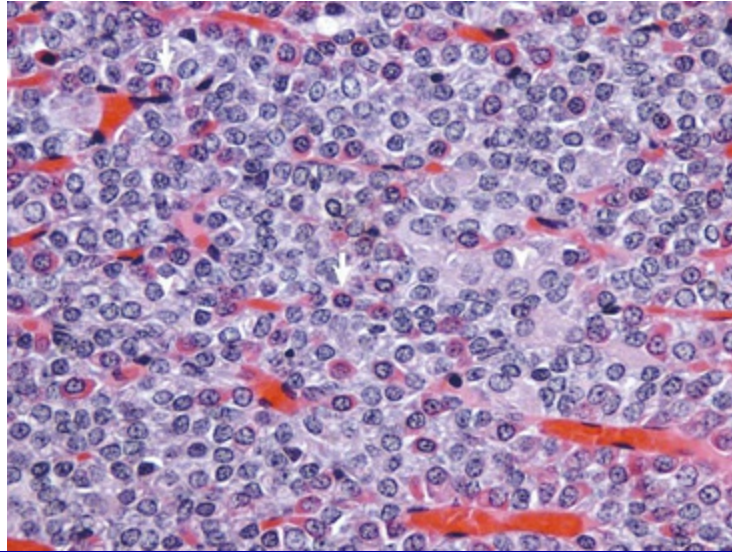



Fig. 12-4 *Pars distalis*, cão normal.

A *pars distalis* é composta de acidófilos *(setas),* basófilos (nenhum mostrado aqui) e cromófobos *(cabeças de setas)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Cada tipo de célula endócrina na adeno-hipófise está sob o controle de um hormônio liberador ou de um fator específico oriundo do hipotálamo (Fig. 12-3). Estes hormônios liberadores são pequenos peptídeos sintetizados e secretados por neurônios do hipotálamo. São transportados através dos axônios até a eminência medial, onde são liberados em capilares e levados pelo sistema portal hipofisário até células endócrinas específicas na adeno-hipófise. Cada hormônio estimula a liberação rápida de grânulos de secreção contendo um hormônio trófico específico previamente sintetizado.

A neuro-hipófise é subdividida em três regiões anatômicas. A *pars nervosa* (lóbulo posterior) representa o componente distal do sistema neuro-hipofisário. O pedículo infundibular reúne a *pars nervosa* ao hipotálamo situado acima e é composto de processos axonais de neurônios neurossecretores. Ele é dotado também de numerosos capilares sustentados por células gliais modificadas, os pituicitos, que são sítios de terminação para os axônios não mielinizados de neurônios neurossecretores do hipotálamo. Os hormônios neuro-hipofisários, a ocitocina e o hormônio antidiurético (ADH), ou vasopressina, são sintetizados nos corpos celulares de neurônios hipotalâmicos, armazenados em grânulos de secreção, transportados por longos processos axonais do trato hipotálamo-hipofisário até axônios na *pars nervosa*, e liberados no leito capilar do sistema portal hipotálamo-hipofisário.

Os neurônios neurossecretórios no hipotálamo secretam hormônio em resposta a um estímulo neural vindo de centros superiores, o que resulta na secreção de

hormônio. O ADH e a ocitocina são nonapeptídeos sintetizados por neurônios situados ou no núcleo supraóptico ou nos núcleos paraventriculares do hipotálamo. ADH e suas correspondentes neurofisinas parecem ser sintetizados como parte de uma molécula precursora biossintética maior comum chamada *pró-pressofisina.* Os hormônios são empacotados com a proteína de ligação correspondente (*i.e.*, neurofisina) em grânulos neurossecretores delimitados por membranas e transportados para a *pars nervosa* para serem liberados na circulação.

Glândula adrenal

Córtex Adrenal

A glândula adrenal dos mamíferos compõe-se de duas partes distintas que diferem não somente pela morfologia e pela função, mas também pela origem embrionária. Em razão das suas estreitas relações estruturais, o córtex externo e a medula interna das glândulas adrenais foram geralmente considerados como partes de um único órgão (Fig. 12-5). O córtex adrenal desenvolve-se a partir de células do epitélio celômico que tem origem mesodérmica. O tecido cromafim e as células dos gânglios simpáticos da medula adrenal derivam do ectoderma da crista neural.

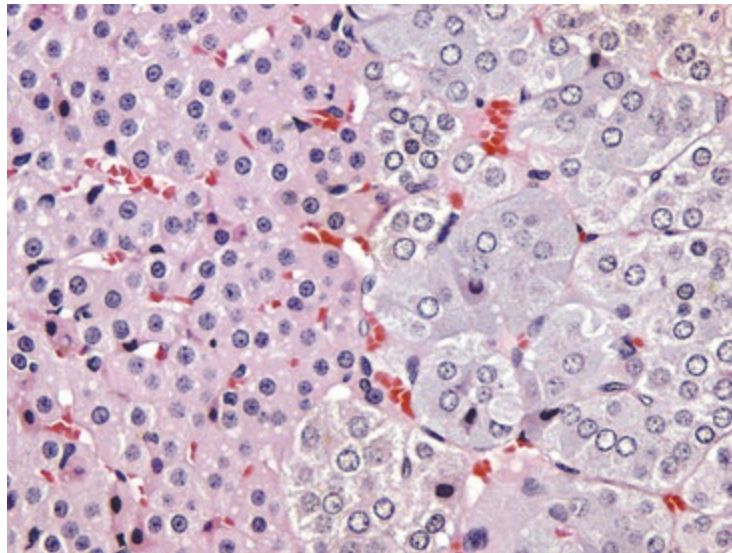



Fig. 12-5 Glândula adrenal, cão normal.

Interface entre as células finamente vacuolizadas (gotículas de lipídios) da zona reticular adrenocortical *(à esquerda)* e células cromafins da medula adrenal *(à direita)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

O córtex adrenal de cães normais é firme, amarelo e de espessura quase uniforme. A medula, macia e marrom, é envolvida pelo córtex. Em cachorros normais, a razão cotical-medular é de aproximadamente 2:1. A glândula adrenal é

ricamente vascularizada, e a rede sinusoidal, que delimita os cordões de células do córtex adrenal, une-se à árvore venosa na periferia da medula.

Do ponto de vista microscópico e funcional, o córtex adrenal divide-se em três camadas ou zonas, ainda que o limite entre as zonas nem sempre seja muito nítido. A zona glomerular ou multiforme (zona externa) adjacente à cápsula é composta por cordões de células com disposição sigmoide ou em arco. Ela representa perto de 15% do volume cortical e é responsável pela secreção de hormônios mineralocorticoides. As células secretoras da zona fasciculada (zona intermédia) são dispostas em longos cordões anastomosados, separados por grande número de pequenos capilares. Esta zona ocupa perto de 80% do volume cortical, é formada de células que contêm lipídio citoplasmático em abundância e é responsável pela secreção dos hormônios glicocorticoides. A zona reticulada (zona interna) forma os 5% restantes do volume cortical. As células secretoras, arranjadas em pequenos grupos rodeados por capilares, são responsáveis pela secreção dos esteroides sexuais.

Os mineralocorticoides são esteroides adrenais que afetam principalmente o transporte de íons pelas células epiteliais e causam a excreção do potássio e a conservação do sódio. O mais potente e o mais importante dos mineralocorticoides que ocorrem naturalmente é a aldosterona. Bombas de eletrólitos controladas por processos enzimáticos nas células epiteliais dos túbulos renais e das glândulas sudoríparas respondem aos mineralocorticoides retendo sódio e cloreto e excretando potássio. Nos túbulos contorcidos distais dos néfrons de mamíferos, um mecanismo de troca de cátions é responsável pela reabsorção do sódio do filtrado glomerular e pela secreção de potássio no lúmen (Fig. 12-6). Essas reações são aceleradas pelos mineralocorticoides, mas ainda ocorrem, embora num ritmo bem mais lento na ausência deles. A falta de secreção de mineralocorticoides, como nos cães com doença similar à doença de Addison, pode levar à retenção de potássio e à perda de sódio letais.

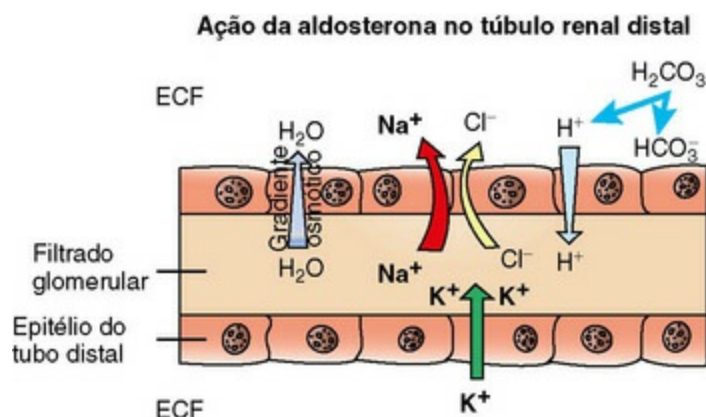



Fig. 12-6 A aldosterona secretada pela zona glomerular do córtex adrenal age nas porções distais do néfron para aumentar a excreção tubular de potássio e a reabsorção de sódio (e indiretamente de

cloreto).

O gradiente osmótico resultante facilita o movimento de água do filtrado glomerular para o fluido extracelular *(ECF)*.

(Redesenhada com a permissão do Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

O cortisol e, em menor quantidade, a corticosterona são, em muitas espécies, os mais importantes dos hormônios glicocorticoides de ocorrência natural secretados pelas glândulas adrenais. Em geral, as ações dos glicocorticoides sobre o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídios produzem economia de glicose, tendência à hiperglicemia e aumento da produção de glicose. Além disso, os glicocorticoides diminuem a lipogênese e aumentam a lipólise no tecido adiposo, o que causa a liberação de glicerol e de ácidos graxos livres.

Outra função dos glicocorticoides é a supressão das respostas inflamatória e imunológica, reduzindo, desse modo, a necrose e as fibroplasias que podem acompanhar estas respostas. No entanto, sob a influência de concentrações aumentadas de glicocorticoides, a resistência de um animal a bactérias, vírus e fungos é reduzida. Os glicocorticoides podem prejudicar a resposta imune em qualquer estágio, desde a interação inicial e o processamento dos antígenos pelas células do sistema monocítico-macrofágico até a indução e proliferação de linfócitos imunocompetentes e a subsequente produção de anticorpos. A inibição de certo número de funções das células linfoides pelos glicocorticoides é uma das bases da imunossupressão.

Os glicocorticoides exercem um profundo efeito negativo sobre a cicatrização de feridas. Cães com hipercortisolismo podem apresentar deiscência em ferida (Fig. 12-7) O mecanismo básico é a inibição da proliferação de fibroblastos e da síntese de colágeno, o que leva à diminuição da formação de tecido cicatricial.

Fig. 12-7 Deiscência de ferida cirúrgica, pele, abdome ventral, cão.

As feridas cicatrizam lentamente nos cães com excesso de cortisol devido à inibição da proliferação dos fibroblastos.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Os hormônios sexuais (p. ex., progesterona, estrógenos e andrógenos) são sintetizados em pequenas quantidades por células secretoras da zona reticulada do córtex adrenal. A secreção excessiva de esteroides sexuais na zona reticulada por um neoplasma em desenvolvimento pode acontecer, ainda que raramente, e resulta em manifestações clínicas de virilismo, desenvolvimento sexual precoce ou feminização (os efeitos dependem do hormônio secretado em excesso, do sexo do paciente e da sua idade ao início).

Medula Adrenal

A medula adrenal deriva do neuroectoderma da crista neural e produz os hormônios catecolaminas. A principal via de biossíntese das catecolaminas nos mamíferos começa com a tirosina que, num primeiro momento, é convertida em 1-di-hidroxifenilalanina (dopa) pela tirosina hidroxilase. A dopa é, a seguir, descarboxilada pela 3,4-aminoácido descarboxilase, dando origem a 3,4-di-hidroxifeniletilamina (dopamina), a qual sofre na sequência uma β-hidroxilação pela dopamina β-oxidase para formar a noradrenalina. Nos mamíferos, a medula é completamente envolvida pelo córtex adrenal e o sangue venoso vindo do córtex irriga as células medulares. Esse sangue tem uma concentração de corticosteroides maior do que qualquer outro fluido corporal. Essa associação anatômica estreita entre o córtex adrenal e a medula nos mamíferos não é fortuita, já que a enzima *N*-

metilante, feniletanolamina-*N*-metil transferase, que converte a noradrenalina em adrenalina, é dependente dos hormônios corticosteroides.

Glândula tireoide

Células Foliculares da Tireoide

A glândula tireoide na maioria das espécies animais possui dois lobos, um em cada lado da superfície da traqueia. Nos suínos, o lobo principal da glândula tireoide encontra-se na linha medial na região cervical ventral, com projeções dorsolaterais em cada lado. Nos cães, o lobo direito da glândula tireoide é situado um pouco cranialmente em relação ao lobo esquerdo e quase encosta na região caudal da laringe.

A glândula tireoide é o maior dos órgãos endócrinos que funcionam exclusivamente como glândulas endócrinas. A estrutura histológica básica da glândula tireoide é única entre as glândulas endócrinas e consiste em folículos de tamanhos variados (20 a 250 μm), que contêm um coloide produzido pelas células foliculares. As células foliculares têm formato entre cúbico e colunar e são orientadas de modo que seu polo secretor fique direcionado para o lúmen do folículo. Uma rede extensa de capilares interfoliculares e intrafoliculares garante às células foliculares um fornecimento abundante de sangue. As células foliculares possuem um extenso retículo endoplasmático para a síntese e um grande complexo de Golgi para o condicionamento de quantidades substanciais de proteínas que são então transportadas para o lúmen do folículo. O lado luminal das células foliculares, em contato com o coloide, possui um grande número de microvilos (consulte a Figura Web 12-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

A síntese dos hormônios tireoidianos é única entre as glândulas endócrinas porque a sua fase final é processada fora das células, no lúmen do folículo. As células foliculares capturam as matérias-primas essenciais, como iodeto do sangue, por cotransporte de sódio-iodeto através da membrana plasmática basolateral e transportam-nas então rapidamente contra um gradiente de concentração até o lúmen, nos microvilos nos quais o iodeto é oxidado em iodo (I_2) pela tireoperoxidase (Fig. 12-8). A reunião dos hormônios tireoidianos dentro do lúmen folicular é possível graças a uma única proteína: a tireoglobulina. A tireoglobulina é uma glicoproteína de alto peso molecular (600.000 a 750.000 Da) sintetizada em subunidades sucessivas nos ribossomos do retículo endoplasmático nas células foliculares. Os aminoácidos (tirosina e outros) e carboidratos (p. ex., manose, frutose, galactose) que a constituem provêm da circulação. A tireoglobulina recém-sintetizada (17S) deixa o

complexo de Golgi e é acondicionada em vesículas apicais que são projetadas no lúmen folicular (Fig. 12-8) O aminoácido tirosina, um componente essencial dos hormônios tireoidianos, é incorporado à estrutura molecular da tireoglobulina. O iodo é ligado a grupos tirosil da tireoglobulina na superfície apical das células foliculares para formar a monoiodotirosina (MIT) e a di-iodotirosina (DIT) (Fig. 12-8). As MIT e DIT resultantes combinam-se para formar as duas iodotironinas biologicamente ativas, T_4 e T_3, secretadas pela glândula tireoide.

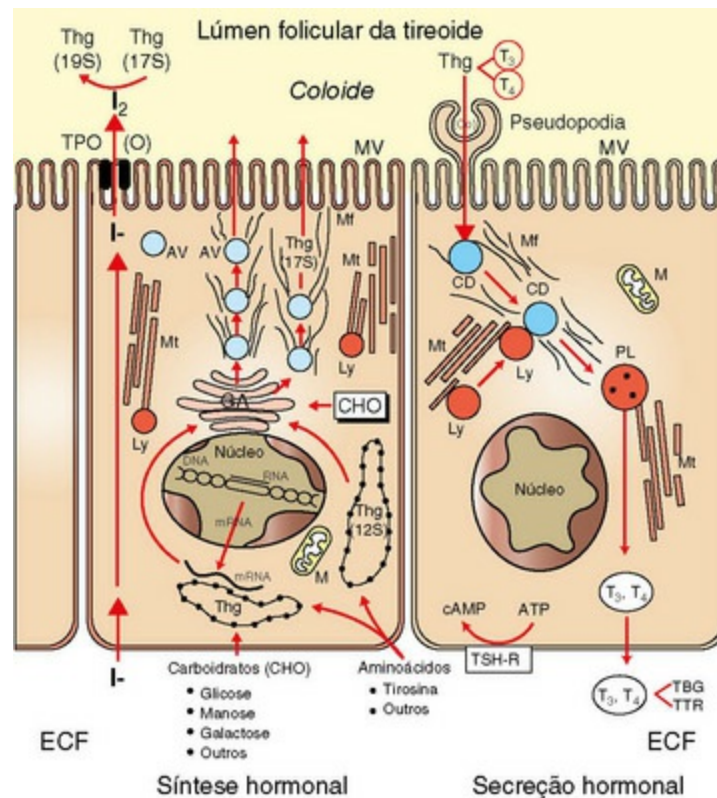



Fig. 12-8 Células foliculares da tireoide ilustrando o trânsito em duas mãos de materiais de capilares para o lúmen folicular.

Matérias-primas, como o iodeto, são concentradas pelas células foliculares e transportadas rapidamente para dentro do lúmen *(lado esquerdo do esquema)*. Aminoácidos (tirosina e outros) e açúcares são reunidos por células foliculares para formar tireoglobulina *(Thg),*armazenados em vesículas apicais *(AV)* e liberadas no lúmen. A iodinização de resíduos de tirosil com moléculas de tireoglobulina para formar hormônios tireoidianos ocorre no lúmen folicular. O alongamento dos microvilos *(MV)* e a endocitose do coloide *(Co)* pelas células foliculares ocorrem em resposta à estimulação pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH) (*lado direito do esquema*). As gotículas de coloide intracelular *(CD)* fundem-se com os corpos lisossomais *(Ly),* o hormônio tireoidiano ativo é clivado enzimaticamente a partir da tireoglobulina, e T4 e T3 livres são liberados na circulação. *ATP,* adenosina trifosfato; *cAMP,* adenosina monofosfato cíclico; *CHO,* carboidratos; *ECF,* fluido extracelular; *GA,* complexo de Golgi; *M,* mitocôndria; *Mf,* microfilamentos; *Mt,* microtúbulos; *PL,* fagolisossoma; *TBG,* globulina ligadora de tiroxina; *TPO,* tireoide peroxidase; *TSH-R,* receptor de hormônio estimulador da tireoide; *TTR,* transtiretina.

(De Capen CC: Pathophysiology of the thyroid gland. Em Dunlop RH, Malbert C-H, editors: Veterinary pathophysiology, Ames, IA, 2004, Blackwell Publishing.)

A secreção dos hormônios tireoidianos do coloide para a corrente sanguínea começa com o alongamento dos microvilos e a formação de pseudópodes na superfície luminal das células foliculares. Em resposta ao TSH, estes pseudópodes estendem-se dentro do lúmen folicular e fagocitam indiscriminadamente o coloide adjacente. As gotículas de coloide fundem-se dentro das células foliculares com os numerosos lisossomos. T_3 e T_4 são liberados da molécula de tireoglobulina, atravessam por difusão a membrana basal das células foliculares e penetram nos capilares adjacentes. O controle por *feedback* negativo da secreção dos hormônios tireoidianos é efetuado pela resposta coordenada da adeno-hipófise e de certos núcleos hipotalâmicos às concentrações de T_4 e T_3 no sangue.

TSH é liberado nas células foliculares da tireoide, em cuja região basal ele se liga, ativa a adenil ciclase e estimula todas as reações bioquímicas envolvidas na biossíntese e na secreção dos hormônios tireoidianos. Se a secreção de TSH é mantida (por horas ou dias), as células foliculares tireoidianas tornam-se mais colunares e o lúmen dos folículos diminui como resultado da maior captação de coloide por endocitose (Fig. 12-9). A região luminal das células foliculares hipertrofiadas contém muitas gotículas de coloide positivas para o ácido periódico de Schiff (PAS). O inverso acontece na glândula tireoide em resposta a elevações dos níveis de T_4 e T_3 circulantes, que causam uma redução da concentração de TSH. Os folículos tireoidianos ficam maiores e distendidos devido a uma menor endocitose de coloide mediada por TSH. As células foliculares que delimitam os folículos regredidos ficam em formato cúbico, baixo, com somente uns poucos vacúolos endocíticos na interface entre o coloide e as células foliculares (Fig. 12-10).

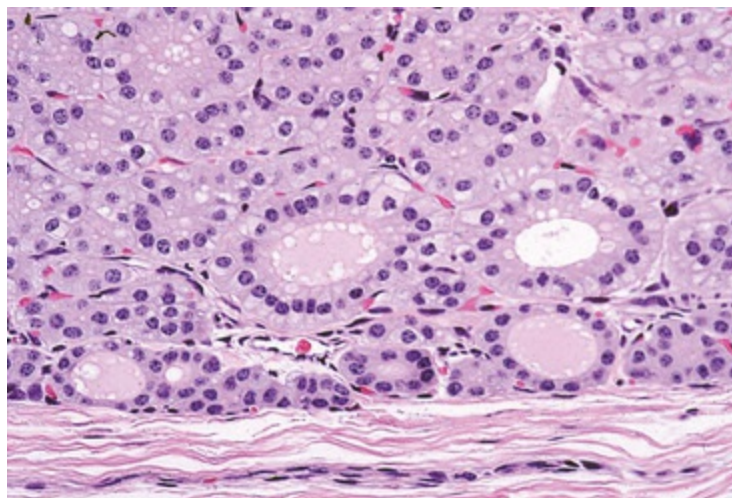



Fig. 12-9 Hiperplasia, glândula tireoide, equino.

Células epiteliais foliculares após prolongada exposição ao hormônio estimulante de tireoide são colunares. Observe os vários folículos em colapso. Os lumens de folículos restantes contêm coloide rosa-claro e têm numerosos vacúolos endocíticos na interface do lúmen com as células epiteliais foliculares. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Harmon, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

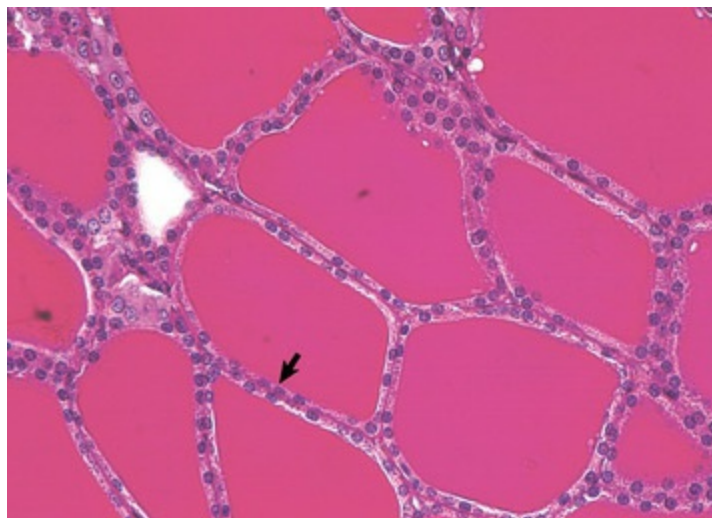



Fig. 12-10 Atrofia, glândula tireoide, cão.

Células epiteliais foliculares da tireoide *(seta)* após a administração prolongada de tiroxina exógena são cuboidais e os lúmens foliculares são distentidos com um coloide denso. Coloração por reação do ácido periódico de Schiff.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Uma vez liberados na circulação, T_4 e T_3 agem em muitas células-alvo no organismo. As funções gerais de T_4 e T_3 são similares, ainda que boa parte da atividade biológica pareça provir da monodeiodinação de T_4 em 3,5,3′-tri-iodotironina (T_3) antes que interaja com receptores nucleares de alta afinidade nas células-alvo. Em certas condições, como privação de proteínas no período neonatal, doença renal ou hepática e febre, T_4 é de preferência monodeiodinada em 3,3′,5′-tri-iodotironina (T3 reversa). Como a T_3 reversa produzida pelas células-alvo é inativa biologicamente, a monodeiodinação para formar T_3 reversa fornece um mecanismo pelo qual o conjunto dos efeitos metabólicos dos hormônios tireoidianos é atenuado. O mecanismo de ação subcelular dos hormônios da tireoide é similar àquele dos esteroides, na medida em que o hormônio livre penetra nas células-alvo, ligando-se inicialmente a proteínas de ligação no citosol e, a seguir, a receptores nucleares de alta afinidade. A ligação do hormônio tireoidiano a receptores na membrana mitocondrial interna é responsável pela ativação precoce do metabolismo energético e pelo aumento da fosforilação oxidativa.

Células C (Parafoliculares) da Tireoide

Na glândula tireoide dos mamíferos, a calcitonina é secretada por uma segunda

população de células endócrinas, as células C ou parafoliculares. Estas células estão situadas ou na parede folicular, na membrana basal entre células foliculares, ou em pequenos grupos adjacentes aos capilares interfoliculares entre os folículos (consulte a Figura Web 12-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As células C não estão em contato direto com o coloide, e seu polo secretor é orientado em direção aos capilares interfoliculares. O traço característico das células C é a presença de grande quantidade de pequenos grânulos de secreção citoplasmáticos, limitados por uma membrana, que são imunorreativos para calcitonina.

A calcitonina é um hormônio polipeptídeo secretado de acordo com a concentração de íons cálcio no plasma e líquidos extracelulares. O fluxo de secreção de calcitonina aumenta de maneira importante em resposta a altas concentrações sanguíneas de cálcio.

As células C armazenam quantidades substanciais de calcitonina no seu citoplasma; o hormônio é descarregado rapidamente nos capilares interfoliculares em resposta à hipercalcemia (Fig. 12-11). As células C respondem à hipercalcemia prolongada por hiperplasia. Quando a concentração sanguínea de cálcio é reduzida, o estímulo para a secreção de calcitonina diminui e numerosos grânulos de secreção acumulam-se no citoplasma das células C (Fig. 12-11). A calcitonina exerce sua função interagindo com células-alvo situadas primariamente nos ossos e nos rins. O hormônio paratireoidiano (paratormônio, PTH) e a calcitonina exercem ações antagônicas sobre a reabsorção óssea, mas agem em sinergia sobre a inibição da reabsorção do fósforo pelos túbulos renais.

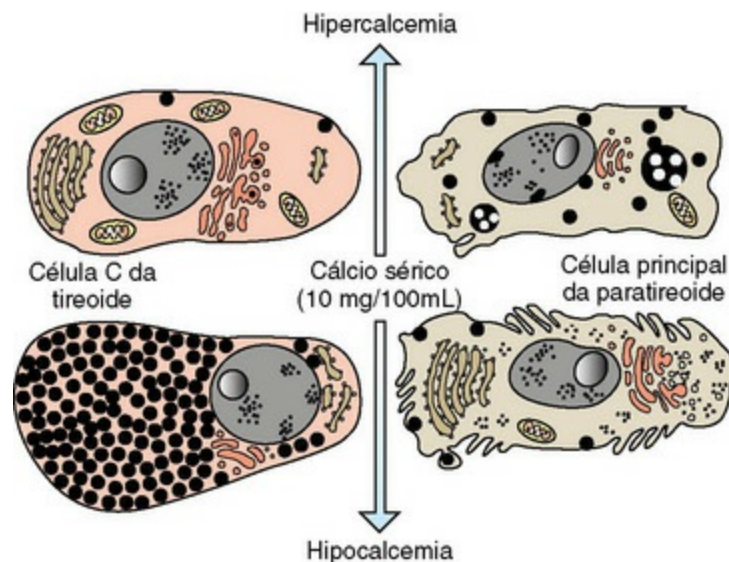



Fig. 12-11 Resposta das células C da tireoide e células principais da paratireoide a hipercalcemia e hipocalemia.

As células C acumulam grânulos de secreção em resposta à hipocalcemia, enquanto as células principais são praticamente desgranuladas, embora as suas organelas envolvidas na síntese e na secreção sejam mais desenvolvidas. Em resposta à hipercalcemia, as células C ficam desgranuladas e

as células principais das paratireoides encontram-se em sua maioria no estágio inativo do ciclo secretório.

(Redesenhada com a permissão do Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Glândulas paratireoides

Na maioria das espécies animais, as glândulas paratireoides consistem em dois pares de glândulas situadas na região cranial cervical. O cão e o gato possuem glândulas paratireoides internas e externas situadas perto da glândula tireoide. Outras espécies animais como o porco têm somente um par de glândulas paratireoides situadas cranialmente à glândula tireoide e envolvidas ou pelo timo, nos animais jovens, ou pelo tecido conjuntivo adiposo, nos animais adultos. Nos bovinos e nos ovinos, as glândulas paratireoides externas são maiores e situadas cranialmente a uma distância considerável da glândula tireoide, no tecido conjuntivo frouxo ao longo da artéria carótida comum. As glândulas paratireoides internas, menores, situam-se nas superfícies dorsal e medial das glândulas tireoides. Nos cavalos, a glândula paratireoide maior (“inferior”) encontra-se a uma distância considerável da glândula tireoide na região cervical caudal, perto da bifurcação do tronco bicarotídeo ao nível da primeira costela, enquanto a glândula paratireoide menor (“superior”) situa-se perto da glândula tireoide.

As glândulas paratireoides dos animais são compostas predominantemente de células principais em diversos estágios de atividade secretória (Fig. 12-12). As células oxífilicas, geralmente formadoras de nódulos, também estão presentes nas glândulas paratireoides de cavalos e bovinos mais velhos. Elas são maiores do que as células principais e seu citoplasma abundante contém um grande número de grandes mitocôndrias de formato estranho e poucos grânulos secretórios. Embora sua presença esteja associada com o hiperparatireoidismo em algumas espécies, a extensão de sua capacidade funcional permanece controversa.

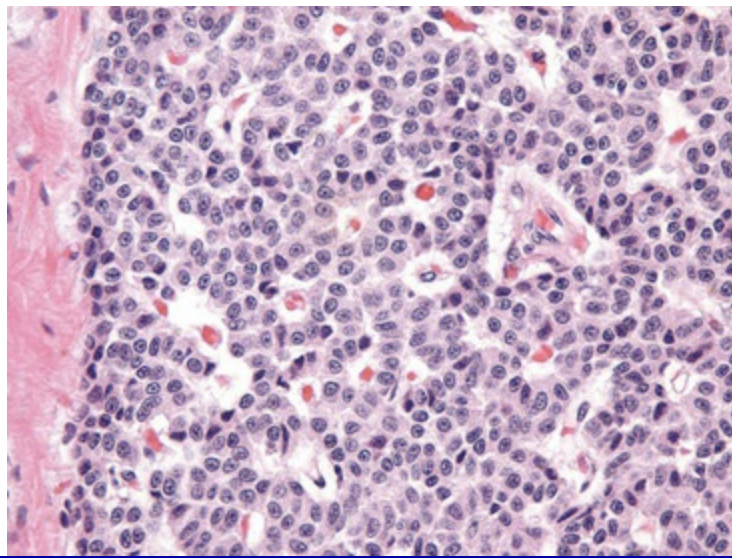



Fig. 12-12 Glândula paratireoide, cão normal.
Várias células principais são separadas e apoiadas em um estroma fibrovascular fino. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

O PTH biologicamente ativo secretado pelas células principais é um polipeptídeo de cadeia reta formado por 84 resíduos de aminoácidos, com peso molecular aproximado de 9.500 Da. As células secretoras nas glândulas paratireoides da maioria dos animais armazenam quantidades relativamente pequenas de hormônio pronto, mas são capazes de responder rapidamente às menores flutuações da concentração de íons cálcio alterando o fluxo de secreção hormonal e, mais lentamente, alterando a taxa de síntese hormonal (Fig. 12-13). Ao contrário da maioria dos órgãos endócrinos, que são submetidos a sistemas complexos de controle, as glândulas paratireoides possuem um sistema único de controle por *feedback* baseado essencialmente na concentração de íons cálcio e, em menor escala, de íons magnésio no sangue. A concentração de íons cálcio controla não somente a taxa de biossíntese e secreção de PTH como também outros processos metabólicos e de degradação intracelular nas células principais. Uma concentração elevada de íons cálcio nos fluidos extracelulares inibe rapidamente a captação de aminoácidos pelas células principais e, consequentemente, a síntese de pró-PTH, sua conversão em PTH e a secreção do PTH armazenado (Fig. 12-13).

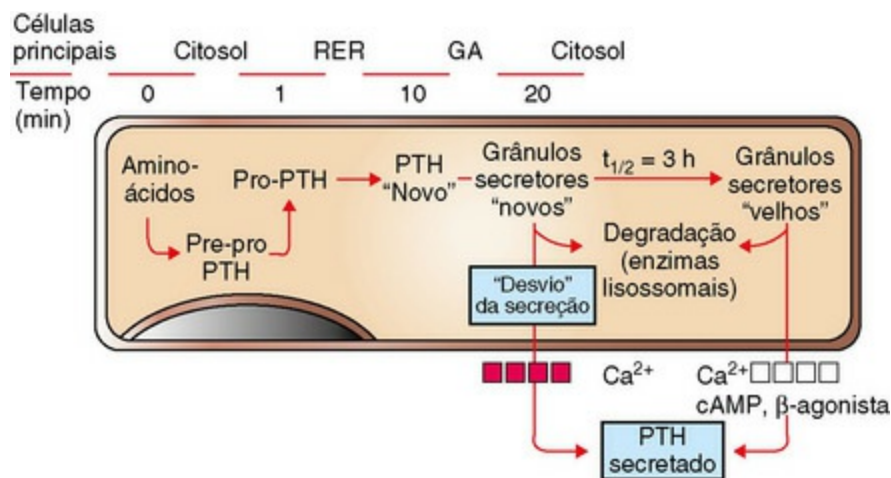



Fig. 12-13 Desvio da secreção do hormônio da paratireoide (PTH) em resposta ao aumento da demanda sinalizada pela queda da concentração de íons cálcio no sangue.

O PTH ativo recém-sintetizado e processado pode ser lançado diretamente, sem entrar no reservatório junto aos grânulos secretores maduros (“velhos”) no citoplasma de células principais. O PTH a partir do *pool* de armazenamento pode ser mobilizado por monofosfato de adenosina cíclico (cAMP) e β-agonistas, tais como a adrenalina, noradrenalina e isoproterenol, e pela queda de íons cálcio no sangue, enquanto a secreção do reservatório de PTH recém-sintetizado pode ser estimulada apenas por uma diminuição da concentração de cálcio iônico. RER, Retículo endoplasmático rugoso, GA, aparelho de Golgi.

(Redesenhada com permissão de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

PTH é o principal hormônio envolvido na regulação imediata e fina da concentração sanguínea de cálcio (cálcio total e iônico) nos mamíferos. Esta ação resulta da sua influência direta sobre a função de células-alvo situadas principalmente nos ossos e nos rins e da sua ação indireta no intestino para manter uma concentração plasmática de cálcio suficiente para garantir o funcionamento ótimo de uma grande variedade de células do organismo. A principal ação do PTH no osso consiste em mobilizar o cálcio em direção aos fluidos extracelulares (Fig. 12-14). O osso responde ao PTH aumentando a atividade dos osteoclastos e dos osteócitos presentes no próprio osso.

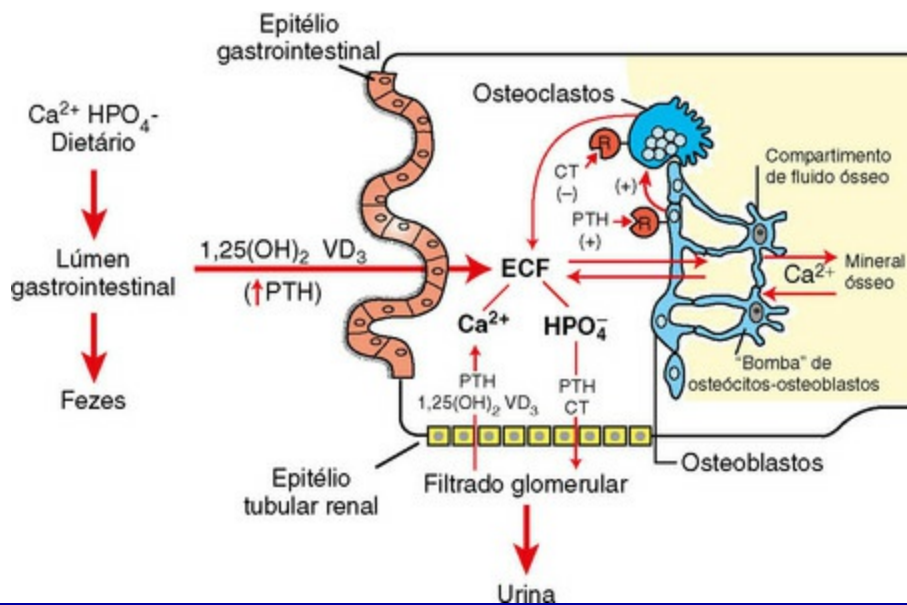



Fig. 12-14 Inter-relação do hormônio da paratireoide *(PTH),* calcitonina *(CT),* e 1,25-di-hidroxicolecalciferol *($1,25\text{-}[OH]_2VD_3$)* na regulação hormonal de cálcio e fósforo nos fluidos extracelulares *(ECF)*.

(Redesenhada com permissão do Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

PTH exerce um efeito rápido (dentro de 5 a 10 minutos) e direto sobre a função dos túbulos renais, levando a uma diminuição da reabsorção do fósforo e consequentemente ao desenvolvimento de fosfatúria. Demonstrou-se que o sítio de ação no qual PTH bloqueia a reabsorção tubular do fósforo é o túbulo proximal. A capacidade do PTH de elevar a absorção renal do cálcio possui também uma importância considerável na manutenção da homeostase do cálcio. Este efeito do PTH sobre a reabsorção tubular do cálcio parece resultar de uma ação direta sobre o túbulo contorcido distal. A calcitonina e o PTH, agindo em conjunto, constituem um mecanismo de controle por *feedback* negativo duplo para manter a concentração de cálcio nos fluidos extracelulares dentro de limites estreitos.

O terceiro maior hormônio envolvido na regulação do metabolismo do cálcio e na remodelagem do esqueleto é o colecalciferol ou vitamina D_3 (Fig. 12-14). O colecalciferol é ingerido em pequenas quantidades na dieta e pode ser sintetizado na epiderme a partir de moléculas precursoras (p. ex., 7-deidrocolesterol), passando pela forma intermediária de pró-vitamina D_3 em resposta à luz ultravioleta. Os metabólitos ativos da vitamina D aumentam a absorção de cálcio e fósforo do intestino, mantendo assim uma concentração adequada destes eletrólitos nos fluidos extracelulares como requerida para a mineralização apropriada da matriz óssea. De um ponto de vista funcional, a vitamina D promove a retenção de íons minerais suficientes para garantir a mineralização da matriz óssea, enquanto o PTH mantém a proporção adequada de cálcio e fósforo nos fluidos extracelulares. O principal tecido-

alvo para 1,25-$(OH)_2D_3$ é a mucosa do intestino delgado, onde estimula o transporte ativo transcelular do cálcio (intestino delgado cranial) e do fósforo (intestino delgado caudal).

Ilhotas pancreáticas

A função endócrina do pâncreas é desempenhada por pequenos grupos de células, as ilhotas de Langerhans (Fig. 12-15), ao redor das quais se encontram células acinares ou exócrinas que produzem as enzimas digestivas. Durante o desenvolvimento embrionário do pâncreas, existe uma relação estreita entre as porções endócrina e exócrina. Há evidências sugerindo que as células das ilhotas, do ácino e dos ductos provêm de uma célula multipotente precursora comum. No início do desenvolvimento embrionário, as células endócrinas são integradas à matriz exócrina do botão pancreático. Elas reúnem-se a seguir em agregados não vascularizados, separam-se posteriormente do tecido exócrino e recebem então uma vascularização independente.

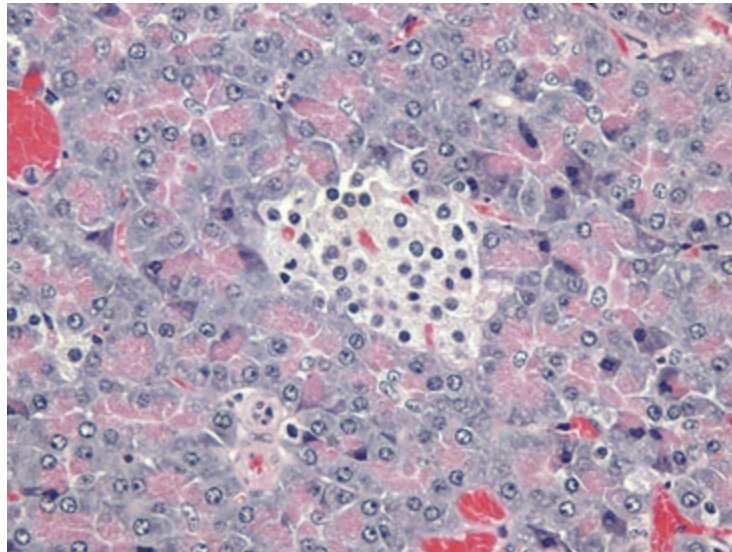



Fig. 12-15 Ilhota pancreática, cão normal.

As ilhotas estão rodeadas pelo pâncreas exócrino. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

As ilhotas pancreáticas de animais normais contêm múltiplos tipos de células. As células β são as células secretoras predominantes, responsáveis pela biossíntese da insulina, mas secretam também amilina. As células α secretoras de glucagon são menos numerosas que as células β. As células δ e F, ou PP, são as células nas ilhotas secretoras de somatostatina e polipeptídeo pancreático, respectivamente. Os diversos tipos de células endócrinas pancreáticas podem ser diferenciados por técnicas

citoquímicas ou imuno-histoquímicas e pela microscopia eletrônica (consulte a Figura Web 12-4 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As células α, β, e δ possuem um retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido e complexos de Golgi que participam da biossíntese de hormônios polipeptídeos, assim como um grande número de grânulos de secreção no citoplasma. Cada tipo de célula endócrina das ilhotas pancreáticas apresenta grânulos de secreção com características ultraestruturais distintas, que podem ser usados para identificar os tipos celulares; entretanto, a identificação imuno-histoquímica do hormônio específico da ilhota constitui um método mais acurado de identificação dos diversos tipos de células nas ilhotas pancreáticas.

O maior estímulo fisiológico para a liberação da insulina pelas células β é a glicose. Uma concentração adequada de íons cálcio nos fluidos extracelulares é necessária para a liberação da insulina pelas células β. A insulina é um hormônio potente com uma vasta gama de efeitos biológicos e afeta direta ou indiretamente a estrutura e a função de todos os órgãos do corpo. Entre os tecidos particularmente responsivos à insulina, incluem-se os músculos esqueléticos e cardíacos, o tecido adiposo, os fibroblastos, os hepatócitos, os leucócitos, as glândulas mamárias, a cartilagem, o osso, a pele, a aorta, a hipófise e os nervos periféricos. A principal função da insulina é estimular reações anabólicas envolvendo carboidratos, lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Ela catalisa a formação de macromoléculas utilizadas na estrutura celular, no armazenamento de energia e na regulação de muitas funções celulares. Os hepatócitos, as células adiposas e o músculo são os três alvos principais da insulina. Em geral, a insulina estimula o transporte da glicose e de certos outros monossacarídeos, de alguns aminoácidos e ácidos graxos e de íons potássio e magnésio através da membrana plasmática das células-alvo. Além disso, ela aumenta a oxidação da glicose e a glicogênese, estimula a lipogênese e a formação de adenosina trifosfato (ATP), DNA e RNA. A insulina inibe também a lipólise, a proteólise, a cetogênese e a gliconeogênese.

O glucagon é o hormônio que estimula a liberação de energia pelas células-alvo e é secretado em resposta a uma redução da concentração de glicose no sangue. Ele mobiliza as reservas de nutrientes energéticos estimulando a glicogenólise, a gliconeogênese e a lipólise, levando assim a um aumento da concentração de glicose no sangue. Em concentrações fisiológicas, o glucagon estimula tanto a glicogenólise como a gliconeogênese hepáticas. A insulina e o glucagon agem em conjunto para manter a concentração de glicose nos fluidos extracelulares dentro de limites estreitos. Um sensor de glicose nas ilhotas pancreáticas controla a proporção relativa desses dois antagonistas biológicos. O glucagon controla a passagem da glicose do espaço extracelular para os hepatócitos e a insulina controla a saída da glicose do

espaço extracelular para dentro de células a ela sensíveis, tais como os adipócitos, os miócitos e os hepatócitos.

Glândula pineal

A glândula pineal é um órgão neuroendócrino que influencia o ritmo circadiano e é intimamente associada ao cérebro. É composta de um estroma neuroglial frouxo que contém agregados de pinealócitos e corpos calcificados esparsos conhecidos como *areia cerebral* ou *corpora arenacea.* Os pinealócitos secretam a melatonina, composto similar a um hormônio, durante os períodos de escuridão. Além do seu papel nos ritmos circadianos, a melatonina parece agir também sobre a atividade reprodutiva sazonal dos mamíferos através da inibição do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH).

Órgãos quimiorreceptores

Existe tecido quimiorreceptor em diversos pontos do corpo, entre os quais o corpo carotídeo, os corpos aórticos, os nódulos ganglionares do nervo vago, os gânglios ciliares na órbita, o pâncreas, os corpos da veia jugular interna abaixo do ouvido médio e o glômus jugular ao longo do ramo recorrente do nervo glossofaríngeo. Os órgãos quimiorreceptores são indicadores sensíveis de variações no conteúdo de dióxido de carbono, no pH e na tensão de oxigênio, participando, com isso, da regulação respiratória e da circulatória. Os corpos carotídeo e aórtico podem desencadear um aumento na profundidade, no volume por minuto e na frequência da respiração por intermédio dos nervos parassimpáticos, assim como um aumento na frequência cardíaca e uma elevação da pressão sanguínea arterial por intermédio do sistema nervoso simpático. Os corpos são compostos de células parenquimais (quimiorreceptoras) e de células estreladas (de sustentação). As terminações nervosas com vesículas sinápticas, assim com as fibras nervosas, estão em estreita associação com as células quimiorreceptoras.

Portas de entrada

As portas de entrada para os agentes inflamatórios que afetam as glândulas endócrinas incluem a propagação hematógena e a extensão direta. As doenças autoimunes e as doenças infecciosas inflamatórias afetam várias glândulas endócrinas. A patogênese das doenças autoimunes envolve tipicamente linfócitos T autorreativos e autoanticorpos, os quais têm acesso à glândula endócrina pelo

sangue. Doenças bacterianas, virais e micóticas restritas preferencialmente às glândulas endócrinas individuais ocorrem raramente, porém as glândulas endócrinas são igualmente vulneráveis a doenças sistêmicas. Glândulas endócrinas como a hipófise, a pineal, a tireoide e as paratireoides podem também ser afetadas de modo secundário por propagação direta a partir das meninges (as duas primeiras) e da laringe (as duas últimas).

Uma característica única do sistema endócrino é o fato de que muitas das doenças que o afetam envolvem distúrbios de crescimento como hiperplasia e neoplasia. A diferenciação histológica entre hiperplasia nodular, adenoma e carcinoma é muitas vezes mais difícil nas glândulas endócrinas do que na maioria dos outros órgãos do corpo. Todavia, os critérios usados para diferenciar essas lesões proliferativas devem ser estabelecidos e aplicados de maneira uniforme na avaliação desse tipo de lesão em glândulas endócrinas. Para a maioria das glândulas endócrinas, parece ter um espectro contínuo de lesões proliferativas derivadas de uma população específica de células secretoras entre a hiperplasia focal ou nodular e adenomas.

O crescimento focal excessivo de células endócrinas é a consequência da secreção aberrante de hormônio(s) estimulador(es) de crescimento ou função e tem sido considerado como *hiperplasia endócrina não neoplásica.* Os nódulos que se desenvolvem em glândulas endócrinas hiperplasiadas podem ser policlonais e ter origem clonal. A hiperfunção e a hipertrofia celulares causadas pela hiperplasia endócrina não neoplásica são consideradas como muito reversíveis após a cessação do estímulo desencadeador; no entanto, a hiperplasia crônica e severa de tecidos endócrinos nem sempre é totalmente reversível.

As glândulas endócrinas parecem predispostas ao desenvolvimento de uma alta incidência de neoplasias após a estimulação prolongada de uma população de células secretoras. Uma estimulação prolongada e contínua pode levar ao desenvolvimento, dentro das glândulas endócrinas hiperplasiadas, de clones de células que crescem mais rapidamente do que o resto; em consequência, estas glândulas são mais suscetíveis a alterações genéticas, resultando na transformação neoplásica no caso de exposição a uma combinação adequada de agentes promotores.

Respostas à lesão

Mecanismos patogênicos de doenças endócrinas

Embora a lesão celular em glândulas endócrinas seja geralmente atribuível a processos, tais como necrose, inflamação e autoimunidade, discutidos nos Capítulos

1, 3 e 5, respectivamente, várias doenças das glândulas endócrinas são caracterizadas por distúrbios funcionais dramáticos e alterações clinicopatológicas características que afetam um ou mais sistemas do corpo. O animal afetado pode apresentar alterações envolvendo principalmente a pele (alopecia causada pelo hipotireoidismo), o sistema nervoso (crises convulsivas causadas pelo hiperinsulinismo), o sistema urinário (poliúria causada pelo diabetes melito, o diabetes insípido e o hiperadrenocorticismo) ou o sistema esquelético (fraturas induzidas pelo hiperparatireoidismo). Existem vários mecanismos capazes de interromper a função endócrina normal, e a maioria dos processos tem por resultado a produção insuficiente ou excessiva de hormônio.

Hipofunção Primária de uma Glândula Endócrina

A secreção hormonal é subnormal por causa da destruição extensiva de células secretoras por uma doença, da incapacidade de uma glândula endócrina desenvolver-se adequadamente ou como resultado de um defeito bioquímico específico na via de síntese de um hormônio. Em animais, a lesão mediada pela imunidade caracterizada pela infiltração notável de linfócitos e células plasmáticas e a deposição de imunocomplexos eletrodensos ao longo das membranas basais causa hipofunção por meio da destruição progressiva do parênquima secretório em uma ou mais glândulas.

Falha no desenvolvimento causa também hipofunção primária da glândula endócrina. O exemplo clássico desse mecanismo em animais é a diferenciação incompleta do ectoderma orofaríngeo em células secretoras de hormônios tróficos da adeno-hipófise em cães, que leva ao nanismo hipofisário (ver a seção Distúrbios em Caninos).

Hipofunção Secundária de uma Glândula Endócrina

Na hipofunção secundária de uma glândula endócrina, uma lesão destrutiva num órgão como a hipófise interfere com a secreção de um hormônio trófico. Isso causa a hipofunção da glândula-alvo endócrina. Neoplasias hipofisárias extensas e endocrinologicamente inativas em cães, gatos e outros animais adultos podem interferir com a secreção de diversos hormônios tróficos hipofisários e levar a uma hipofunção clinicamente detectável do córtex adrenal (Fig. 12-16), das células foliculares da glândula tireoide e das gônadas.

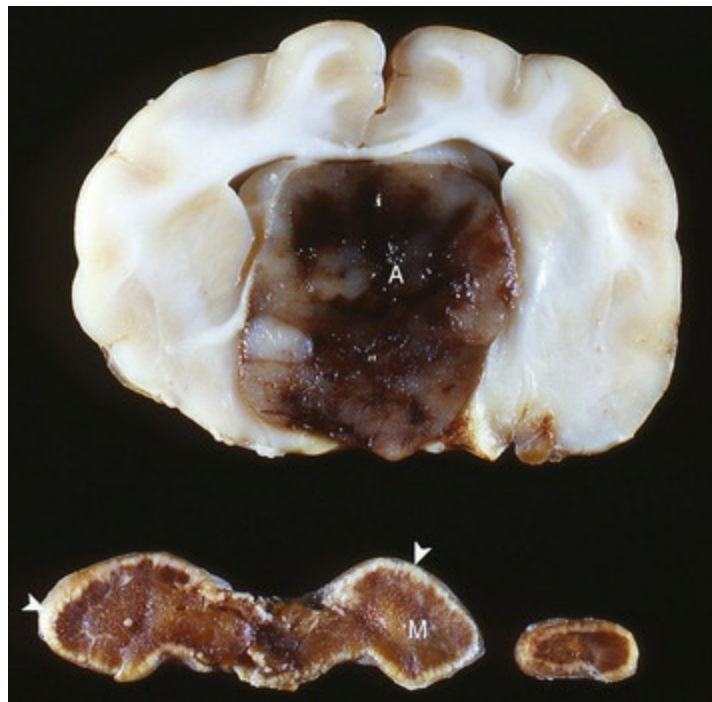



Fig. 12-16 Hipofunção secundária das glândulas adrenais, cérebro, hipófise e glândula adrenal esquerda *(corte longitudinal)* e glândula adrenal direita *(corte transversal)*, cão.

Um grande adenoma cromófobo não funcional *(A)* invadiu e destruiu completamente a adeno-hipófise e hipotálamo, e infiltrou-se no tálamo. Destruição da adeno-hipófise resultou em uma falta de secreção de tireotropina, adrenocorticotropina, e outros hormônios tróficos da hipófise, resultando em atrofia trófica grave bilateral (simétrica) do córtex adrenal *(pontas de seta),* especialmente da zona fasciculada e da zona reticular, que são dependentes de hormônio adrenocorticotrófico, e, consequentemente, em uma medula *(M)* relativamente mais proeminente.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Hiperfunção Primária de uma Glândula Endócrina

A hiperfunção primária de uma glândula endócrina é um dos mecanismos patológicos mais importantes de doença endócrina nos animais. As células de uma lesão, frequentemente um neoplasma derivado de células endócrinas, sintetizam e liberam de modo autônomo um hormônio em níveis excessivos para a capacidade do organismo de usá-lo e degradá-lo, induzindo assim uma síndrome causada pelo excesso de hormônio. Os exemplos estão resumidos na Tabela 12-1.

Tabela 12-1 Hiperfunção Primária de uma Glândula Endócrina

Neoplasia	Hormônio	Lesão/Sinal
Adenoma acidófilo (hipófise)	Hormônio do crescimento	Acromegalia
Adenoma/carcinoma cortical adrenal	Estrogênio	Feminilização
Feocromocitoma (medula adrenal)	Noradrenalina	Hipertensão

Adenoma de células foliculares da tireoide	T_4, T_3	↑ Taxa metabólica basal
Adenoma/carcinoma de célula C (glândula tireoide)	Calcitonina	Osteosclerose
Adenoma da célula principal da paratireoide	Paratormônio	Osteodistrofia fibrosa
Adenoma/carcinoma das células β pancreáticas	Insulina	Hipoglicemia

Hiperfunção Secundária de uma Glândula Endócrina

Neste mecanismo de doença endócrina, uma lesão num órgão (p. ex., exemplo, adeno-hipófise) secreta um excesso de um hormônio trófico que leva a uma estimulação em longo prazo e à hipersecreção de um hormônio por um órgão-alvo. O exemplo clássico em animais é a neoplasia secretora de ACTH derivada de corticotrofos hipofisários dos cães e gatos (Fig. 12-17). Os distúrbios funcionais e as lesões são causados pela concentração elevada de cortisol no sangue, consequência da hipertrofia e da hiperplasia das células da zona fasciculada e da zona reticulada do córtex adrenal estimuladas pelo ACTH. Em alguns cães idosos com aumento notável do córtex adrenal e distúrbios funcionais de excesso de cortisol, não há nenhuma evidência macroscópica ou histopatológica de neoplasma na hipófise. Esses animais podem apresentar uma alteração no controle por *feedback* negativo causada pela idade, devido a um aumento da monoamina oxidase-β no hipotálamo e a um metabolismo aumentado da dopamina. Isso provoca inibição reduzida da produção de ACTH pela *pars intermedia* da hipófise que leva a uma hiperplasia severa dos corticotrofos, a uma concentração elevada de ACTH no sangue e a uma estimulação prolongada do córtex adrenal, resultando em uma síndrome de excesso de cortisol.

Fig. 12-17 Hiperfunção secundária das glândulas adrenais, cérebro, hipófise e glândulas adrenais direita e esquerda, cão.

Adenoma *(A)* cromófobo corticotrofo (secretor de hormônio adrenocorticotrófico [ACTH]) na hipófise e aumento de volume bilateral (simétrico) das glândulas adrenais. A secreção crônica de ACTH resultou em hipertrofia (simétrica) e hiperplasia bilaterais das células secretoras da zona fasciculada e da zona reticulada do córtex adrenal *(setas)* e secreção excessiva de cortisol.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Hipersecreção de Hormônios e Fatores Similares ao Hormônio por Neoplasmas não Endócrinos

Certos neoplasmas de tecidos não endócrinos, em animais, secretam substâncias humorais novas ou hormônios que dividem características químicas e/ou biológicas com os hormônios “originais” secretados por uma glândula endócrina. A maioria das substâncias humorais recém-descobertas secretadas por neoplasmas são peptídeos, e não esteroides, iodotironinas ou catecolaminas. Os hormônios não peptídicos exigem vias biossintéticas mais complexas e são raramente produzidos por células cancerosas. O pseudo-hiperparatireoidismo ou hipercalcemia humoral maligna é uma síndrome clínica causada principalmente pela hipersecreção autônoma do peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP) por células cancerosas. O PTHrP interage com o receptor do paratormônio nas células-alvo (p. ex., no osso e nos rins), provocando uma hipercalcemia persistente e muitas vezes potencialmente letal. Um exemplo bem caracterizado desse mecanismo de doença em animais é o adenocarcinoma das glândulas apócrinas do saco anal dos cães (ver a seção Distúrbios em Caninos). Estes neoplasmas produzem PTHrP, que mimetiza a ação do PTH e causa aceleração da mobilização do cálcio no osso pelos osteoclastos, levando ao desenvolvimento de uma hipercalcemia persistente. As concentrações séricas de PTH são menores em cães com carcinomas apócrinos do que em animais–controle, e as concentrações de PTH são indetectáveis no tecido neoplásico.

Disfunção Endócrina Causada por Falha da Resposta das Células-alvo

A incapacidade das células-alvo de responder ao hormônio pode se dever à falta de adenilciclase na membrana celular ou a uma alteração dos receptores para o hormônio na superfície da célula. O hormônio é secretado em quantidades normais ou aumentadas pelas células da glândula endócrina. Por exemplo, a resistência à insulina nestes animais obesos pode resultar na queda ou diminuição da expressão dos receptores das células-alvo da superfície. A diminuição da expressão dos receptores se desenvolve em resposta a um aumento crônico na insulina estimulado pela hiperglicemia resultante de ingestão excessiva de alimentos. As células

secretoras na glândula endócrina correspondente (p. ex., ilhotas pancreáticas) desenvolvem hipertrofia e hiperplasia compensatórias na tentativa de secretar mais hormônio.

Hiperatividade Endócrina Causada por Doenças em Outros Órgãos

O exemplo mais característico da hiperatividade endócrina causada pela doença em outros órgãos é o hiperparatireoidismo que se desenvolve como consequência de um problema renal crônico ou de desequilíbrio nutricional. No tipo renal, a hiperfosfatemia ocorre por causa de uma redução da taxa de filtração glomerular, que resulta em declínio do cálcio sérico e, como resposta, em estimulação da paratireoide. A seguir, a destruição progressiva das células dos túbulos contorcidos proximais interfere na ativação metabólica da vitamina D pela 1α-hidroxilase nos rins, levando à diminuição da absorção intestinal do cálcio e à estimulação contínua da paratireoide. O passo limitante no metabolismo da vitamina D é controlado por múltiplos fatores, entre os quais os níveis de PTH, de fósforo sérico e de diversos outros hormônios. A absorção intestinal do cálcio é prejudicada, o que resulta no desenvolvimento progressivo de hipocalcemia. Esta provoca a estimulação prolongada da glândula paratireoide e, na sequência, a desmineralização progressiva e generalizada do esqueleto. O hiperparatireoidismo nutricional desenvolve-se em animais alimentados com dietas inadequadas, que são tanto muito pobres em cálcio quanto muito ricas em fósforo, ou que são deficientes em colecalciferol.

Disfunção Endócrina Resultante da Degradação Anormal de um Hormônio

Uma taxa diminuída de degradação hormonal resultando em concentrações sanguíneas persistentemente elevadas que simulam uma síndrome de hipersecreção é o mecanismo mais comum relatado em espécies de animais domésticos. O exemplo clássico desse mecanismo é a síndrome de feminização induzida por hiperestrogenismo secundário e devido à diminuição da degradação hepática dos estrógenos nos pacientes com cirrose. Hipercalcemia causada em parte pela menor capacidade de as células epiteliais dos túbulos contorcidos proximais dos rins doentes degradarem PTH (juntamente com uma diminuição da excreção urinária do cálcio) é, por vezes, relatada em cães com doença renal crônica.

Síndromes Iatrogênicas de Excesso de Hormônio

A administração de um hormônio exógeno pode influenciar direta ou indiretamente a atividade de células-alvo e resultar em distúrbios funcionais importantes. É bem conhecido que a administração crônica de preparações potentes de corticosteroides adrenais em doses diárias inadequadamente altas (para o tratamento sintomático de

várias doenças) pode causar a maioria dos distúrbios funcionais que são secundários a uma hipersecreção endógena de cortisol. Concentrações elevadas de cortisol exógeno resultam em atrofia notável do córtex adrenal, particularmente da zona fasciculada e da zona reticulada que dependem de ACTH (Fig. 12-18) Do mesmo modo, a administração de doses excessivas de insulina pode causar hipoglicemia, e um excesso de T_4 ou de T_3 pode resultar em hipertireoidismo, especialmente em algumas espécies, como os gatos, que têm uma capacidade limitada de conjugar T_4 com o ácido glicurônico e assim facilitar sua excreção biliar.

Fig. 12-18 Hiperadrenocorticismo iatrogênico, glândulas adrenais esquerda e direita, cão. O hiperadrenocorticismo causado pela administração prolongada de corticosteroides exógenos resultou em atrofia trófica notável da zona fasciculada e da zona reticulada do córtex adrenal *(C)* dependentes do hormônio adrenocorticotrófico. A medula adrenal *(M)* comprime uma porcentagem relativamente maior da glândula adrenal atrófica do que uma glândula adrenal normal.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

A administração de progesterona resulta indiretamente, nos cães, na síndrome de excesso de hormônio do crescimento. Por exemplo, a injeção de acetato de medroxiprogesterona para a prevenção do estro em cães estimula a expressão do gene do hormônio do crescimento na glândula mamária e resulta em concentrações elevadas de hormônio do crescimento circulante, produzindo muitas das manifestações clínicas de acromegalia. As dobras de pele excessivas (Fig. 12-19), a expansão dos espaços interdigitais e o aumento do volume abdominal em cães com acromegalia iatrogênica são relacionados aos efeitos anabolizantes de proteínas do hormônio do crescimento. O alongamento dos ossos em resposta a progestágenos exógenos requer placas de crescimento e superfícies osteogênicas funcionais.

Fig. 12-19 Acromegalia iatrogênica, beagle *(centro)* comparado com animais não afetados da mesma ninhada *(direita e esquerda)*.

Observe os traços faciais grosseiros e o espessamento marcado da pele formando pregas na face. Essas alterações características são resultado dos efeitos estimuladores do anabolismo proteico da somatotropina (produzida por células epiteliais hiperplásicas dos ductos mamários), que foi estimulada pela administração exógena de acetato de medroxiprogesterona.

(Cortesia de Dr. P. Concannon, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Mecanismos de defesa

O primeiro mecanismo de defesa usado pelo sistema endócrino é a hierarquia da regulação hormonal conhecida como *eixo hipotálamo-hipófise-glândula-alvo* (Fig. 12-3). O hipotálamo produz diversos hormônios liberadores ou inibidores em resposta a estímulos sensoriais do sistema nervoso central (SNC). Esses hormônios liberadores e inibidores agem nas porções anterior ou posterior da hipófise para estimular ou prevenir a liberação de hormônios tróficos. Os hormônios tróficos agem em glândulas endócrinas específicas, estimulando-as a produzir hormônios que exercem finalmente suas ações nos órgãos periféricos. Em circunstâncias normais, o efeito de um hormônio é autolimitante por causa da existência de alças de *feedback* negativo para cada série de hormônios nas quais a secreção de um determinado hormônio acaba provocando a inibição de sua secreção subsequente. O *feedback* negativo originado nas células-alvo endócrinas pode ser direcionado para o hipotálamo, a hipófise ou para os dois.

Distúrbios em animais domésticos

Distúrbios conhecidos ou considerados como tendo uma base genética e/ou como doenças herdadas são listados na Tabela Web 12-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Distúrbios da adeno-hipófise

Hipopituitarismo e Neoplasmas da Adeno-Hipófise

Aplasia e Gestação Prolongada

Ver a seção sobre Distúrbios em Ruminantes para uma discussão sobre aplasia e gestação prolongada.

Cistos Hipofisários e Nanismo Hipofisário

Ver a seção sobre Distúrbios em Caninos para uma discussão sobre os cistos pituitários e nanismo pituitário.

Adenomas Cromófobos Endocrinologicamente Inativos

Neoplasmas hipofisários não funcionais ocorrem nos cães e gatos, porém são raros em outras espécies. Ainda que adenomas cromófobos pareçam inativos endocrinologicamente, podem causar distúrbios funcionais importantes, assim como sinais clínicos em virtude da compressão e da atrofia que eles causam nas regiões adjacentes da hipófise e, dorsalmente, no cérebro (Fig. 12-20). Os distúrbios clínicos resultam da ausência de secreção dos hormônios tróficos hipofisários e da função prejudicada dos órgãos-alvo (p. ex., o córtex adrenal; Fig. 12-16) ou da disfunção do SNC. Os animais afetados apresentam com frequência uma menor atividade espontânea, incoordenação e distúrbios do equilíbrio, fraqueza, e podem entrar em colapso após o exercício. Os animais afetados cronicamente são cegos e têm pupilas fixas e dilatadas por causa de compressão e da ruptura dos nervos ópticos pela extensão dorsal dos neoplasmas hipofisários (Fig. 12-20). Adenomas hipofisários sem atividade endócrina frequentemente crescem muito antes de causar sinais clínicos ou de matar os animais (Figs. 12-16 e 12-20).

Fig. 12-20 Adenoma, hipófise, cão.

Grande adenoma *(A)* pituitário que se estende dorsalmente e comprime o cérebro sobrejacente. O quiasma óptico *(seta)* é também comprimido severamente. A adeno-hipófise, a neuro-hipófise e o hipotálamo foram destruídos pelo neoplasma.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Os sinais clínicos associados a adenomas hipofisários não funcionais e hipopituitarismo não são específicos e podem ser confundidos com aqueles de outros problemas do SNC, como neoplasmas cerebrais e encefalite, ou com doença renal crônica. A estatura corporal não sofre nenhum efeito decorrente da compressão da *pars distalis* e da interferência com a secreção do hormônio do crescimento porque esses neoplasmas geralmente se desenvolvem em animais adultos cujo crescimento já é completo. Todavia, atrofia da pele e perda de massa muscular podem estar parcialmente associadas à ausência dos efeitos do hormônio do crescimento sobre o anabolismo das proteínas. A secreção prejudicada dos hormônios tróficos hipofisários leva muitas vezes a uma taxa de metabolismo basal reduzida por causa da secreção menor de TSH e a uma hipoglicemia secundária à atrofia trófica do córtex adrenal (Fig. 12-16).

Carcinomas da Hipófise

Os carcinomas da hipófise são neoplasmas pouco comuns em comparação aos adenomas, mas já foram observados em cães idosos e em bovinos. Geralmente são endocrinologicamente inativos, mas causam alterações funcionais significativas por destruir a *pars distalis* e o sistema neuro-hipofisário, causando pan-hipopituitarismo e diabetes insípido. Os carcinomas são de tamanho grande e invadem extensivamente as regiões cerebrais acima deles, a região ao longo do aspecto ventral da cavidade craniana e a região dentro do osso basisfenoide, onde causam osteólise. A ocorrência de metástases nos linfonodos cervicais ou em sítios distantes como o baço ou o fígado é rara. Os carcinomas são muito celulares e apresentam com frequência extensas áreas de hemorragia e necrose. Células gigantes, pleomorfismo nuclear e figuras mitóticas são observados mais frequentemente do que nos adenomas.

Craniofaringiomas (Tumores Intracranianos de Células Germinativas)

Os craniofaringiomas são neoplasmas benignos derivados do epitélio remanescente do ectoderma orofaríngeo do ducto craniofaríngeo (bolsa de Rathke). Eles ocorrem com mais frequência em animais mais jovens do que os outros tipos de neoplasmas hipofisários e podem ser tanto suprasselares quanto infrasselares. Craniofaringioma está associado ao nanismo em cães jovens porque causa secreção subnormal de somatotropina e de outros hormônios tróficos em uma idade precoce, antes do fechamento das placas de crescimento.

A reclassificação de certos neoplasmas pleomórficos da região suprasselar de cães mais novos como tumores de células germinativas foi proposta recentemente. O diagnóstico de tumores das células germinativas foi fundamentado em três critérios: (1) posição suprasselar na linha mediana, (2) presença dentro do tumor de vários tipos celulares diferentes (uma população tem o aspecto de seminoma ou disgerminoma e outras sugerem uma diferenciação teratomatosa em elementos secretores glandulares e elementos escamosos), e (3) imunorreatividade para α-fetoproteína.

Os craniofaringiomas e os tumores suprasselares de células germinativas são muitas vezes grandes e crescem ao longo do aspecto ventral do cérebro, onde podem envolver diversos nervos cranianos. Além disso, estendem-se dentro do hipotálamo e do tálamo (Fig. 12-21). Os sinais clínicos resultantes são, com frequência, consequências das seguintes combinações:

- Uma ausência de secreção dos hormônios tróficos hipofisários que resulta em atrofia trófica e função subnormal do córtex adrenal e da glândula tireoide, atrofia das gônadas e incapacidade de completar a maturação somática por causa da ausência de secreção do hormônio do crescimento.
- Alterações no metabolismo da água (poliúria, polidipsia, gravidade específica e osmolalidade da urina baixas) como resultado da interferência na síntese e na liberação de ADH por neoplasmas de tamanho grande.
- Déficits no funcionamento dos nervos cranianos.
- Disfunção do SNC causada pela extensão no cérebro sobrejacente.

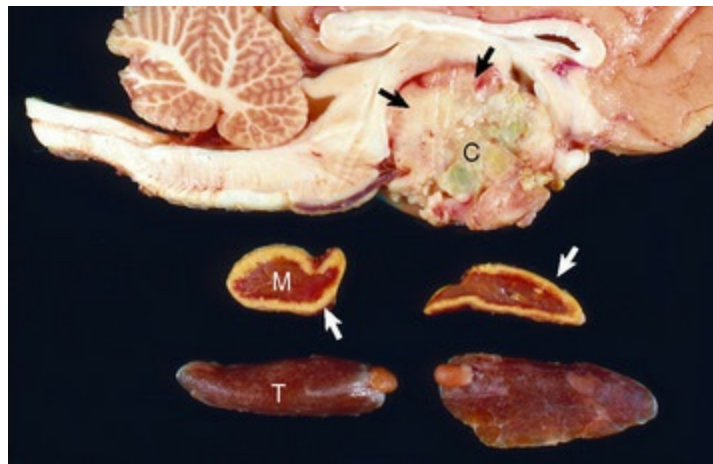



Fig. 12-21 Craniofaringioma *(C)*, área hipofisária, glândulas adrenais direita e esquerda, glândulas tireoides direita e esquerda, cão.

O neoplasma estendeu-se dorsalmente através do hipotálamo e comprimiu o tálamo *(setas pretas)*. O neoplasma também destruiu a adeno-hipófise e a neuro-hipófise, resultando em grave atrofia trófica (simétrica) do córtex adrenal bilateral *(setas brancas)*. As glândulas adrenais consistem predominantemente na medula *(M)* cercada por uma borda fina de córtex (cápsula mais zona

glomerulosa). Embora as células foliculares da tireoide sejam atróficas, o tamanho total *(T)* da glândula está dentro dos limites normais devido à involução de coloide nos folículos.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Microscopicamente, os craniofaringiomas apresentam uma alternância de áreas císticas e sólidas. As áreas sólidas compõem-se de ninhos de células epiteliais cuboides, colunares ou escamosas com áreas focais de mineralização. Os espaços císticos são delimitados por células colunares ou escamosas e contêm debris de queratina e coloide.

Hiperpituitarismo e Neoplasmas da Adeno-Hipófise

Adenomas da *Pars Intermedia*

Adenomas derivados de células da *pars intermedia* constituem o tipo mais comum de neoplasias da hipófise nos cavalos e o segundo mais comum nos cães, mas são raros em outras espécies. Os adenomas desenvolvem se em cavalos idosos, com maior frequência nas fêmeas. As raças não braquicefálicas de cães apresentam adenomas da *pars intermedia* com maior frequência do que as raças braquicefálicas.

Os adenomas da *pars intermedia* dos cães podem ser ou inativos funcionalmente, levando a vários graus de hipopituitarismo e diabetes insípido, ou ativos endocrinologicamente, secretando níveis excessivos de ACTH, o que leva à hiperplasia cortical adrenal bilateral e à síndrome de excesso de cortisol. Os adenomas ativos endocrinologicamente (secretores de ACTH) da *pars intermedia* dos cães apresentam grupos proeminentes de corticotrofos com citoplasma eosinofílico abundante e folículos mais esparsos.

Duas populações de células foram identificadas por imuno-histoquímica na *pars intermedia* de cães normais. O tipo predominante de célula (célula A) é altamente imunorreativo para α-MSH, assim como na *pars intermedia* de outras espécies, enquanto o segundo tipo de célula (célula B) na *pars intermedia* de cães é altamente imunorreativo para ACTH. Esta segunda população celular responde pela alta concentração de ACTH bioativo encontrada na *pars intermedia* dos cães e provavelmente pelo surgimento de adenomas corticotrofos na *pars intermedia* de cães com síndrome de excesso de cortisol.

A síndrome clínica associada à neoplasia da *pars intermedia* nos cavalos é caracterizada por poliúria, polidipsia, polifagia, fraqueza muscular, sonolência, febre intermitente e geralmente hiper-hidrose. Os cavalos afetados apresentam muitas vezes hirsutismo, porque a muda sazonal de pelo não ocorre. O pelo da maior parte do tronco e das extremidades é longo (até entre 10 e 12 cm), anormalmente denso,

ondulado e frequentemente opaco (Fig. 12-22). Os cavalos com neoplasmas maiores apresentam, às vezes, hiperglicemia resistente à insulina e glicosúria, devido provavelmente à diminuição da expressão dos receptores de insulina nas células-alvo, que é induzida pela ingestão cronicamente excessiva de alimento e pela hiperinsulinemia. Os distúrbios do metabolismo dos carboidratos, apetite voraz, hipertricose e hiper-hidrose refletem a desordem da função hipotalâmica causada pela compressão do hipotálamo por grandes neoplasmas hipofisários. O hipotálamo é o centro principal da regulação homeostática da temperatura corporal, da fome e da renovação cíclica do pelo.

Fig. 12-22 Hirsutismo, pele, cavalo.

O hirsutismo é resultado da incapacidade de trocar o pelo devido à compressão do hipotálamo por um adenoma da *pars intermedia*.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Além dos efeitos causados por seu volume, certos adenomas da *pars intermedia* são ativos do ponto de vista endócrino. As concentrações plasmáticas do cortisol e da adrenocorticotrofina imunorreativa (iACTH, 4.500 Da de peso molecular) podem estar discretamente aumentadas em cavalos com adenomas na *pars intermedia*. As concentrações de cortisol muitas vezes não seguem o ritmo diurno normal e não são suprimidas nem por altas nem por baixas doses de dexametasona. A elevação discreta de iACTH no plasma parece ser causada pelo processamento alterado da pró-opiomelanocortina (POMC) em neoplasmas derivados de células da *pars intermedia*. Isso pode explicar as concentrações normais ou levemente aumentadas de cortisol sanguíneo e o córtex adrenal normal ou discretamente hiperplásico de cavalos com adenomas da *pars intermedia*. Concentrações de ACTH seis vezes maiores na neoplasia do que na *pars intermedia* normal e próximas às concentrações encontradas na *pars distalis* de cavalos normais já foram descritas. As concentrações no plasma e

nos neoplasmas de peptídeos derivados da *pars intermedia* (CLIP [peptídeo similar à corticotrofina do lobo intermediário], α-MSH, β-MSH, e β-endorfina [β-END]) são elevadas de modo desproporcional (40 vezes ou mais), quando comparadas aos níveis de ACTH, aparentemente como resultado do processamento pós-translacional da POMC de maneira similar à que ocorre na *pars intermedia* normal.

Os adenomas da *pars intermedia* coram-se imuno-histoquimicamente de modo similar à *pars intermedia* equina não neoplásica. Os achados incluem uma forte reação citoplasmática difusa para a POMC, uma reação moderada para α-MSH e β-END, uma reação fraca para ACTH e uma imunomarcação negativa para a prolactina, a proteína glial fibrilar ácida e a enolase específica de neurônio. Dois antissoros dirigidos contra diferentes partes do fragmento *N*-terminal do fragmento humano POMC (h) diferem na sua imunorreatividade. A imunomarcação de células neoplásicas é mais forte com o antissoro anti-h^{1-48} *N*-POMC do que com o antissoro anti-h^{1-76} *N*-POMC. Tais descobertas imuno-histoquímicas estão em concordância com os estudos bioquímicos que sugerem que cavalos com adenomas hipofisários derivados das células da *pars intermedia* desenvolvem uma síndrome clínica única resultante das alterações hipotalâmicas e neuro-hipofisárias e de uma produção autônoma de quantidades excessivas de peptídeos derivados da POMC. Ainda que muitas das alterações funcionais em cavalos com adenomas hipofisários (p. ex., diabetes insípido, polifagia, hiperpirexia, hiper-hidrose e hirsutismo) pareçam causadas por disfunção hipotalâmica ou neuro-hipofisária, outros sinais comportamentais (p. ex., docilidade e responsividade menor a estímulos dolorosos) podem estar associados a concentrações elevadas de β-END no plasma e no fluido cerebrospinal. A síndrome clínica apresentada por cavalos com neoplasias hipofisárias é nitidamente diferente daquela da doença de Cushing em cães e gatos.

No cão, adenomas da *pars intermedia* somente causam um discreto aumento do volume da hipófise. A pars distal é facilmente identificada e separada nitidamente da margem anterior do neoplasma, geralmente por uma camada incompleta de estroma denso. O neoplasma pode estender-se dentro do lúmen hipofisário residual e causa atrofia por compressão, porém, geralmente, não invade a *pars distalis*. O lobo posterior é envolvido pelo neoplasma, mas o pedículo infundibular permanece intacto. Do ponto de vista histológico, os adenomas da *pars intermedia* canina são compostos por numerosos folículos grandes, cheios de coloide e delimitados por um epitélio colunar simples, parcialmente ciliado, esparso entre ninhos de células cromofóbicas de tamanho variável.

Nos cavalos, os adenomas da *pars intermedia* são frequentemente grandes neoplasmas que se estendem para fora da fossa hipofisária e comprimem severamente o hipotálamo situado acima deles (Fig. 12-23). Os adenomas são brancos

e amarelados, multinodulares e recobrem a *pars nervosa*. Quando o neoplasma é incisado, a pars distalis pode geralmente ser identificada como uma faixa subcapsular de tecido, comprimida na margem anterior. Uma estreita linha de demarcação fica entre o neoplasma e a *pars distalis* comprimida. As células neoplásicas são dispostas em cordões e ninhos ao longo dos capilares e dos septos de tecido conjuntivo; elas são grandes, cilíndricas, fusiformes, ou poliédricas com núcleos ovais hipercromáticos (Fig. 12-24). O padrão muitas vezes sugere aquele da *pars intermedia* evidente dos cavalos normais. Fitas de células neoplásicas mais cuboides ou colunares formam eventualmente estruturas foliculares com um coloide eosinofílico denso.

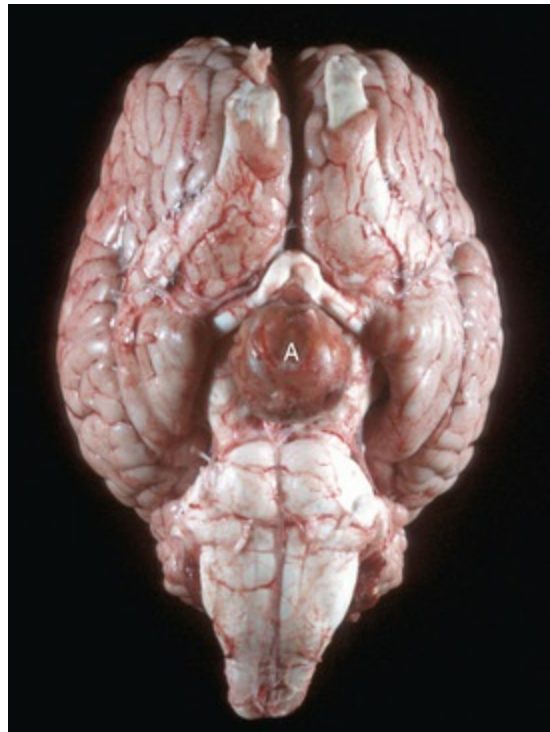



Fig. 12-23 Adenoma, cérebro, hipófise, cavalo.
A hipófise é notavelmente maior devido a um adenoma *(A)* da *pars intermedia*.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

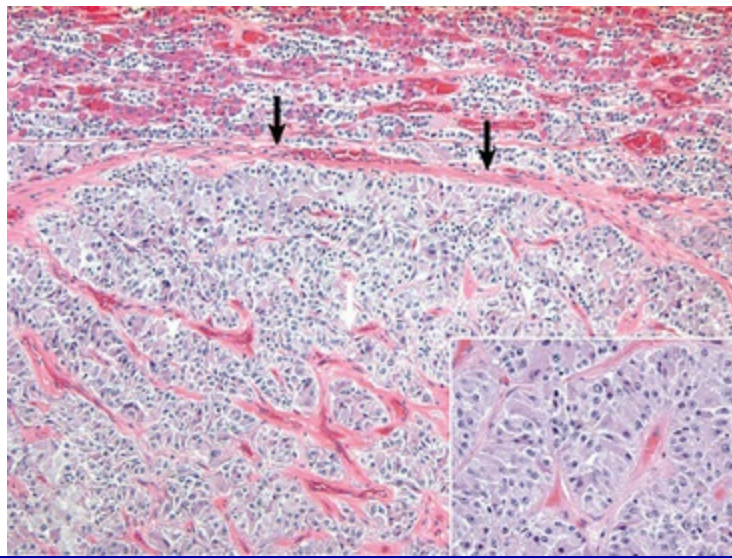



Fig. 12-24 Adenoma, hipófise, *pars intermedia*, cavalo.

Adenoma composto de cordões e fitas de células bem diferenciadas, que variam de cuboidais altas a colunares, com grande quantidade de citoplasma granular basofílico. Observe que a hipófise normal *(canto superior da figura)* é demarcada no adenoma pela banda de tecidos conjuntivos *(setas)*. O volume expandido do adenoma comprimiu a glândula normal. *Inserção,* Maior aumento das células do adenoma. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Adenoma (Corticotrofo) Secretor de Hormônio Adrenocorticotrófico

Neoplasmas funcionais (endocrinologicamente ativos) aparecem na glândula hipófise de cães, especialmente boxers, Boston terriers, e dachshunds, e cada vez mais em gatos. Eles derivam de células (secretoras de ACTH) dos corticotrofos na *pars distal*, mas também podem surgir da *pars intermedia*. Esses neoplasmas causam uma síndrome clínica de excesso de cortisol (doença de Cushing), desencadeando atividades gliconeogênica, lipolítica, catabólica de proteínas e anti-inflamatória.

A hipófise apresenta-se sempre aumentada (Fig. 12-17); no entanto, nem a ocorrência nem a severidade dos distúrbios funcionais parecem diretamente associadas ao tamanho do neoplasma. Como o diafragma selar é incompleto nestas espécies, a linha de menor resistência é a expansão dorsal da massa hipofisária em crescimento. Isso resulta em invaginação na cavidade infundibular, dilatação do recesso infundibular e do terceiro ventrículo com eventual compressão ou substituição do hipotálamo e possível expansão do neoplasma dentro do tálamo (Fig. 12-16).

O aumento bilateral das glândulas adrenais ocorre em cães com adenomas corticotrofos funcionais (Fig. 12-17). Este aumento é devido à hiperplasia cortical, principalmente das zonas fasciculada e reticulada. Nódulos de cor amarelo-alaranjada de tecido cortical são encontrados com frequência fora da cápsula, estendendo-se por dentro da medula adrenal e comprimindo-a.

Os adenomas hipofisários corticotrofos são compostos de células cromófobas bem diferenciadas, pequenas ou grandes, sustentadas por septos de fino tecido conjuntivo. O citoplasma das células neoplásicas geralmente é desprovido de grânulos secretórios, mas demonstram imunorreatividade para ACTH + / − MSH, e grânulos secretórios contendo hormônios podem ser demonstrados pela microscopia eletrônica.

Distúrbios da neuro-hipófise

Diabetes Insípido

O diabetes insípido ocorre quando há produção inadequada de ADH (forma hipofisária) ou quando as células-alvo nos rins não possuem as vias bioquímicas necessárias para responder à secreção de ADH (forma nefrogênica) em concentrações circulantes normais ou elevadas. A forma hipofisária do diabetes insípido resulta da compressão ou da destruição da *pars nervosa*, do pedículo infundibular ou do núcleo supraóptico do hipotálamo. A interrupção da síntese ou da secreção de ADH no diabetes insípido hipofisário pode ser causada por um grande neoplasma hipofisário, um cisto que se estende dorsalmente, um granuloma inflamatório ou uma ferida traumática no crânio com hemorragia e proliferação glial no tecido neuro-hipofisário. Compressão ou ruptura do lobo posterior, do pedículo infundibular e do hipotálamo por células neoplásicas interrompe o transporte de ADH em axônios não mielinizados do centro de produção, situado principalmente no núcleo supraóptico do hipotálamo, até o sítio de liberação no plexo capilar da *pars nervosa*.

Animais com diabetes insípido excretam grandes volumes de urina hipotônica, que por sua vez exige a ingestão de grandes quantidades de água para evitar a desidratação e a hiperosmolalidade dos fluidos corporais. A osmolalidade da urina é inferior à osmolalidade plasmática normal (aproximadamente 300 mmol/L) tanto na forma hipofisária como na forma nefrogênica do diabetes insípido. Em resposta à privação de água, a osmolalidade da urina ainda fica abaixo do nível plasmático nas duas formas de diabetes insípido, ao contrário do que ocorre em animais normais, nos quais a osmolalidade aumenta. A osmolalidade da urina ultrapassa a do plasma em resposta a ADH exógeno na forma hipofisária, porém esse aumento não ocorre no diabetes insípido nefrogênico, uma característica útil para o diagnóstico diferencial.

Distúrbios do córtex adrenal

Hipoadrenocorticismo (Doença de Addison)

A insuficiência adrenal cortical foi a primeira doença endócrina reconhecida e constitui uma endocrinopatia comum no cão; entretanto, ela pode ocorrer em todas as espécies animais. Hipoadrenocorticismo hereditário foi relatado em poodles padrão, cão de água português, collies barbudos, e Nova Scotia duck tolling retrievers. Os sinais clínicos resultam da produção deficiente de todo e qualquer tipo de corticosteroides (mineralocorticoides, glicocorticoides e esteroides sexuais adrenais). A síntese e a secreção dos mineralocorticoides são reduzidas, causando alterações marcantes das concentrações séricas de potássio, sódio e cloretos (Fig. 12-6). A excreção de potássio pelos rins é reduzida (hipocaliúria), resultando em hipercalemia severa. Menos sódio e cloreto são reabsorvidos nos túbulos renais, levando a vários graus concentração desses íons na urina (hipernatúria e hipercloridúria), ao passo que a concentração sanguínea dos mesmos diminui. A hipercalemia severa produz com frequência distúrbios cardiovasculares significativos. A bradicardia importante que afeta certos cães (frequência cardíaca de 50 ou menos batimentos por minuto) não se altera com o exercício, porém predispõe os animais à fraqueza e ao colapso cardiovascular após o mínimo exercício.

A produção reduzida de glicocorticoides resulta em diversos distúrbios funcionais característicos do hipoadrenocorticismo. A gliconeogênese deficiente e a sensibilidade aumentada à insulina contribuem para o desenvolvimento de moderada hipoglicemia. Em certos cães com insuficiência adrenocortical de longa permanência ocorre hiperpigmentação da pele. Essa lesão resulta da ausência de *feedback* negativo para a hipófise e da liberação aumentada de ACTH (e talvez de MSH). A concentração plasmática de cortisol em cães com hipoadrenocorticismo é baixa e varia de 0,1 a 1,5 μg/dL. Devido à severa atrofia do córtex adrenal, a concentração sanguínea de cortisol aumenta pouco ou nada após a administração de ACTH.*

Adrenalite

Agentes bacterianos e parasitários alojam-se com frequência nas glândulas adrenais e causam graus variáveis de inflamação e necrose. Processos inflamatórios focais geralmente supurativos desenvolvem-se no curso de septicemias bacterianas. A cápsula adrenal constitui uma barreira eficiente contra a invasão direta por processos inflamatórios dos tecidos adjacentes. Adrenalite granulomatosa causada por *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis* ou *Cryptococcus neoformans* ocorre ocasionalmente em cães e gatos. Granulomas múltiplos com áreas centrais de necrose e calcificação destroem quase inteiramente o córtex adrenal. *Toxoplasma gondii* provoca necrose com infiltração de histiócitos no córtex adrenal de muitas espécies de animais. Evidências experimentais sugerem que as altas concentrações locais de esteroides anti-inflamatórios no córtex adrenal (p. ex., cortisol e corticosterona)

suprimem a imunidade local mediada por células e permitem o crescimento progressivo de certos fungos (p. ex., *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis*), protozoários (p. ex., *Babesia darlingi, Babesia jellisoni,* ou *Toxoplasma gondii*) e bactérias (p. ex., *Mycobacterium tuberculosis*).

Hemorragia Adrenocortical (Síndrome de Waterhouse-Friderichsen)

Uma hemorragia massiva, difusa, bilateral, do córtex adrenal, condição conhecida como *síndrome de Waterhouse-Friderichsen*, é uma consequência incomum, porém fatal, de septicemia (Fig. 12-25). Ainda que ocorra frequentemente associada a choque endotóxico, a síndrome de Waterhouse-Friderichsen pode também ser provocada por organismos gram-positivos ou causas não infecciosas como terapia anticoagulante ou trauma.

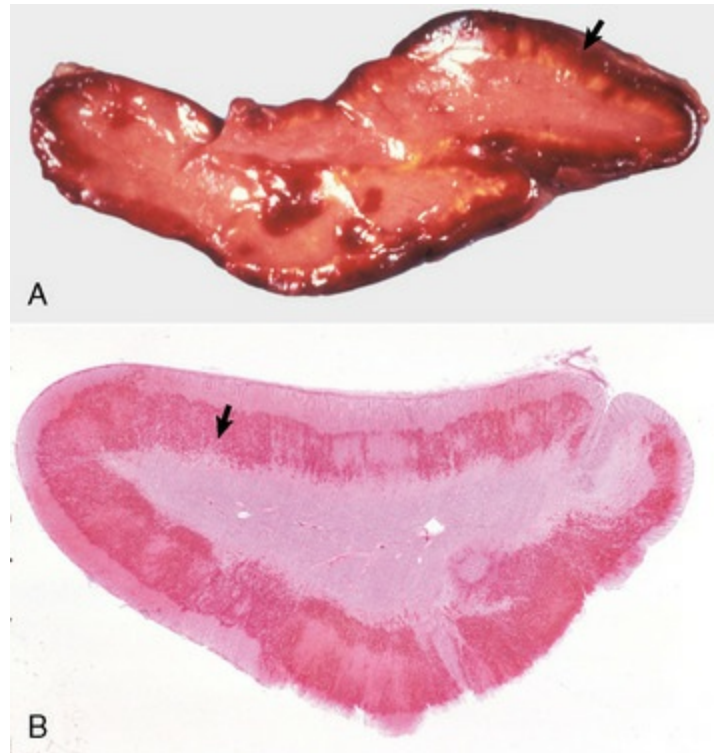



Fig. 12-25 Hemorragia adrenocortical (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), glândula adrenal, cavalo.

A, Hemorragia difusa *(seta)* afetando o córtex adrenal ocorre com frequência em caso de choque endotóxico. **B,** Aspecto submacroscópico de hemorragia difusa *(seta)* afetando o córtex adrenal. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Atrofia Adrenocortical Idiopática

Ver a seção Distúrbios em Caninos para uma discussão a respeito da atrofia adrenocortical idiopática.

Hiperadrenocorticismo (Síndrome ou Doença de Cushing)

O excesso de cortisol ou síndrome de Cushing é uma das endocrinopatias mais comuns nos cães adultos e idosos, mas ocorre com menor frequência nos gatos e raramente em outros animais domésticos. As manifestações clínicas e as lesões características da síndrome de hiperadrenocorticismo resultam principalmente da superprodução crônica de cortisol por células hiperativas do córtex adrenal. Os animais afetados desenvolvem um espectro de distúrbios funcionais e de lesões em consequência dos efeitos dos hormônios glicocorticoides sobre a gliconeogênese, a lipólise, o catabolismo das proteínas, e efeitos anti-inflamatórios em muitos órgãos. A doença é insidiosa e progride lentamente. O aumento das concentrações de cortisol circulante nos cães com hiperadrenocorticismo pode ser causado por um entre diversos mecanismos patogênicos. A causa mais comum da síndrome de Cushing é a doença de Cushing, na qual um adenoma corticotrofo (secretor de ACTH) funcional da hipófise causa hipertrofia e hiperplasia bilaterais do córtex adrenal (Fig. 12-26). O córtex de cada glândula adrenal aumenta de volume consideravelmente em consequência de uma hiperplasia difusa e nodular, principalmente na zona fasciculada. Neoplasmas funcionais da glândula adrenal são uma causa pouco frequente (10% a 15% dos casos) de síndrome de Cushing no cão. Muitos dos sinais clínicos e lesões do hiperadrenocorticismo de ocorrência natural podem ser induzidos pela administração diária prolongada de altas doses de corticosteroides. Para distinguir com acurácia os diversos mecanismos patogênicos responsáveis pelo excesso de cortisol, as concentrações plasmáticas devem ser avaliadas com o animal no estado basal e após supressão por dexametasona (dose alta ou baixa) e estimulação por ACTH.

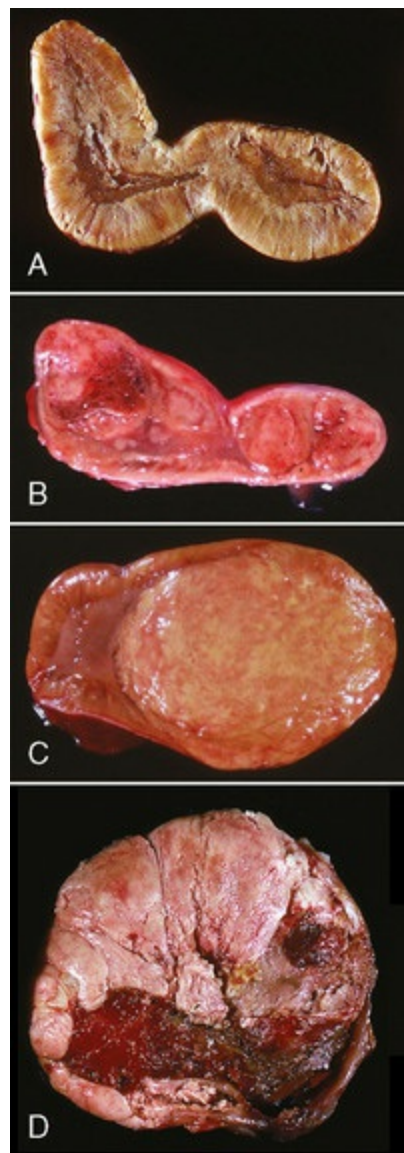



Fig. 12-26 Córtices adrenais, distúrbios do crescimento, glândulas adrenais, cães.

A, Hiperplasia laminar: espessamento difuso da zona fasciculada e zona reticular secundário aos efeitos de um adenoma corticotrofo "funcional" na hipófise. **B,** Hiperplasia nodular: múltiplos nódulos hiperplásicos discretos que se estendem do córtex para a medula. **C,** Adenoma: observe o adenoma bem delimitado, grande, amarelo-amarronzado, comprimindo a medula adjacente. **D,** Adenocarcinoma: grande carcinoma com hemorragia e necrose.

*(**A** cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University. **B** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** cortesia de Dr. B. Weeks, College of Veterinary Medicine, Texas A & M University and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **D** cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)*

Com frequência, o apetite e a ingestão de alimentos aumentam como resultado direto ou do hipercortisolismo ou dos danos causados por compressão dos centros hipotalâmicos da fome por um neoplasma, volumoso e extenso dorsalmente, da hipófise. Os músculos das extremidades e do abdome são enfraquecidos e atrofiados, causando aumento progressivo do volume abdominal (Fig. 12-27), lordose, tremores

musculares e uma postura rígida com as patas esticadas, assumida para suportar o peso do corpo. A hepatomegalia causada por depósitos aumentados de lipídios e glicogênio (hepatopatia causada por esteroides; Fig. 8-73) pode contribuir para o desenvolvimento do abdome distendido, às vezes pendular. A astenia e a perda de tecido muscular são resultados da combinação do aumento do catabolismo das proteínas estruturais com a diminuição da síntese proteica nos miócitos esqueléticos sob a influência do excesso prolongado de cortisol. Lesões cutâneas ocorrem com frequência com hiperadrenocorticismo. As alterações iniciais da pele costumam ser observadas em pontos de atrito (p. ex., pescoço, flancos, atrás das orelhas) e proeminências ósseas. Essas alterações cutâneas iniciais propagam-se segundo um padrão bilateral simétrico até afetar uma porcentagem significativa da superfície corporal (Fig. 12-27). As lesões cutâneas causadas por excesso de cortisol incluem atrofia da epiderme e das unidades pilossebáceas, associadas à perda de colágeno e elastina na derme e no tecido subcutâneo. A calcificação ou calcinose cutânea é uma lesão característica e ocorre em até 30% dos cães com hipercortisolismo. Numerosos cristais de cálcio são depositados ao longo das fibras de colágeno e elastina da derme e podem penetrar através da epiderme atrofiada e afinada, principalmente em cães e geralmente em concentrações normais de cálcio e fósforo no sangue. Essa manifestação do hipercortisolismo está mais provavelmente relacionada ao efeito estimulante do cortisol sobre a gliconeogênese e ao catabolismo das proteínas, que resulta em rearranjo da estrutura molecular de proteínas, como o colágeno e a elastina, e na formação de uma matriz orgânica que atrai e liga o cálcio. Uma calcificação severa ocorre também em outros tecidos como os pulmões, os músculos esqueléticos ativos e o estômago.

Fig. 12-27 Doença similar à síndrome de Cushing, hipercortisolismo, cão, Poodle.

O hipercortisolismo decorreu da administração de corticosteroide exógeno para o tratamento de hiperplasia idiopática do córtex adrenal. A astenia muscular é a causa do abdome pendular. Observe a

alopecia da pele do abdome, da região cervical ventral e da cauda.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Hiperaldosteronismo (Síndrome de Conn)

Hiperaldosteronismo é uma entidade bem reconhecida em gatos e raramente em cães em virtude de seus neoplasmas adrenocorticais únicos ou bilaterais secretores de aldosterona ou hiperplasia adrenal. Adenomas adrenais unilaterais são mais comuns em gatos. Foram relatados casos de carcinoma adrenocortical concomitantemente secretor de aldosterona, corticosterona e cortisol. Gatos mais velhos apresentam hipertensão sistêmica e polimiopatia associada com hipernatremia e hipocalemia, respectivamente.

Hiperplasia Adrenal Congênita (Síndrome Adrenogenital)

A hiperplasia adrenal congênita é uma entidade de hipoadrenocorticismo e hiperadrenocorticismo. Os indivíduos afetados sofrem de deficiência de uma enzima como a 21-hidroxilase, envolvida na síntese tanto dos mineralocorticoides como dos glicocorticoides. Em consequência da redução dos níveis de cortisol, há um aumento compensatório da secreção de ACTH, que resulta em hiperplasia do córtex adrenal. A seguir a síntese de esteroides é desviada para a via androgênica, que não depende da 21-hidroxilase. A produção excessiva de andrógenos leva à virilização e à ambiguidade sexual dos recém-nascidos e ao fechamento precoce das epífises. Os lulus da pomerânia têm predisposição para uma síndrome similar à hiperplasia adrenal congênita com dermatose associada; no entanto, não foi encontrada nenhuma mutação na enzima 21-hidroxilase no pequeno grupo de lulus da pomerânia estudado.

Hiperplasia e Neoplasma do Córtex Adrenal

Tecido Adrenal Acessório

A presença de tecido adrenal cortical acessório ou ectópico é comum nas glândulas adrenais de animais adultos e idosos e pode ser observada na cápsula, no córtex e na medula. Muitos desses nódulos surgem ou como evaginações do córtex dentro da cápsula e do tecido adiposo periadrenal que a envolve ou como invaginações do córtex dentro da medula.

Hiperplasia

A hiperplasia nodular é comum nas glândulas adrenais na forma de nódulos esféricos bem definidos no córtex ou presos à cápsula (Fig. 12-26). Os nódulos hiperplásicos

são geralmente múltiplos, bilaterais, amarelos e situados em qualquer uma das três zonas do córtex. Do ponto de vista histológico, os nódulos próximos à cápsula apresentam o aspecto da zona glomerulosa e às vezes da zona fasciculada. O conteúdo lipídico desses nódulos hiperplásicos é retido de modo que reduz a quantidade de lipídios no córtex adrenal normal. Os nódulos hiperplásicos corticais são mais comuns em cavalos, cães e gatos idosos. A hiperplasia nodular da zona reticulada foi observada em animais com distúrbios funcionais sugestivos de excesso de andrógenos (p. ex., massa muscular maior, crista bem desenvolvida, hipertrofia do clitóris e involução da glândula mamária).

A hiperplasia cortical difusa resulta num aumento de volume uniforme, geralmente bilateral, do córtex adrenal (Fig. 12-26). Notáveis hipertrofia e hiperplasia das células da zona fasciculada e da zona reticulada ocorrem em resposta à hipersecreção autônoma de ACTH por um adenoma corticotrofo da hipófise (Fig. 12-17). O citoplasma das células hiperplásicas da zona fasciculada é vacuolizado devido ao conteúdo lipídico. As células da zona glomerulosa, a mais externa, podem ser comprimidas pela expansão das duas zonas internas. A hiperplasia nodular pode estar presente num córtex com hiperplasia difusa.

Adenomas e Carcinomas Corticais

Os adenomas do córtex adrenal ocorrem com maior frequência em cães idosos e apenas esporadicamente em cavalos, bovinos e ovinos. Bodes machos castrados apresentam incidência maior de adenomas corticais do que os bodes inteiros. Ainda que essas neoplasias sejam geralmente descobertas incidentais à necropsia, elas têm às vezes atividade endócrina. Os adenomas corticais são bem delimitados e apresentam-se geralmente como um nódulo único e unilateral (Fig. 12-26). Os maiores adenomas corticais são de coloração entre amarelo e vermelho, deformam o contorno da glândula, comprimem o parênquima cortical adjacente e são parcial ou totalmente encapsulados. Os adenomas corticais muitas vezes desenvolvem-se numa glândula adrenal com múltiplos nódulos de hiperplasia e pode ser difícil diferenciá-los macroscopicamente de nódulos hiperplásicos. No entanto, esses nódulos hiperplásicos são formados de múltiplos focos pequenos, geralmente nas duas glândulas adrenais, sem encapsulamento e muitas vezes com nódulos extracapsulares de tecido cortical hiperplásico. Os adenomas corticais são compostos por células bem diferenciadas, parecidas com as células secretoras da zona fasciculada ou da zona reticulada normais. O citoplasma das células neoplásicas é abundante, fracamente eosinofílico e repleto de gotículas lipídicas. Os adenomas são total ou parcialmente envolvidos por uma cápsula de tecido conjuntivo fibroso de espessura variável e por uma borda de parênquima cortical comprimido.

Os carcinomas corticais da adrenal ocorrem com menor frequência do que os adenomas e foram descritos mais frequentemente em bovinos e cães idosos, embora ocorram também, ainda que raramente, em outras espécies. Os carcinomas se desenvolvem em cães adultos e mais velhos sem prevalência de raça ou sexo aparente. Os carcinomas adrenais são maiores que os adenomas, mais prováveis de serem bilaterais, e frequentemente obliteram a(s) glândula(s) afetada(s). Nos cães, eles são formados de tecido friável de cor mesclada amarelo-avermelhada (Fig. 12-26) e podem invadir extensamente as estruturas adjacentes, como a parede da veia cava caudal, levando à formação de trombos. Nos bovinos, os carcinomas atingem um tamanho considerável (até 10 cm ou mais de diâmetro) e apresentam múltiplas áreas de calcificação e ossificação.

Os carcinomas são compostos de células secretoras mais pleomórficas do que os adenomas e são subdivididos por um estroma fibrovascular fino. O padrão de crescimento das células neoplásicas varia entre os neoplasmas e dentro de um mesmo carcinoma, e pode ser trabecular, lobular ou focal. As células neoplásicas são geralmente grandes e poliédricas; elas possuem nucléolos proeminentes e um citoplasma densamente eosinofílico ou vacuolizado.

Os carcinomas e os adenomas do córtex adrenal dos cães são às vezes funcionais e secretam quantidades excessivas de cortisol. A síndrome clínica produzida pela secreção excessiva pelos carcinomas do córtex adrenal pode ser complicada pelos sinais resultantes da compressão de órgãos adjacentes, quando a neoplasia é grande, pela invasão da aorta ou da veia cava caudal, que pode causar hemorragia intra-abdominal, e por metástases em lugares distantes (p. ex., fígado, rins, linfonodos mesentéricos e pulmões). Adenomas e carcinomas corticais funcionais são responsáveis pela severa atrofia do córtex adrenal contralateral devido à inibição por *feedback* negativo da secreção hipofisária de ACTH pelas concentrações elevadas de cortisol no sangue (Fig. 12-28). O córtex atrofiado reduz-se essencialmente à cápsula adrenal e à zona glomerulosa. A atrofia manifesta-se também no córtex adrenal remanescente comprimido por adenomas funcionais. Devido à ausência de tecido cortical, a medula adrenal parece mais proeminente (Fig. 12-28).

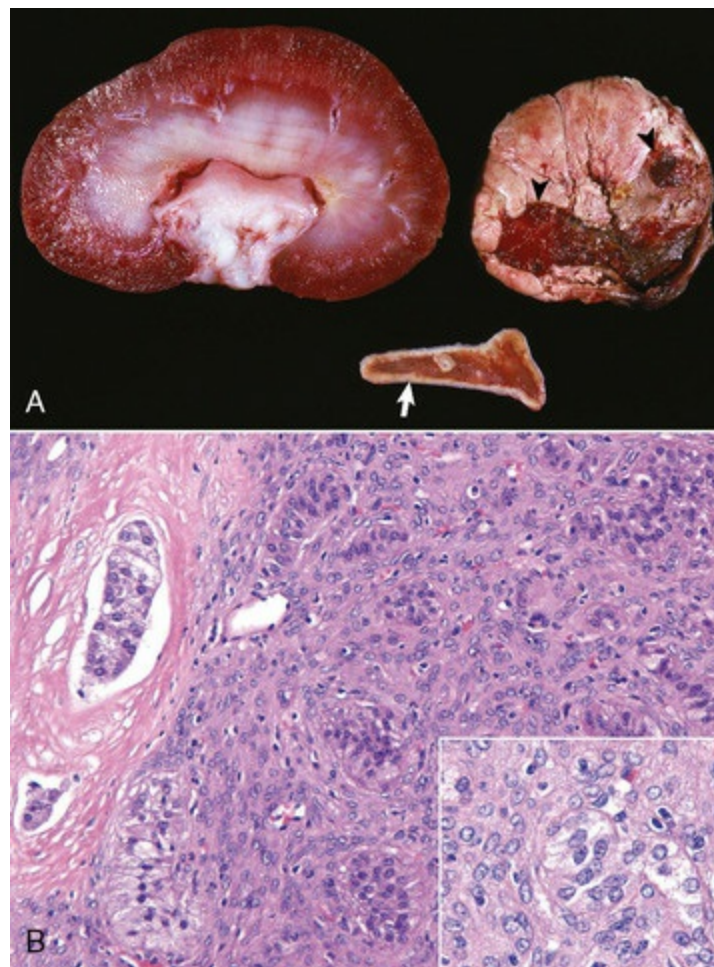



Fig. 12-28 Carcinoma adrenocortical e atrofia cortical contralateral, glândulas adrenais, cão. **A,** A glândula adrenal *(à direita)* apresenta um grande carcinoma adrenocortical que tem quase a metade do tamanho de um rim adulto *(à esquerda)*. Aparecem neste tumor áreas multifocais a coalescentes de hemorragia e necrose *(cabeças de setas)*. O córtex da glândula adrenal contralateral *(embaixo)* encontra-se notavelmente afinado *(seta)* por causa da atrofia trófica severa da zona fasciculada e da zona reticulada. Ver também a Figura 12-31.**B,** Observe o carcinoma adrenocortical invasivo *(à direita)* e a invasão vascular característica deste tumor na margem esquerda da figura. *Inserção:* Células são aleatoriamente arranjadas e há uma variação demarcada do tamanho celular e nuclear, típica das células que formam os neoplasmas anaplásicos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University. **B** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Lesões Proliferativas Funcionais em Furões

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult *em* *www.elsevier.com.br/vetconsult*.

Distúrbios da medula adrenal

Lesões Proliferativas

Hiperplasia da Medula Adrenal

A hiperplasia difusa ou nodular da medula adrenal parece preceder o desenvolvimento de um feocromocitoma nos touros com neoplasmas das células C da glândula tireoide. As células cromafins proliferadas não são encapsuladas mas comprimem o córtex adrenal que as envolve (Fig. 12-29). As células hiperplásicas têm formato entre redondo e oval e possuem um citoplasma claro e basofílico. Certos touros com hiperplasia medular difusa proeminente apresentam alguns pequenos nódulos proliferativos. A hiperplasia medular é diagnosticada com base nos seguintes critérios: peso adrenal aumentado, razão córtex/medula reduzida por causa do aumento em número e tamanho das células medulares, e numerosas figuras mitóticas na medula adrenal.

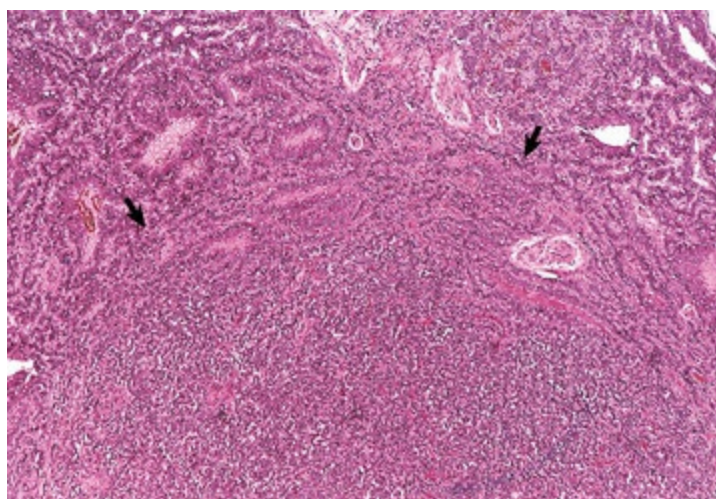



Fig. 12-29 Hiperplasia, medula adrenal, touro.

Hiperplasia difusa e bilateral da medula adrenal num touro com carcinoma concomitante das células C da glândula tireoide. A medula adrenal expandida *(fundo)* comprimiu o córtex adrenal *(setas)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Neoplasmas

Neuroblastomas e Ganglioneuromas

Os neuroblastomas ocorrem geralmente em animais jovens, têm origem nas células primitivas do neuroectoderma e formam grandes massas intra-abdominais. Os tumores são compostos de pequenas células neoplásicas que possuem núcleos hipercromáticos, pouco citoplasma e se parecem com linfócitos. As células neoplásicas tendem a agregar-se ao redor dos vasos sanguíneos, formando pseudorrosetas. Neurofibrilas e fibras nervosas não mielinizadas podem ser observadas nos neuroblastomas.

Os ganglioneuromas são neoplasmas benignos compostos de células ganglionares multipolares e de neurofibrilas. Possuem um estroma de tecido conjuntivo fibroso abundante. O córtex adrenal ao redor é com frequência severamente comprimido. Às vezes, as células neoplásicas dos neoplasmas da medula adrenal diferenciam-se em duas linhagens celulares, o que resulta na presença de feocromocitoma e ganglioneuroma na mesma glândula adrenal.

Feocromocitomas

Os feocromocitomas são os neoplasmas mais comuns da medula adrenal dos animais, ocorrendo com maior frequência nos bovinos e nos cães e raramente nas outras espécies. Neoplasmas de células C secretores de calcitoninas da glândula tireoide às vezes desenvolvem-se em paralelo com feocromocitomas em touros. Feocromocitomas extra-adrenais, conhecidos como *paragangliomas*, também ocorrem raramente no abdome.

Os feocromocitomas são muitas vezes grandes (10 cm ou mais de diâmetro) e substituem a maior parte da glândula adrenal afetada. Os menores feocromocitomas são completamente envolvidos por uma camada fina, comprimida, de córtex adrenal (Fig. 12-30). Os feocromocitomas maiores são multilobulares e variam de marrom-claro a amarelo-avermelhado devido às áreas de hemorragia e necrose. Os feocromocitomas malignos invadem a cápsula da glândula adrenal, atingindo estruturas adjacentes como a veia cava caudal (Fig. 12-31), e formam metástases em locais distantes como fígado, linfonodos regionais da aorta lombar e dos rins, ou pulmões. Histologicamente, as células neoplásicas variam de pequenas células redondas ou poliédricas a células grandes, pleomórficas, com núcleos múltiplos e hipercromáticos. O citoplasma é fracamente eosinofílico, finamente granular e muitas vezes indistinto.

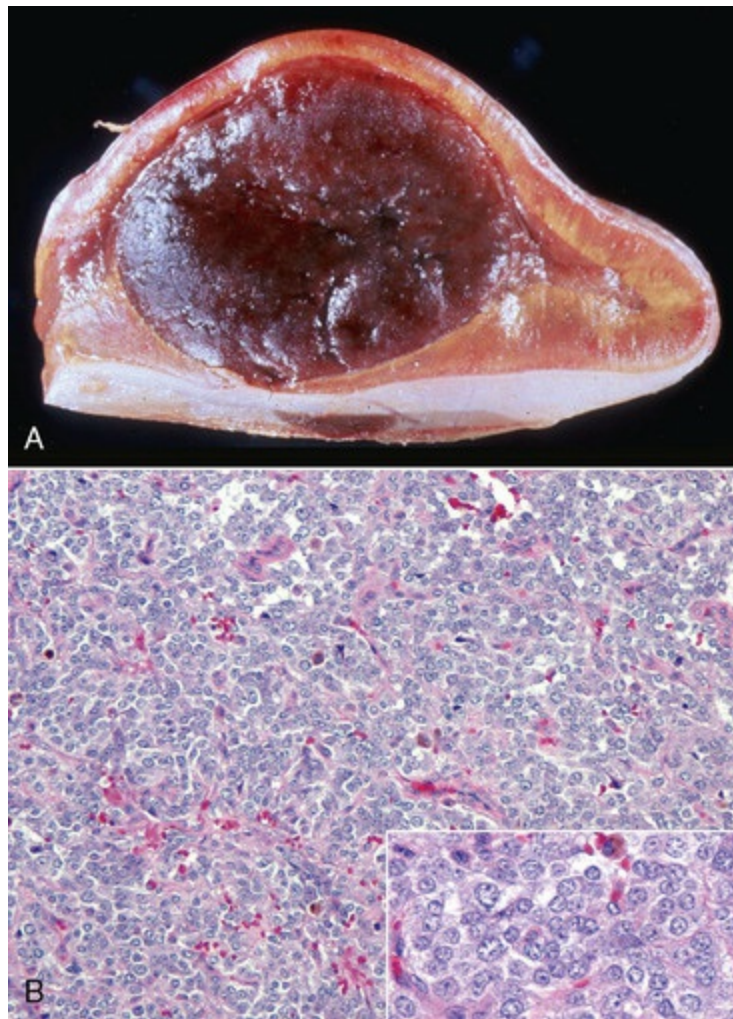



Fig. 12-30 Feocromocitoma, glândula adrenal, cavalo.

A, Um feocromocitoma comprimindo o córtex adrenal adjacente não afetado. Observe a cor amarela do córtex atribuída ao acúmulo dos lipídios intracelulares utilizados para sintetizar o cortisol. Ver também a Figura 12-31.**B,** Células neoplásicas cromafins são aleatoriamente arranjadas nos lóbulos pobremente demarcados e de diversos tamanhos. Há uma variação moderada no tamanho e forma celulares e nucleares. *Inserção:* Alta magnificação das células cromafins. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. B. Weeks, College of Veterinary Medicine, Texas A & M University e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

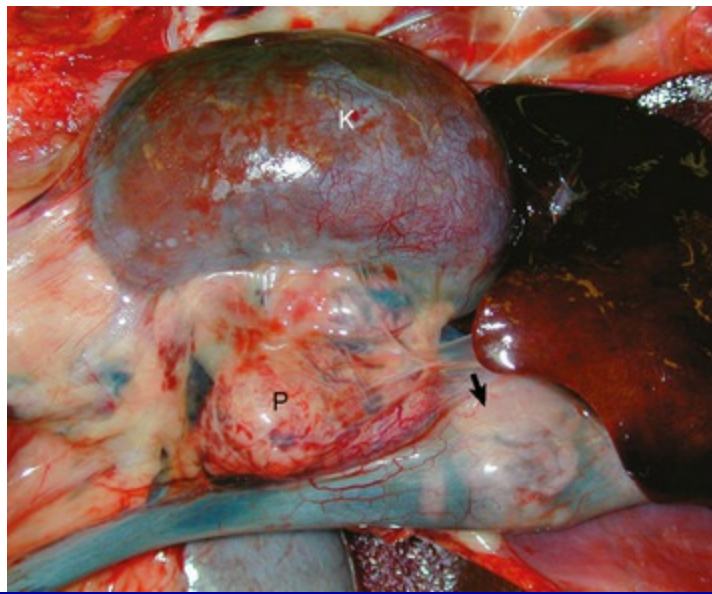



Fig. 12-31 Feocromocitoma, rim, glândula adrenal, veia cava caudal, cão.
Um grande feocromocitoma *(P)* obliterou a glândula adrenal medialmente ao rim *(K)* e invadiu extensivamente o lúmen da veia cava caudal *(seta)*.

(Cortesia de Dr. A. Paulman, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Feocromocitomas funcionais compostos de células secretoras de adrenalina e/ou noradrenalina foram raramente descritos em animais. A taquicardia, o edema e a hipertrofia cardíaca observados em diversos cães e cavalos com feocromocitomas foram atribuídos à secreção excessiva de catecolaminas. Esclerose arteriolar e extensa hiperplasia medial das arteríolas foram descritas em cães com feocromocitomas e com sinais clínicos sugestivos de hipertensão paroxística. A hipertensão foi detectada em 43% dos cães com feocromocitomas; todos os cães hipertensos sofriam de doenças concomitantes que poderiam ter contribuído para a elevação da pressão arterial. Em raros casos, o hiperadrenocorticismo ocorre concomitantemente em cães com feocromocitoma e pode contribuir para o desenvolvimento de hipertensão, em particular durante a manipulação digital da glândula adrenal afetada no decorrer da cirurgia.

A noradrenalina é a catecolamina predominante extraída de feocromocitomas de cães. O mesmo pode ser observado nos filhotes normais, nos quais a noradrenalina é a catecolamina predominante; nos cães adultos, a adrenalina predomina nos tecidos medulares da glândula adrenal. Os feocromocitomas de touros com neoplasmas concomitantes de células C da glândula tireoide contêm mais catecolaminas do que a medula adrenal normal. A excreção urinária de catecolaminas livres e não conjugadas e de metabólitos de catecolaminas, como o ácido vanililmandélico, aumenta nos touros com feocromocitomas.

Distúrbios da glândula tireoide

Alterações do Desenvolvimento

Tecido Tireoidiano Acessório

A glândula tireoide origina-se, do ponto de vista embrionário, de uma placa espessada de epitélio no aspecto ventral da faringe. A embriogênese complexa da tireoide frequentemente leva à formação do tecido tireoidiano acessório. Este tecido tireoidiano acessório está tipicamente localizado no mediastino, mas pode ser encontrado em qualquer outro local entre a base da língua e o diafragma. Aproximadamente 50% dos cães adultos apresentam nódulos de tecido tireoidiano acessório no tecido adiposo que se encontra ao redor da base do coração e na origem da aorta. A estrutura folicular e a função são as mesmas dos principais lobos da tireoide. As tentativas de induzir o hipotireoidismo em cães por tireoidectomia cirúrgica geralmente fracassam porque o tecido tireoidiano acessório responde prontamente ao rápido aumento de secreção endógena de TSH e pode sofrer hiperplasia suficiente para manter uma produção hormonal adequada. Esse tecido acessório tireoidiano pode também sofrer transformação neoplásica.

Cistos do Ducto Tireoglosso

Cistos do ducto tireoglosso desenvolvem-se com maior frequência em cães e porcos, mas podem estar presentes ocasionalmente em outros animais. Eles formam-se como resultado da persistência de porções de tecido primordial embriológico da tireoide na linha mediana, as quais migram caudalmente a partir do aspecto ventral da faringe primitiva para formar, após o nascimento, os lobos da tireoide. Esses cistos estão presentes no aspecto ventral da região cervical dos cães e apresentam-se como massas flutuantes que podem se romper e formar um tubo aberto para o exterior. O epitélio que os cobre consiste em múltiplas camadas de células foliculares nas quais podem ser encontrados folículos contendo coloide. Essas células podem sofrer transformações neoplásicas e dar origem a carcinomas papilares.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma doença bem conhecida e clinicamente importante dos cães, mas somente é encontrado de maneira ocasional em outros animais. Ainda que a doença ocorra em muitos cães adultos de raça pura ou sem raça definida, algumas raças, como o Golden retriever, o Dobermann pinscher, o Dachshund, o Pastor de shetland, o Irish setter, o Schnauzer miniatura, o Cocker spaniel e o Airedale, são afetadas com maior frequência. O hipotireoidismo no cão é geralmente consequência de lesões primárias na glândula tireoide, em particular colapso folicular idiopático e tireoidite linfocítica. Entre as causas menos comuns de hipotireoidismo estão os

neoplasmas bilaterais não funcionais de células foliculares e o bócio por severa deficiência de iodo. É raro no cão o hipotireoidismo causado por lesões antigas da hipófise ou do hipotálamo que impedem a liberação de TSH ou do hormônio liberador de tireotrofina. Nesses casos, a glândula tireoide tem seu volume discretamente reduzido e é formada de folículos distendidos pelo coloide delimitados por células foliculares achatadas.

Muitos dos distúrbios funcionais associados ao hipotireoidismo devem-se a uma redução da taxa metabólica basal. Ganho de peso corporal sem alteração associada do apetite ocorre em alguns cães com hipotireoidismo. A diminuição da densidade da cobertura de pelos acompanha-se muitas vezes de alopecia bilateral simétrica. As áreas afetadas em primeiro lugar pela queda de pelos são aquelas submetidas a atritos, como a cauda e a área cervical.

Hiperqueratose, um achado frequente no hipotireoidismo, tem como consequência clínica a pele tornar-se escamosa. Quando severa, manifesta-se na forma de placas escamosas circulares, lembrando seborreia. Ao microscópio, observa-se que a hiperqueratose (Fig. 12-32) atinge a bainha radicular externa, causando queratose folicular. Hiperpigmentação, especialmente em áreas localizadas de alopecia, como o aspecto dorsal do focinho e a porção distal da cauda, manifesta-se em muitos cães com hipotireoidismo. Mixedema pode também se desenvolver por causa do acúmulo de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico na derme e no tecido subcutâneo. Essas substâncias retêm quantidades consideráveis de água, o que resulta num espessamento notável da pele. Microscopicamente, em lâminas coradas com hematoxilina e eosina (H&E), as mucinas aparecem como material granular ou fibrilar.

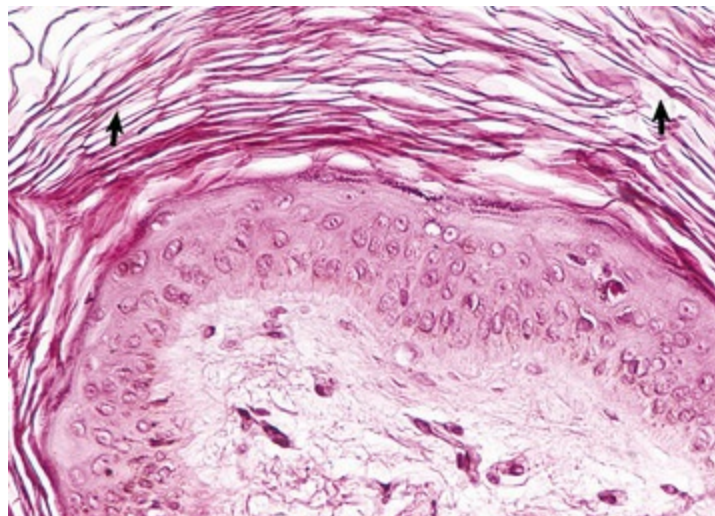



Fig. 12-32 Hipotireoidismo, pele, cão.

Hiperqueratose *(setas)* resultou em espessamento da epiderme. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

As anormalidades reprodutivas incluem ausência de libido, baixa contagem espermática, ausência ou anormalidade do ciclo estral e taxas de concepção reduzidas. No hipotireoidismo crônico, o epitélio espermatogênico dos testículos é frequentemente bastante atrofiado.

O hipotireoidismo no cão acompanha-se de concentrações reduzidas dos hormônios tireoidianos circulantes e de menor captação de ^{131}I pela glândula tireoide. Nos cães com hipotireoidismo, a concentração de T_4 é geralmente inferior a 0,8 μg/dL (concentração normal: 1,5 a 3,4 μg/dL) e a concentração de T_3 é inferior a 50 ng/dL (concentração normal: 48 a 150 ng/dL). No cão eutireóideo, a concentração de T_4 duplica, pelo menos, 8 horas após uma injeção intravenosa ou intramuscular de TSH. Nos cães com hipotireoidismo, a concentração de T_4 não se altera significativamente após a injeção de TSH.

As concentrações séricas de colesterol estão, com frequência, muito elevadas (300 a 900 mg/dL) nos cães com hipotireoidismo (concentração normal: 40 a 80 mg/dL). A hipercolesterolemia acentuada no hipotireoidismo prolongado e severo resulta em várias lesões secundárias, entre as quais aterosclerose, hepatomegalia e lipidose glomerular e da córnea. A aterosclerose dos vasos coronários (consulte a Figura Web 12-5 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; ver também a Fig. 10-38) e cerebrais desenvolve-se em cães com hipotireoidismo severo e hiperlipidemia prolongada.

Bócio Disormonogênico Congênito

O bócio disormonogênico congênito dos ovinos (raças Corriedale, Dorset horn, Merino e Romney), dos bovinos Afrikander e dos caprinos anãos Saanen, cães (ratos e Fox terriers toy) e gatos (abissínio e japonês) é herdado segundo um padrão autossômico recessivo. Indicações que os jovens foram afetados por hipotiroidismo clínico incluem taxa de crescimento subnormal, desenvolvimento anormal de lã e pelos de cobertura, inchaços mixedematosos subcutâneos, letargia e comportamento anormal.

Os lobos tireoidianos apresentam ao nascimento um aumento de volume bilateral causado por hiperplasia difusa intensa das células foliculares (Fig. 12-33). Os folículos tireoidianos estão muitas vezes colapsados devido à ausência de coloide resultante da intensa atividade endocítica. Os folículos são delimitados por células foliculares colunares altas que possuem retículos endoplasmáticos dilatados, grandes mitocôndrias, e grânulos lisossômicos densos associados ao complexo de Golgi, mas possuem poucas vesículas apicais contendo tireoglobulina perto da membrana plasmática luminal. Longos microvilos estendem-se em grande número dentro do

lúmen folicular.

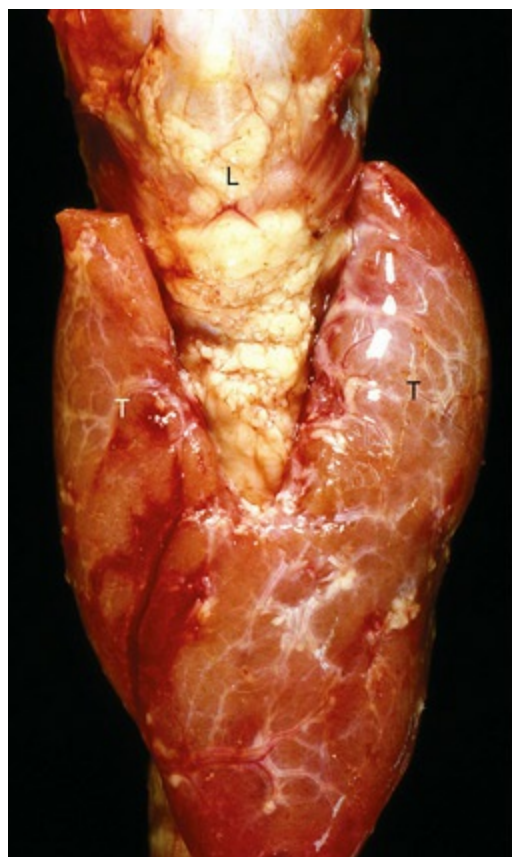



Fig. 12-33 Bócio disormonogenético congênito, glândula tireoide, cordeiro.
Os lobos da tireoide *(T)* aumentados simetricamente estão fundidos na linha mediana ventralmente à laringe *(L)* e traqueia.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Embora a cintilografia da tireoide possa ser normal, concentrações circulantes de T_3 e T_4 após o estímulo de TSH são consideradas baixas. A inexistência de problema na captação e na organificação do iodeto, somada à ausência de 19S tireoglobulina em tireoides com bócio e à presença de antígenos associados à tireoglobulina somente em quantidades muito pequenas (0,01% do normal), sugere que a biossíntese da tireoglobulina é prejudicada em ovelhas, bois e cabras. O defeito na organificação causado pelas mutações na peroxidade da tireoide foi relatado em cães e gatos.

Atrofia Folicular Idiopática

Na atrofia ou "colapso" folicular, a perda do epitélio folicular e a ruptura dos folículos são progressivas e a glândula é substituída por tecido conjuntivo adiposo com uma resposta inflamatória mínima. A glândula geralmente é menor e de cor mais clara do que o normal (Fig. 12-34). A primeira lesão nos cães com sinais clínicos brandos de hipotireoidismo parece confinada a uma parte da glândula tireoide. A parte afetada compõe-se de pequenos folículos que contêm pouco coloide e são

delimitados por células foliculares colunares altas. Uma forma mais avançada de atrofia folicular encontra-se em cães com hipotireoidismo clínico e baixas concentrações sanguíneas de hormônios tireoidianos. Essas glândulas tireoides são de tamanho bastante reduzido e compõem-se essencialmente de tecido conjuntivo adiposo com somente uns poucos agregados de pequenos folículos contendo coloide vacuolizado.

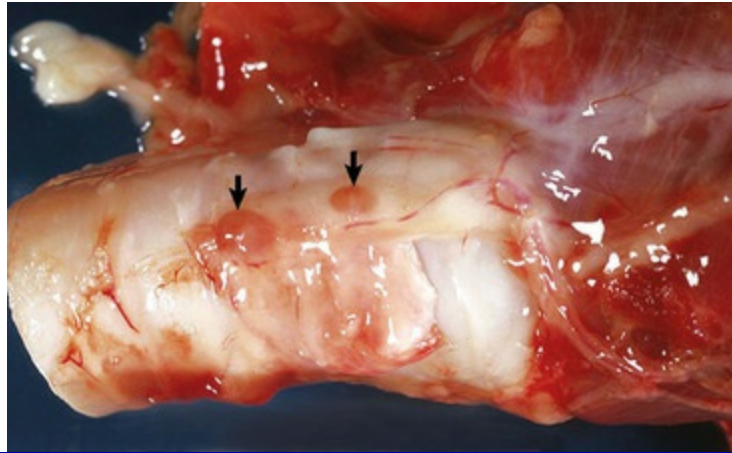



Fig. 12-34 Glândula tireoide atrofiada, cão.

A glândula tireoide na superfície lateral da traqueia é bem pequena e de tom marrom-claro. Como resultado, as duas glândulas paratireoides são muito proeminentes *(setas)*.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia.)

Tireoidite Linfocítica (Imunomediada)

A tireoidite linfocítica em cães e em grandes populações equinas da Europa lembra muito a doença de Hashimoto em humanos, com evidências que sugerem um modo poligênico hereditário, especialmente em raças afetadas, tais como beagles de laboratório, schnauzers gigantes, Doberman pinschers, e Labrador retrievers. A base imunológica do desenvolvimento de tireoide linfocítica crônica é por meio da produção de autoanticorpos que são geralmente dirigidos contra a tireoglobulina ou contra um antígeno microssomal como a tireoperoxidase e raramente dirigem-se contra o receptor de TSH, um antígeno nuclear ou um segundo antígeno coloidal oriundo das células foliculares da tireoide.

As lesões microscópicas consistem em infiltrados linfocíticos entre multifocais e difusos que eventualmente formam nódulos, plasmócitos e macrófagos. Os folículos tireoidianos são pequenos e delimitados por células epiteliais colunares; com frequência, linfócitos, macrófagos e células foliculares degeneradas são encontrados no coloide, que é vacuolizado (Fig. 12-35; consulte também a Figura Web 12-6 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Células C tireoidianas estão

presentes em pequenos ninhos ou nódulos entre os folículos e são frequentemente mais evidentes do que aquelas de cães normais. Algumas células foliculares remanescentes parecem ser transformadas em grandes células oxifílicas com citoplasma granular densamente eosinofílico.

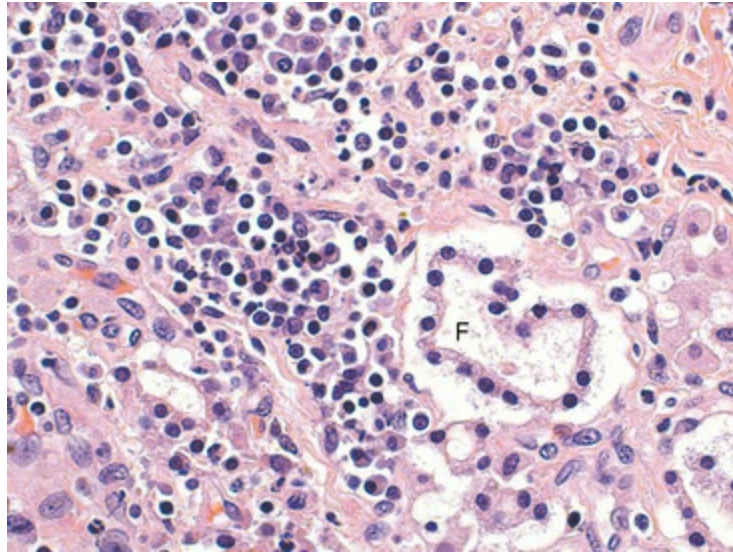



Fig. 12-35 Tireoidite linfoplasmocitária, hipotireoidismo severo, cão.

Vários linfócitos, plasmócitos e poucos macrófagos são infiltrados na glândula tireoide. Apenas os folículos *(F)* ocasionais permanecem.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Hipertireoidismo

O hipertireoidismo ou tireotoxicose resultante de níveis circulantes aumentados de T_4 e T_3 é comum em gatos de meia-idade ou velhos e raro nos cães. Esta condição, no gato, está associada a todo um espectro de lesões proliferativas funcionais, enquanto no cão resulta de neoplasmas da tireoide.

Os sinais clínicos são causados pela taxa aumentada de metabolismo basal. Em consequência, os animais apresentam poliúria e polidipsia e muitas vezes perdem peso, apesar de um apetite voraz. Observa-se também fraqueza e cansaço, nervosismo ou hiperexcitabilidade, assim como hipertermia e intolerância ao calor. Além disso, manifestações cardíacas do hipertireoidismo, como taquicardia e disritmias, foram amplamente descritas nos animais; no entanto, a cardiomiopatia hipertrófica secundária, caracterizada por hipertrofia concêntrica, restringe-se essencialmente aos gatos.

Em geral, a probabilidade de os animais desenvolverem hipertireoidismo clínico secundário a neoplasmas da tireoide depende (1) da capacidade das células neoplásicas de sintetizar T_4 e T_3 (p. ex., neoplasias bem diferenciadas da tireoide que

formam folículos e produzem coloide têm mais chances de sintetizar hormônios tireoidianos do que neoplasias sólidas pouco diferenciadas) e (2) da extensão da elevação das concentrações circulantes de T_4 e T_3, a qual depende do equilíbrio entre a taxa de secreção dos hormônios tireoidianos pela neoplasia e a taxa de degradação dos hormônios tireoidianos. Os cães dispõem de um mecanismo excretor êntero-hepático para os hormônios tireoidianos muito mais eficiente e difícil de sobrecarregar do que os gatos; por isso, o hipertireoidismo clínico é raro nos cães com neoplasmas funcionais das células foliculares da tireoide. Os gatos são muito sensíveis ao fenol e seus derivados e sua capacidade de conjugar compostos fenólicos como T_4 com ácido glicurônico e de excretar o glicuronídeo de T_4 por via biliar é fraca. A capacidade de conjugação de T_3 com sulfato é limitada e facilmente sobrecarregada nos gatos.

Lesões Proliferativas Funcionais nos Gatos

Um espectro de lesões proliferativas que secretam excessos de hormônios tireoidianos (p. ex., adenomas e hiperplasia multinodular) é comum nas glândulas tireoides de gatos adultos e idosos. Desde o fim da década de 1970, houve um aumento dramático da incidência de neoplasmas e outras lesões proliferativas focais nas glândulas tireoides de gatos, tendo por consequência o hipertireoidismo. O hipertiroidismo é uma das duas doenças endócrinas mais comuns em gatos adultos e mais velhos (o diabetes melito é a outra causa). Antes de 1980, o hipertireoidismo clínico era raramente diagnosticado em gatos. A razão para esse aumento aparente da incidência não está clara, mas parece associada em parte a (1) uma maior população de gatos geriátricos que recebem cuidados médicos veterinários; (2) melhores ensaios para a dosagem dos hormônios tireoidianos; (3) caracterização precisa da síndrome clínica; e (4) maior tomada de consciência por parte dos clínicos veterinários da sua ocorrência comum nos gatos adultos e idosos. Além disso, parece ter ocorrido um aumento real na incidência do hipertireoidismo felino ao longo dos últimos 30 anos. Entre os potenciais fatores de risco que foram relatados, incluem-se um ambiente predominantemente interno, tratamentos regulares com pós contra pulgas, exposição a herbicidas e fertilizantes, uma dieta baseada em alimentos enlatados e as raças não Siamesas (ocorrência 10 vezes maior). Foi sugerido que grandes variações na ingestão alimentar de iodo (excessiva ou inadequada) durante longos períodos podem desempenhar algum papel na patogênese do hipertireoidismo no gato.

O mecanismo da doença no gato difere daquele da doença de Graves no ser humano, na medida em que os gatos não apresentam elevação nas concentrações de imunoglobulinas circulantes estimuladoras da tireoide, que são comparáveis ao estimulador tireoidiano de longa duração (LATS) no ser humano (LATS é um

autoanticorpo que se liga ao receptor de TSH e ativa as células foliculares). Imunoglobulina G (IgG) purificada, preparada a partir de gatos com hipertireoidismo, aumenta significativamente a incorporação de ^{3}H-timidina no DNA e multiplica por 15 a proliferação das células foliculares da tireoide, mas não estimula a produção intracelular de AMPc. A incorporação de ^{3}H-timidina pode ser totalmente inibida por um anticorpo específico que bloqueia o receptor de TSH. Esses dados sugerem que concentrações aumentadas de imunoglobulinas estimuladoras do crescimento da tireoide estão presentes em gatos com hipertireoidismo e mais provavelmente agem por intermédio do receptor de TSH. Em gatos, a doença assemelha-se mais ao bócio tóxico nodular dos pacientes humanos, com mutações nos genes tanto do receptor de TSH como da proteína $G_{s\alpha}$. Mutações em $G_{s\alpha}$ correspondentes às mutações no ser humano foram descritas num grupo pequeno de gatos com hipertireoidismo. $G_{s\alpha}$ é uma proteína G que modula a sinalização de TSH dependente de AMPc. A proliferação e a diferenciação das células foliculares, assim como a secreção de hormônio tireoidiano, resultam da ativação constitutiva da sinalização de TSH. Em outro estudo, todos os casos de hiperplasia folicular e adenomas felinos avaliados por imuno-histoquímica demonstraram uma superexpressão do oncogene c-ras. Como no caso das mutações ativadoras de $G_{s\alpha}$, a superexpressão de c-ras resulta em mitogênese constitutiva das células foliculares epiteliais da tireoide. É possível transplantar tecido tireoidiano hiperplásico e neoplásico de gatos em camundongos atímicos (*nude*), e este tecido continua a superproduzir T_4 e T_3 na localização subcutânea.

Os adenomas de células foliculares, que se desenvolvem com frequência em uma glândula tireoide com hiperplasia multinodular, são mais comuns do que os carcinomas da tireoide. Os folículos da borda de tecido tireoidiano que envolve um adenoma funcional são notavelmente maiores e com o lúmen coloidal dilatado (involução coloidal). As células foliculares são baixas, cuboides e atrofiadas, com pouca evidência de atividade endocítica em resposta às concentrações aumentadas de hormônios tireoidianos circulantes. Em gatos com adenomas solitários, o lobo tireoidiano oposto deve ser examinado com cuidado em busca de evidências de hiperplasia nodular ou microadenomas. Estes pequenos focos de hiperplasia multinodular das células foliculares podem ser a causa de hipertireoidismo recorrente em alguns meses ou em 1 ano ou mais após a remoção cirúrgica de um adenoma funcional.

Nos gatos, o hipertireoidismo ocorre também em associação com a hiperplasia adenomatosa multinodular bilateral (bócio), que, em geral, causa apenas um pequeno aumento do volume do(s) lobo(s) afetado(s) (Fig. 12-36). Ao contrário dos adenomas, as áreas de hiperplasia nodular não são encapsuladas e o tecido adjacente

da tireoide não é comprimido. Microscopicamente, os nódulos hiperplásicos são compostos de folículos de forma irregular, cheios de coloide, delimitados por células foliculares cuboides; esses nódulos são considerados como lesões pré-neoplásicas, na medida em que coalescem para formar um adenoma tireoidiano de células foliculares.

Fig. 12-36 Hiperplasia, hipertireoidismo, glândulas tireoides esquerda e direita, gato. Hiperplasia das células foliculares multinodulares *(pontas de seta)* envolve os dois lóbulos das tireoides.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Gatos com hipertireoidismo geralmente apresentam concentrações séricas T_4 e T_3 notavelmente elevadas, mas alguns gatos eutireóideos têm evidência histológica de doença nodular. Em gatos com hipertireoidismo, as concentrações séricas de T_4 variam de 3,4 a 30 μg/dL (concentração normal: 1,5 a 5 μg/dL) e as concentrações séricas de T_3 variam de 179 a 470 ng/dL (concentração normal: 60 a 200 ng/dL). Observa-se nos gatos com hipertireoidismo um aumento moderado da atividade das enzimas séricas, entre as quais a alanina aminotransferase sérica (ALT, SGPT), a aspartato aminotransferase sérica (AST, SGOT) e especialmente a fosfatase alcalina.

Os gatos com hipertireoidismo sofrem com frequência de distúrbios da homeostase do cálcio e de uma hiperplasia difusa concomitante das células principais das glândulas paratireoides. As concentrações de cálcio ionizado no sangue e de creatinina no plasma diminuem significativamente, enquanto as concentrações plasmáticas de fósforo e de PTH aumentam. Em 77% dos gatos com hipertireoidismo, ocorre hiperparatireoidismo, com concentrações de PTH aumentadas em até 19 vezes o valor limite superior da faixa de referência. Aproximadamente 40% dos gatos com hipertireoidismo apresentam hiperfosfatemia. Os mecanismos do desenvolvimento de

hiperfosfatemia no hipertireoidismo felino são mal conhecidos, mas podem ser associados, pelo menos em parte, à polifagia, com maior absorção intestinal do fósforo, catabolismo das proteínas musculares aumentado, liberação de fósforo por causa dos efeitos gliconeogênicos das altas concentrações de hormônios tireoidianos, e maior reabsorção óssea com liberação de fósforo no sangue. O hiperparatireoidismo e a hiperplasia das células principais parecem associados ao declínio recíproco das quantidades de cálcio ionizado circulante em resposta à hiperfosfatemia. As altas concentrações de fósforo no sangue também podem reduzir a atividade da 1α-hidroxilase renal e diminuir a produção da forma ativa da vitamina D, limitando assim a absorção intestinal de cálcio. Todavia, o estudo de um grupo limitado de gatos com hipertireoidismo não revelou redução das concentrações circulantes de 1,25-$(OH)_2$ -di-hidroxicolecalciferol.

Hiperplasia das Células Foliculares da Tireoide (Bócio)

Bócio é um termo clínico usado para descrever um aumento de volume nem neoplásico nem inflamatório da glândula tireoide (Fig. 12-37). Ele desenvolve-se em todos os mamíferos domésticos como consequência da hiperplasia das células foliculares. A diferenciação entre algumas formas de hiperplasia tireoidiana, em particular as nodulares, e os adenomas é difícil. Os maiores mecanismos patogênicos do desenvolvimento da hiperplasia tireoidiana incluem dietas pobres em iodo, compostos bociogênicos que interferem na produção da tiroxina, excessos de iodeto na dieta e defeitos determinados geneticamente das enzimas ou da tireoglobulina, que são essenciais para a biossíntese dos hormônios tireoidianos. Todos esses fatores resultam em síntese inadequada da tiroxina e em concentrações reduzidas de T_4 e T_3 no sangue, que são detectadas pelo hipotálamo. Este, por sua vez, estimula a secreção de TSH pela hipófise, levando à hipertrofia e à hiperplasia das células foliculares.

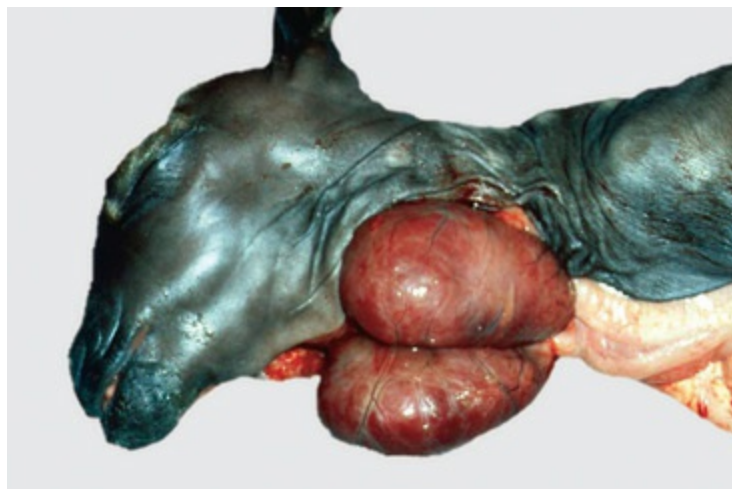



Fig. 12-37 Hiperplasia, bócio tireoidiano, cabra.

A deficiência de iodo na dieta materna durante a gestação resultou em hiperplasia (e hipertrofia) de

células epiteliais foliculares da tireoide nessa cabra neonata, e assim resultou no aumento simétrico das glândulas (bócio).

(Cortesia de Dr. O. Hedstrom, College of Veterinary Medicine, Oregon State University; e Noah ' s Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Bócio Hiperplásico Difuso e Bócio Coloide

Dietas alimentares deficientes em iodo, que causam o bócio hiperplásico difuso, eram comuns em muitos lugares do mundo antes da adição generalizada de sal iodado na dieta dos animais. O bócio por deficiência de iodo ainda ocorre no mundo inteiro nos animais domésticos, mas os casos são esporádicos e poucos animais são afetados. Dietas levemente pobres em iodo que contêm compostos bociogênicos podem causar hiperplasia severa das células foliculares tireoidianas e bócio. Substâncias bociogênicas incluem glicocorticoides, fenobarbital, sulfonamidas, tiocianato, perclorato, e inúmeras plantas da família das Brassicaceae. A prole de fêmeas alimentadas com dietas pobres em iodo tem maior probabilidade de desenvolver hiperplasia severa das células foliculares da tireoide e apresenta sinais clínicos de hipotireoidismo. Nos animais jovens, os dois lobos laterais da glândula tireoide apresentam aumento de volume uniforme em consequência da hipertrofia e hiperplasia difusas das células foliculares (Fig. 12-9). O aumento de volume, quando é extenso, resulta em um inchaço palpável ou visível da área cervical ventral cranial. Os lobos afetados são firmes e de cor vermelho-escura por causa de uma extensa rede interfolicular de capilares que se desenvolve sob a influência da estimulação prolongada por TSH.

O bócio coloide representa a fase involutiva do bócio hiperplásico difuso tanto nos animais jovens quanto nos adultos. Ele desenvolve-se ou quando quantidades suficientes de iodo foram adicionadas à dieta, ou após a diminuição da demanda por hormônios tireoidianos devido à idade. As células foliculares notavelmente hiperplásicas continuam produzindo coloide, mas a endocitose de coloide do lúmen diminui. Isso é consequência da diminuição das concentrações de TSH em resposta ao retorno à normalidade das concentrações sanguíneas de T_4 e T_3. Os dois lobos da tireoide apresentam um aumento de volume difuso, mas são mais translúcidos e de cor mais clara do que no bócio hiperplásico. Essas diferenças no aspecto macroscópico são resultado da vascularização menor do bócio coloide e do desenvolvimento de macrofolículos distendidos por coloide. Os folículos são distendidos progressivamente (Fig. 12-10) por um coloide densamente eosinofílico devido à diminuição da endocitose induzida por TSH. Em consequência, as células foliculares que delimitam os macrofolículos são achatadas e atrofiadas. A interface

entre o coloide e a superfície luminal das células foliculares é lisa e as células não apresentam os vacúolos endocíticos característicos de células foliculares tireoidianas com atividade secretora. Alguns folículos involuídos no bócio coloide têm resquícios de projeções papilares em células foliculares se estendendo aos seus lúmens.

As alterações na hiperpasia difusa e bócio coloide são uniformes em todos os lobos da tireoide difusamente aumentados. Os folículos são de tamanho e formato irregulares no bócio hiperplásico porque eles contêm quantidades variáveis de coloide, que é levemente eosinofílico e vacuolado. Alguns folículos colapsam devido à ausência de coloide. As células do epitélio que os delimitam são colunares e possuem um citoplasma muito eosinofílico com pequenos núcleos hipercromáticos, situados com frequência nas porções basais das células. Os folículos são limitados por camadas simples ou múltiplas de células foliculares hiperplásicas que, em alguns folículos, formam projeções papilares dentro do lúmen (Fig. 12-38). Alterações proliferativas similares estão presentes em tecido tireoidiano ectópico do pescoço e do mediastino.

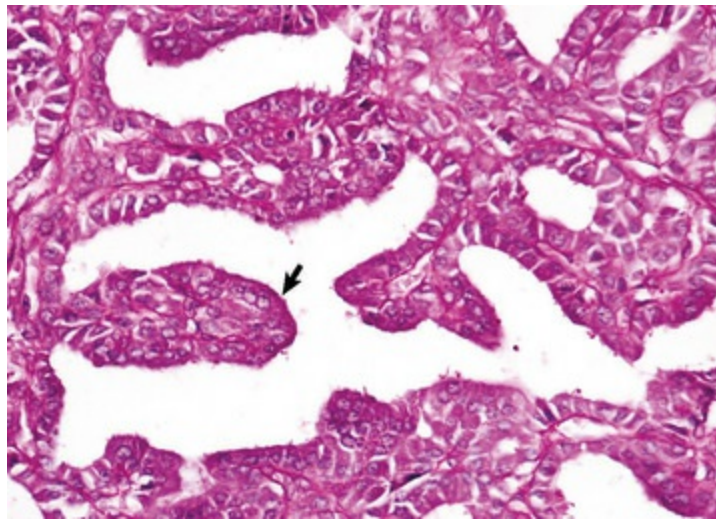



Fig. 12-38 Bócio hiperplásico, glândula tireoide, cão.

Epitélio folicular hiperplásico forma uma projeção papilar *(seta),* que se estende para dentro do lúmen folicular desprovido de coloide. Observe que a maioria dos lumens foliculares são pequenos e em colapso. Coloração por reação do ácido periódico de Schiff.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Ainda que pareça paradoxal, um excesso de iodo na dieta também pode resultar em hiperplasia da tireoide nos animais. Potros de éguas alimentadas com algas secas que contêm iodo em excesso desenvolvem hiperplasia tireoidiana e bócio clinicamente evidente. As glândulas tireoides dos animais amamentados estão mais expostas a altas concentrações de iodeto no sangue do que as das mães, porque o iodeto é concentrado primeiro pela placenta e depois pela glândula mamária. Altas concentrações de iodeto no sangue interferem com um ou diversos passos da síntese e

liberação dos hormônios tireoidianos, levando a concentrações sanguíneas de T_4 e T_3 diminuídas e causando um aumento compensatório da secreção de TSH pela hipófise. O iodeto em excesso bloqueia a liberação de T_3 e T_4 ao interferir com a proteólise do coloide por enzimas lisossomais das células foliculares tireoidianas.

Hiperplasia Nodular Multifocal

A hiperplasia nodular multifocal da glândula tireoide ocorre em cavalos idosos, em gatos e em cães, e manifesta-se na forma de múltiplos nódulos brancos a marrom-claros e de tamanho variável (Fig. 12-36), que dão aos lobos afetados contornos um pouco maiores e irregulares. Na maioria dos animais, com exceção dos gatos, o bócio nodular multifocal não tem atividade endócrina e é descoberto incidentalmente à necropsia. No entanto, adenomas tireoidianos funcionais desenvolvem-se com frequência nas glândulas tireoides de gatos idosos com hipertireoidismo e hiperplasia multinodular das células foliculares. Ao contrário dos adenomas tireoidianos, as áreas de hiperplasia nodular não são encapsuladas e causam pouca ou nenhuma compressão do parênquima adjacente. O bócio nodular consiste em múltiplos focos de células foliculares hiperplásicas que são nitidamente destacadas do tecido tireoidiano adjacente, mas não encapsuladas.

A aparência microscópica da hiperplasia nodular é variável. Algumas células foliculares hiperplásicas formam pequenos folículos com pouco ou nenhum coloide. Outros nódulos são compostos de folículos maiores de forma irregular, delimitados por uma ou mais camadas de células colunares que formam projeções papilares dentro do lúmen. Certos folículos sofreram involução do coloide e estão cheios de um coloide densamente eosinofílico. Essas alterações parecem resultar de períodos alternados de hiperplasia e de involução do coloide nas glândulas tireoides de animais idosos.

Neoplasmas Epiteliais da Glândula Tireoide

Adenomas de Células Foliculares

Os adenomas são geralmente nódulos sólidos, pequenos, brancos a marrom-claros, e são bem destacados do parênquima tireoidiano adjacente (Fig. 12-39). O lobo afetado da tireoide está somente um pouco aumentado e deformado; em geral há somente um único adenoma num lobo tireoidiano. Uma cápsula nítida, branca, de tecido conjuntivo fibroso de espessura variável separa o adenoma do parênquima adjacente comprimido. Alguns adenomas da tireoide são compostos de cistos de paredes finas, cheios de um fluido amarelo-avermelhado. Suas superfícies externas são lisas e cobertas por uma extensa rede de vasos sanguíneos. Pequenas massas de tecido

neoplásico ficam na parede e formam projeções rugosas dentro do cisto. Os adenomas são histologicamente classificados como foliculares e papilares; o tipo folicular é mais frequente na glândula tireoide dos animais.

Fig. 12-39 Adenoma da tireoide, glândula tireoide, cavalo.

A glândula tireoide contém uma massa expansível, encapsulada, redonda e branco-amarelada, que é bem demarcada na glândula tireoide normal. Observe a cápsula do tecido conjuntivo fibroso que cerca o adenoma.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Carcinomas de Células Foliculares

No cão, os carcinomas da tireoide ocorrem com maior frequência do que os adenomas, mas no gato os adenomas são mais comuns. Os Boxers desenvolvem carcinomas tireoidianos mais frequentemente do que qualquer outra raça, mas Beagles e Golden retrievers correm maiores riscos de desenvolver carcinomas tireoidianos. Aproximadamente 60% dos carcinomas da tireoide no cão são clinicamente detectáveis por palpação de uma massa firme no pescoço e pela evidência de dificuldade respiratória causada pela compressão da traqueia. Os carcinomas adquirem uma posição fixa por invasão local extensiva de estruturas adjacentes, enquanto os adenomas localizados podem ser deslocados livremente embaixo da pele. Neoplasmas da tireoide podem ter origem também no tecido tireoidiano acessório localizado em qualquer lugar entre a base da língua e o mediastino cranial.

Frequentemente, os carcinomas da tireoide crescem rapidamente e invadem estruturas adjacentes como a traqueia, o esôfago e a laringe (Fig. 12-40). O local mais precoce e mais frequente de metástases é o pulmão, porque o carcinoma tireoidiano, no início do desenvolvimento, invade ramos da veia tireoidiana. Metástases nos linfonodos retrofaríngeo e cervical caudal são raras.

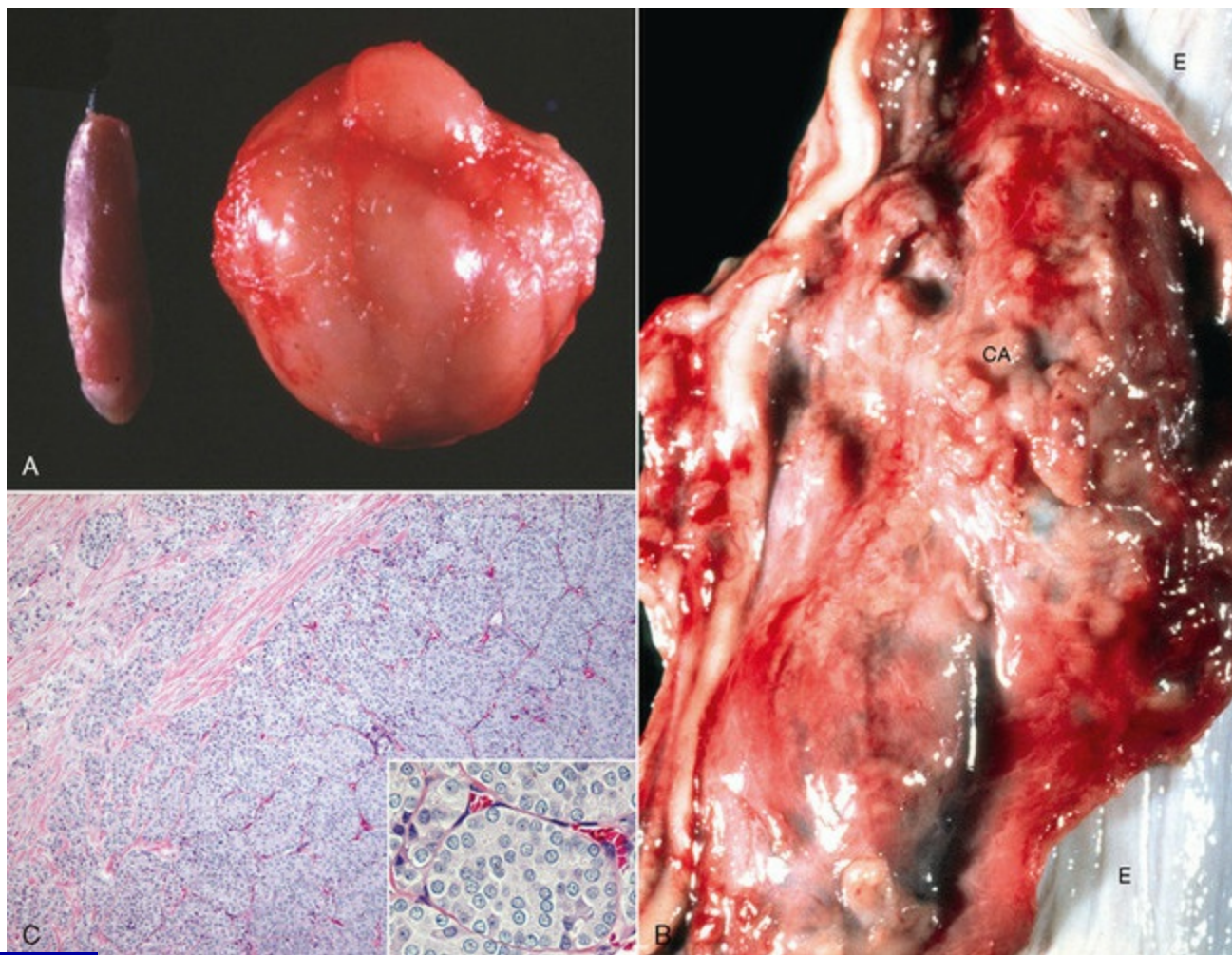



Fig. 12-40 Carcinoma da tireoide, glândula tireoide, cão.

A, Um grande carcinoma folicular *(lado direito)* obliterou a estrutura normal da glândula tireoide. Uma glândula tireoide normal é mostrada à esquerda. **B,** O carcinoma da tireoide (CA) pobremente delimitado e bem vascularizado é invasivo localmente e estendeu-se para o interior da parede do esôfago. *E,* mucosa do esôfago. **C,** Células neoplásicas são aleatoriamente arranjadas em ilhas discretas. Há uma variação moderada na forma e no tamanho celular e nuclear. Observe a invasão do tumor na cápsula da glândula tireoide *(canto esquerdo superior)*. *Inserção,* Maior aumento das células no carcinoma da tireoide. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia. **B** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **C** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Neoplasmas das Células C (Ultimobranquial) da Tireoide

Neoplasmas derivados das células C da glândula tireoide ocorrem com maior frequência em touros adultos ou idosos, e ocasionalmente em cavalos e cães e raramente em outras espécies. A incidência de neoplasias das células C cresce com a idade nos touros, que apresentam também tipicamente uma densidade óssea vertebral aumentada. Uma alta porcentagem de touros idosos alimentados com dietas ricas em cálcio desenvolve neoplasias das células C (30%) ou hiperplasia das células C e derivados ultimobranquiais (15% a 20%). A causa dos neoplasmas das

células C é desconhecida, mas a estimulação crônica das células C por altas concentrações de cálcio absorvido do trato gastrointestinal pode ser responsável pela sua alta incidência. Obtém-se uma redução significativa da incidência dos neoplasmas de células C nos touros quando a ingestão excessiva de cálcio é reduzida. Vacas alimentadas com rações similares raramente desenvolvem lesões proliferativas das células C, em razão dos requerimentos fisiológicos maiores de cálcio na gestação e na lactação.

Os neoplasmas de células C no touro são frequentemente associados a outros neoplasmas endócrinos, em particular a feocromocitomas bilaterais e, às vezes, a adenomas da hipófise. Há duas formas diferentes da síndrome de câncer familiar conhecida como *neoplasia endócrina múltipla* (MEN) no ser humano. MEN1 é causada por uma mutação patogênica no gene MEN1 e é caracterizada por hiperparatireoidismo primário, tumores das células das ilhotas pancreáticas com predominância de gastrinomas e tumores da hipófise com predominância de prolactinomas. Outras lesões podem ser associadas a MEN1, entre as quais estão gastrinomas do duodeno, carcinoides, adenomas da tireoide, tumores adrenocorticais e lipomas. Mutações no receptor tirosina quinase RET provocam MEN2. Existem dois subtipos, MEN2A (também conhecido como *síndrome de Sipple*) e MEN2B, ambos associados a tumores de células C, hiperparatireoidismo primário e feocromocitomas. Além disso, os pacientes com MEN2B apresentam frequentemente neuromas das mucosas e uma estatura marfanoide. Há cada vez mais relatos de MEN em medicina veterinária em gatos, cães, cavalos e bois. No entanto, mutações em MEN1 ou RET não foram bem documentadas em nenhum desses casos.

Tanto os adenomas de células C como os carcinomas pode conter depósitos de amiloides. A fonte dos depósitos localizados de amiloides nas neoplasias é mal conhecida, mas o amiloide parece produzido pelas células neoplásicas, já que não há depósitos de amiloides em outros órgãos. A deposição de amiloide é bem documentada com carcinomas medulares da tireoide no ser humano e sua presença foi também relatada em alguns outros neoplasmas endócrinos. Nos neoplasmas de células C, o amiloide encontra-se entre as células neoplásicas, ao redor dos vasos e no interstício. Amiloide foi também observado em touros, cavalos e cães, mas em quantidades variáveis em cada caso (de mínima a substancial). O amiloide localizado em tumor de células C deriva da calcitonina.

Adenomas

Os adenomas de células C apresentam-se como nódulos esparsos, isolados ou múltiplos, cinza a marrom-claros em um ou nos dois lobos da tireoide. Os adenomas são menores (aproximadamente de 1 a 3 cm de diâmetro) do que os carcinomas e

estão separados do parênquima adjacente da glândula tireoide, o qual se encontra comprimido por uma fina cápsula de tecido conjuntivo fibroso. Os adenomas maiores de células C ocupam a maior parte do lobo da tireoide, mas uma borda de glândula tireoide vermelho-escura amarronzada encontra-se com frequência num dos lados (Fig. 12-41). Histologicamente, os adenomas tireoidianos de células C são massas esparsas e extensas compostas de células maiores do que um folículo distendido por coloide. O adenoma é bem delimitado ou parcialmente encapsulado e os folículos adjacentes são mais ou menos comprimidos. As células C neoplásicas são bem diferenciadas e possuem um abundante citoplasma pálido, translúcido e eosinofílico.

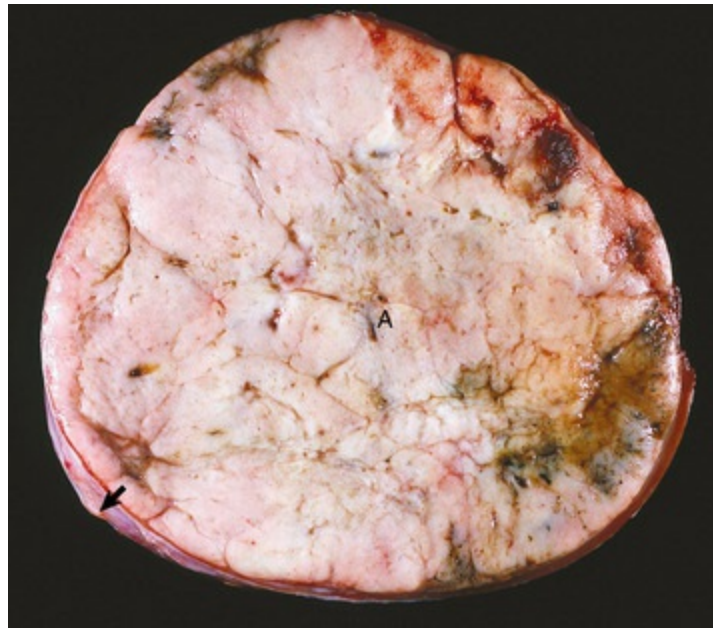



Fig. 12-41 Adenoma das células C, glândula tireoide, cavalo.

O adenoma *(A)* é confinado pela cápsula da tireoide e por uma faixa de glândula tireoide comprimida *(seta)* na periferia da massa.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Carcinomas

Os carcinomas de células C causam um extenso aumento de volume multinodular de um ou dos dois lobos e podem ocupar a glândula tireoide inteira. No touro, assim como em outras espécies animais, os neoplasmas de células C da tireoide são firmes, e em algumas áreas o estroma consiste em faixas densas de tecido conjuntivo fibroso. Metástases múltiplas ocorrem nos linfonodos cervicais craniais (Fig. 12-42). Esses nódulos são geralmente grandes e apresentam áreas de necrose e de hemorragia. As metástases pulmonares aparecem na forma de nódulos esparsos marrom-claros e são pouco frequentes. Os carcinomas de células C são compostos de células neoplásicas mais pleomórficas do que as células de adenomas. As células carcinomatosas são pouco diferenciadas, poliédricas ou fusiformes, e possuem um citoplasma eosinofílico

pálido, finamente granular e indistinto.

Fig. 12-42 Carcinoma de células C e metástases, linfonodos cervicais e da tireoide, touro holandês. Observe os inchaços no pescoço *(setas)* resultantes das metástases para os linfonodos cervicais.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Os neoplasmas ultimobranquiais das glândulas tireoides dos touros possuem muitas vezes uma estrutura histológica mais complexa do que os típicos carcinomas de células C (medulares) dos cães e cavalos. O neoplasma compõe-se de células C diferenciadas dispostas em agregados focais de células neoplásicas com citoplasma abundante, eosinofílico pálido, ou localizadas dentro da parede da tireoide e nos folículos ultimobranquiais, ou presentes na forma de nódulos densos maiores. Os neoplasmas ultimobranquiais da tireoide acompanham-se muitas vezes de hiperplasia multifocal das células C em outras regiões da tireoide. Com frequência, as células C neoplásicas estão envoltas por uma quantidade crescente de estroma hialino, e em alguns neoplasmas há depósitos de amiloide. Certas partes de neoplasmas da glândula tireoide dos touros derivam de vestígios ultimobranquiais menos diferenciados e consistem em estruturas similares a folículos, cistos e túbulos compostos de pequenas células basofílicas imaturas. Esses neoplasmas dos touros e de outras espécies lembram muito células-tronco ou células indiferenciadas do corpo ultimobranquial normal, que podem diferenciar-se tanto em células C como em células foliculares. Folículos tireoidianos e estruturas cribriformes, com um material

similar a coloide e formados de células parecidas com células foliculares diferenciadas, são encontrados frequentemente nos neoplasmas, em estreita associação com aquelas estruturas primitivas derivadas de vestígios ultimobranquiais. Histologicamente, a estrutura dos neoplasmas ultimobranquiais dos touros é heterogênea e parece uma variante do carcinoma da tireoide do ser humano. Esse neoplasma, considerado um tipo intermediário de carcinoma diferenciado, apresenta características estruturais e imuno-histoquímicas tanto das células C (medulares) como de carcinomas foliculares.

Distúrbios das glândulas paratireoides

Alterações do Desenvolvimento

Cistos Paratireoidianos (de Kürsteiner)

Pequenos cistos dentro do parênquima das glândulas paratireoides ou na vizinhança imediata das glândulas ocorrem com frequência no cão, mas apenas ocasionalmente em outras espécies (Fig. 12-43). Os cistos das glândulas paratireoides são geralmente multiloculares, revestidos por um epitélio entre cuboide e colunar muitas vezes ciliado, e contêm um material proteináceo densamente eosinofílico. Os cistos das glândulas paratireoides parecem se desenvolver a partir de vestígios persistentes e dilatados do ducto que conecta as paratireoides e o timo primordiais durante o desenvolvimento embrionário. Os cistos das glândulas paratireoides são diferentes dos cistos da linha mediana derivados de vestígios do ducto tireoglosso. Estes últimos são revestidos por um epitélio estratificado tiroidogênico muitas vezes com folículos contendo coloide e estão geralmente situados perto da linha mediana, da base da língua até o mediastino.

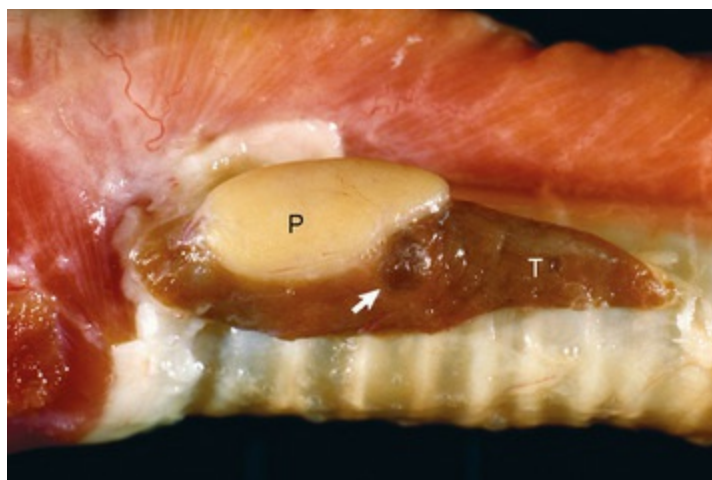



Fig. 12-43 Cisto de paretireoide *(esquerda externa),* glândula paratireoide, cão.

O cisto da paratireoide *(seta)* formou-se a partir do ducto embrionário persistente e distendido, que

conecta as formas primitivas da paratireoide e do timo nas bolsas faríngeas III e IV (cisto de Kürsteiner). Todas as glândulas paratireoides *(P)* estão hiperplasiadas devido à falência renal crônica. *T,* Glândula tireoide.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Hipoparatireoidismo

No hipoparatireoidismo, ou as glândulas paratireoides secretam quantidades subnormais de PTH, ou o hormônio secretado é incapaz de interagir com as células-alvo. O hipoparatireoidismo foi bem descrito no cão, particularmente em raças de pequeno porte como os Schnauzers e os Terriers, e mais raramente em outras espécies. O hipoparatireoidismo idiopático dos cães adultos é geralmente causado por uma paratireoidite linfocítica difusa. Entre as outras causas mais raras de hipoparatireoidismo estão a invasão e a destruição das glândulas paratireoides por neoplasmas primários ou metastáticos e a atrofia trófica das glândulas paratireoides em consequência de uma hipercalcemia prolongada. Ademais, as glândulas paratireoides são às vezes danificadas ou removidas inadvertidamente durante uma cirurgia envolvendo as glândulas tireoides.

Os distúrbios funcionais e as manifestações clínicas do hipoparatireoidismo resultam principalmente do aumento da excitabilidade neuromuscular e da tetania. Devido à ausência de PTH, a reabsorção óssea é diminuída e as concentrações sanguíneas de cálcio caem progressivamente para 4 a 6 mg/dL (Fig. 12-44). Os animais afetados ficam inquietos, nervosos, atáxicos e fracos, e apresentam tremores intermitentes de grupos musculares separados. Os tremores podem evoluir para tetania generalizada e crises convulsivas. Paralelamente, as concentrações sanguíneas de fósforo se elevam devido ao aumento da reabsorção nos túbulos renais.

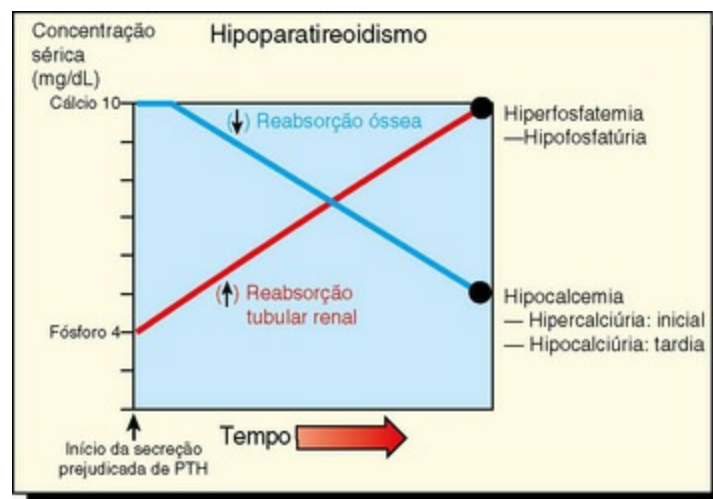



Fig. 12-44 Diagrama esquemático das alterações nas concentrações séricas de cálcio e fósforo em resposta a uma secreção inadequada de paratormônio *(PTH)*.

O aumento progressivo da concentração sérica de fósforo e o declínio notável da concentração sérica de cálcio resultam em excitabilidade neuromuscular aumentada e em tetania.

(Redesenhada com permissão de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Paratireoidite Linfocítica

A paratireoidite linfocítica é caracterizada por uma degeneração extensiva das células principais e por reposição por fibrose. As lesões brandas incluem infiltrados de linfócitos e plasmócitos e hiperplasia nodular das células principais. Mais tarde, a glândula paratireoide é totalmente substituída por linfócitos, fibroblastos e neocapilares com poucas células principais viáveis remanescentes (consulte a Figura Web 12-7, no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A paratireoidite linfocítica desenvolve-se por meio de um mecanismo imunomediado, e isto é evidenciado pela produção de destruição similar do parênquima da glândula paratireoide com infiltração linfocítica em cães injetados com emulsões de glândula paratireoide em adjuvante.

Hiperparatireoidismo

Hiperparatireoidismo Primário: Neoplasma Funcional de Células Principais

Adenomas e carcinomas das glândulas paratireoides secretam frequentemente quantidade excessiva de PTH, que causa uma síndrome de hiperparatireoidismo primário. O aumento prolongado da secreção de PTH acelera a reabsorção óssea osteolítica e osteoclástica. Minerais são retirados do esqueleto num ritmo acelerado e o osso é substituído por um tecido conjuntivo fibroso imaturo. As lesões de osteodistrofia fibrosa são generalizadas em todo o esqueleto, porém são acentuadas em certas áreas (p. ex., maxilar, mandíbula e áreas subperiosteais dos ossos longos).

Adenomas das glândulas paratireoides são encontrados em animais idosos, em particular em cães, mas os carcinomas das paratireoides são incomuns. Os adenomas de células principais causam geralmente aumento considerável do volume de uma das glândulas paratireoides. Os adenomas das paratireoides são encapsulados e nitidamente separados da glândula tireoide adjacente (Fig. 12-45).

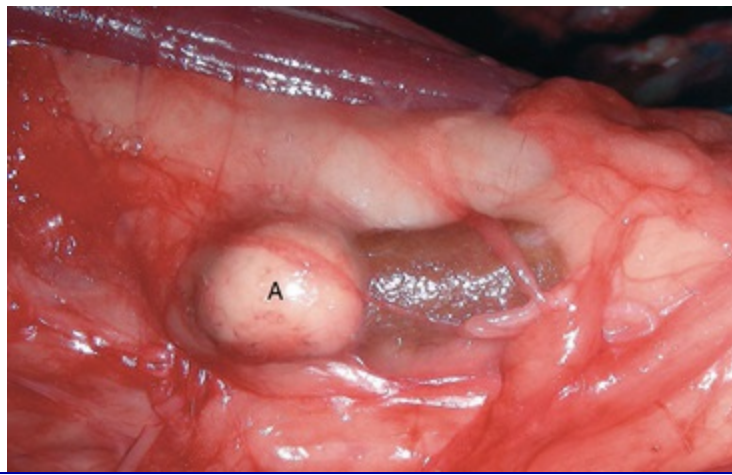



Fig. 12-45 Adenoma, glândula paratireoide, cão.

Observe o grande adenoma *(A)* bem demarcado na paratireoide.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Os adenomas das glândulas paratireoides são formados de pequenos agrupamentos de forma compacta de células principais, delimitados por septos delicados de tecido conjuntivo vascular que contém numerosos capilares (Fig. 12-46). As células neoplásicas principais são redondas ou poliédricas e possuem um citoplasma expandido e eosinofílico pálido, dentro do qual se encontram uns poucos grânulos secretórios eletrodensos e conjuntos importantes de retículo endoplasmático e de complexos de Golgi (consulte a Figura Web 12-8, no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

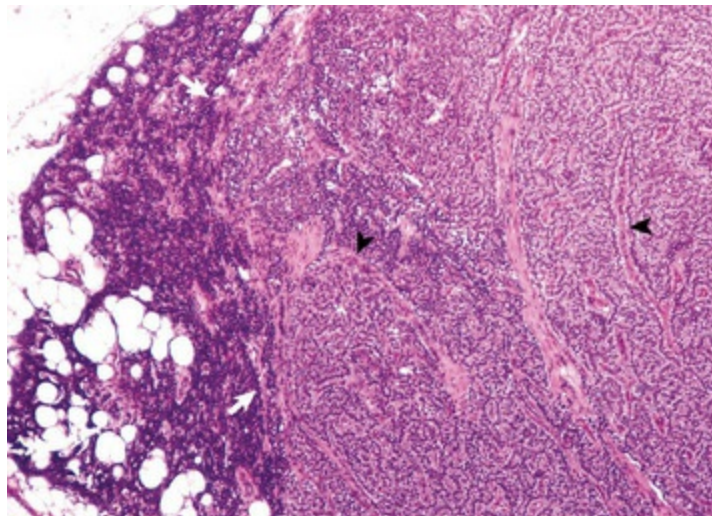



Fig. 12-46 Adenoma, glândula paratireoide, cão.

O adenoma consiste em amontoados de células principais organizadas em pequenos grupos separados por septos fibrosos finos contendo vasos capilares (*pontas de seta*). Está parcialmente encapsulado e comprimiu o tecido paratireoide não neoplásico adjacente *(setas),* que sofreu atrofia trófica. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Os distúrbios funcionais observados na presença de neoplasmas de células principais com atividade endócrina são principalmente resultado da hipercalcemia e enfraquecimento dos ossos devido à reabsorção excessiva de cálcio estimulada por PTH. O osso cortical é afinado como resultado da reabsorção pelos osteoclastos estimulados pela secreção autônoma de PTH (Fig. 12-47). Pode ocorrer manqueira em consequência de fraturas dos ossos longos resultantes de traumas físicos relativamente leves. Fraturas por compressão ocorrem nos corpos vertebrais, causando pressão na medula espinal e nos nervos e levando à disfunção motora ou sensorial. Hiperostose facial causada pela extensa proliferação osteoblástica e pela deposição de osteoide pouco mineralizado, assim com a perda ou o amolecimento de dentes nos alvéolos, foi observada em cães com hiperparatireoidismo primário. A hipercalcemia resulta em anorexia, vômitos, constipação, depressão, poliúria, polidipsia e fraqueza muscular generalizada por causa da redução da excitabilidade neuromuscular.

Fig. 12-47 Hiperparatireoidismo primário, úmero, cão.

Adelgaçamento severo de osso cortical e grandes cavidades de reabsorção *(seta)* resultaram da reabsorção localizada do osso pelos osteoclastos.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

O teste laboratorial mais prático para auxiliar no diagnóstico do

hiperparatireoidismo primário é a quantificação da concentração no sangue do cálcio total, do fósforo e do PTH circulante (ensaio *N*-terminal ou imunorradiométrico [IRMA]). Os cães com hiperparatireoidismo primário têm concentrações sanguíneas de cálcio muito elevadas (de 12 a 20 mg/dL ou mais). As concentrações sanguíneas de fósforo variam entre baixas e normais (4 mg/dL ou menos) como resultado da inibição da reabsorção do fósforo nos túbulos renais pela secreção autônoma de PTH. A excreção urinária de cálcio e fósforo é aumentada, o que pode predispor ao desenvolvimento de nefrocalcinose e urolitíase.

Hiperparatireoidismo Secundário

Desequilíbrio Nutricional

O hiperparatireoidismo nutricional ocorre comumente em gatos, cães e cavalos. O aumento da secreção de PTH é um mecanismo compensatório induzido por desequilíbrios nutricionais. Tais desequilíbrios ocorrem em dietas pobres em cálcio, com excesso de fósforo ou com conteúdo normal ou baixo de cálcio e em primatas do Novo Mundo alojados em recintos internos e alimentados com dietas com quantidades inadequadas de vitamina D_3. O resultado mais significativo é hipocalcemia, que estimula as glândulas paratireoides. Altas concentrações sanguíneas de fósforo contribuem indiretamente para a estimulação da paratireoide pela redução do cálcio no sangue.

Em resposta à hipocalcemia induzida pela dieta, as células principais sofrem hipertrofia e hiperplasia com quantidades aumentadas de citoplasma levemente eosinofílico ou vacuolizado. As organelas envolvidas na síntese proteica (retículo endoplasmático) e o empacotamento dos produtos de secreção (complexo de Golgi) são bem desenvolvidas. Muitas células principais estimuladas cronicamente e com organelas secretoras bem desenvolvidas acumulam glicogênio depois de 5 a 14 semanas.

O desequilíbrio nutricional mais frequente causador de hiperparatireoidismo é a ingestão de quantidades excessivas de fósforo. A hiperfosfatemia estimula a glândula paratireoide indiretamente ao reduzir o cálcio sanguíneo. Os cavalos que desenvolvem a doença geralmente foram alimentados com rações à base de grãos com fibras de qualidade inferior à média. Detectar evidências da ingestão excessiva de cálcio pode ser difícil, porque o fósforo em excesso pode ter sido fornecido na forma de farelo em complemento à ração de grãos. Nos cavalos, a doença é conhecida como “cara inchada” devido ao fato de a osteodistrofia fibrosa ser tipicamente hiperosteótica e ser mais acentuada na mandíbula e no maxilar (Fig. 16-55). A dieta é geralmente palatável e nutritiva, com exceção do seu teor excessivo de fósforo e seu

conteúdo marginal ou deficiente de cálcio. A dieta deficiente em cálcio não atende aos requerimentos diários de cálcio, e a hipocalcemia desenvolve-se mesmo se uma proporção maior do cálcio ingerido é absorvida. Alterações nas concentrações de cálcio e fósforo na urina são mais consistentes e mais úteis para o diagnóstico clínico do hiperparatireoidismo secundário nutricional dos cavalos do que as alterações das concentrações desses minerais no sangue. O aumento da secreção de PTH age nos rins normais aumentando a excreção urinária do fósforo e reduzindo as perdas de cálcio pela urina.

Doença Renal

O hiperparatireoidismo como complicação de falência renal crônica caracteriza-se pela produção excessiva de PTH em resposta à hipercalcemia crônica. Quando a doença renal está adiantada o suficiente para reduzir a taxa de filtração glomerular, o fósforo é retido e a hiperfosfatemia desenvolve-se. A alta concentração de fósforo no sangue faz cair a concentração sanguínea de cálcio ionizado, o que estimula a glândula paratireoide. A doença renal crônica também prejudica a produção de 1,25-$(OH)_2D_3$ pelos rins, reduzindo desse modo o transporte intestinal de cálcio e elevando a mobilização de cálcio do esqueleto. Uma hiperplasia importante das células principais ocorre em todas as glândulas paratireoides e, na sequência, os ossos desenvolvem osteodistrofia fibrosa generalizada em graus variáveis. A osteodistrofia fibrosa associada à falência renal crônica também é mais severa no crânio, mas é geralmente do tipo osteoporótico. Os animais afetados, especialmente os cães, apresentam mandíbulas e maxilares flexíveis conhecidos como “mandíbulas de borracha” (Figs. 16-54 e 16-55).

Pseudo-hiperparatiroidismo: Hipercalcemia Humoral Maligna

A hipercalcemia é um distúrbio comum nos animais e de múltiplas causas. A forma mais comum é a hipercalcemia associada a câncer ou hipercalcemia humoral maligna (HHM). Aumentos notáveis da concentração sérica de cálcio consequentes de um desequilíbrio do cálcio liberado dos ossos, excretado pelos rins ou absorvido do trato intestinal, são relatados, associados a adenocarcinomas de glândulas apócrinas, metástases de neoplasmas sólidos para os ossos e alterações hematológicas malignas como linfomas (linfossarcomas).

Os sinais clínicos da hipercalcemia são similares qualquer que seja a causa subjacente e dependem da rapidez com a qual as concentrações séricas de cálcio ionizado elevam-se. Os sinais clínicos mais severos são apresentados, em geral, pelos animais com níveis séricos de cálcio total superiores a 16 mg/dL (4 mmol/L). Há

exceções a essa regra e alguns animais com hipercalcemia severa somente apresentam sinais clínicos brandos. A concentração sérica de cálcio total é maior nos cavalos e nos coelhos do que em outros animais domésticos, o que deve ser lembrado antes de diagnosticar hipercalcemia nessas espécies. A acidose metabólica piora a severidade dos sinais clínicos porque resulta num aumento da fração ionizada do cálcio sérico. Altos níveis séricos de cálcio ionizado induzem sinais clínicos envolvendo os sistemas gastrointestinal, neuromuscular, cardiovascular e renal.

As glândulas paratireoides de animais com HHM são pequenas e difíceis de localizar macroscopicamente, às vezes indetectáveis. Elas reagem à hipercalcemia persistente associada ao câncer com atrofia trófica. As glândulas paratireoides atrofiadas caracterizam-se no cão pela presença de estreitos cordões de células principais inativas com um estroma abundante de tecido conjuntivo fibroso e espaços perivasculares aumentados. As células C da tireoide sofrem hiperplasia difusa ou nodular em resposta à elevação persistente do cálcio no sangue.

Calcificação renal foi detectada microscopicamente em aproximadamente 90% dos cães com HHM causada por adenocarcinomas das glândulas apócrinas do saco anal, em particular quando o produto cálcio × fósforo é maior ou igual a 50. A calcificação tubular é mais acentuada perto da junção corticomedular, mas está presente também nos túbulos corticais e medulares internos, na cápsula de Bowman e nos tufos glomerulares. Há também calcificação da mucosa gástrica fúndica e do endocárdio.

A secreção excessiva de PTHrP biologicamente ativo desempenha um papel central na patogênese da hipercalcemia na maioria das formas de HHM; no entanto, citosinas — como interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral-α (TNF-α), fator de crescimento transformador-α (TGF-α) e TGF-β, ou 1,25-di-hidroxivitamina D — podem ter ações sinergéticas ou cooperativas com PTHrP. Antes mesmo da identificação de PTHrP, já era bem entendido o fato de que neoplasmas não paratireoidianos e hipercalcemia humoral maligna induziam uma síndrome que mimetizava o hiperparatireoidismo primário devido à secreção de um fator similar a PTH, mas sem relação antigênica com PTH. A purificação da substância com atividade similar à atividade de PTH de adenocarcinomas derivados das glândulas apócrinas do saco anal de cães e de múltiplos neoplasmas humanos com HHM documentado levou à descoberta de PTHrP. PTHrP pode também ser evidenciado por análise bioquímica ou imuno-histoquímica em muitos tecidos nos quais ele parece funcionar essencialmente como um fator parácrino.

Adenocarcinoma de Glândula Apócrina

Ver a seção Distúrbios em Caninos para uma discussão sobre o adenocarcinoma da

glândula apócrina.

Neoplasmas Metastáticos do Osso

Neoplasmas sólidos que produzem metástases nos ossos e crescem localmente podem causar hipercalcemia ao induzir a reabsorção local do osso. Isto não é comum nos animais, mas é uma causa importante de HHM nos seres humanos, em particular em pacientes com carcinomas metastáticos do seio e do pulmão.

A patogênese do aumento da reabsorção óssea é mal conhecida, mas os dois mecanismos principais são (1) secreção de citosinas ou de fatores que estimulam a reabsorção óssea local e (2) estimulação indireta da reabsorção óssea pela secreção, induzida pelo tumor, de citosina pelas células imunes locais ou pelas células ósseas. Entre as citosinas e os fatores que são secretados pelas células neoplásicas e estimulam a reabsorção local do osso estão PTHrP, TGF-α, TGF-β e prostaglandinas, especialmente prostaglandina E_2.

Linfoma (Linfossarcoma)

O linfoma é o mais comum dos neoplasmas associados à hipercalcemia no cão e no gato. Estima-se entre 20% e 40% a prevalência da hipercalcemia nos cães com linfomas. Em alguns casos, observa-se aumento dos linfonodos periféricos, entre os quais, geralmente, os linfonodos viscerais ou mediastinais craniais. A hipercalcemia resulta da produção de substâncias humorais pelas células neoplásicas e da ruptura física de ossos trabeculares por linfomas da medula óssea. As concentrações séricas de PTH imunorreativo são subnormais e as concentrações plasmáticas de prostaglandina E_2 não são diferentes daquelas de animais-controle.

A maioria dos cães com linfoma e HHM apresenta concentrações circulantes de PTHrP elevadas, mas essas concentrações são menores (de 2 a 15 pmol) do que nos cães com carcinomas e HHM; não há correlação com a concentração sérica de cálcio. Este último fato indica que PTHrP é um marcador importante nos cães com HHM e linfoma, mas não é o único fator humoral responsável pela estimulação dos osteoclastos e pelo desenvolvimento da hipercalcemia. É provável que as citosinas como IL-1 ou o TNF funcionem em sinergia com PTHrP para induzir HHM nos cães com linfomas. Certos cães com linfoma e hipercalcemia apresentam concentrações séricas de 1,25-di-hidroxivitamina D aumentadas que podem ser responsáveis por ou pelo menos contribuir para a indução da hipercalcemia. As concentrações de PTH (*N*-terminal) nos cães com linfomas e hipercalcemia mantêm-se geralmente na faixa de normalidade, embora alguns poucos cães apresentem concentrações levemente superiores ao normal.

Hipocalcemia Puerperal

A paresia puerperal das vacas leiteiras é uma doença metabólica complexa caracterizada pelo desenvolvimento de hipocalcemia e hipofosfatemia severas nas imediações do parto e no início da lactação. A concentração sérica de cálcio diminui para menos do que 50% do valor normal, apesar de uma maior secreção de PTH pelas glândulas paratireoides da vaca. A reabsorção óssea é mínima e há poucos osteoclastos na superfície dos ossos. Estudos bioquímicos e ultraestruturais em vacas indicam que as glândulas paratireoides são capazes de responder à hipocalcemia aguda com um aumento no desenvolvimento de organelas celulares responsáveis pela síntese hormonal e com um aumento da secreção de PTH.

A composição da dieta das vacas leiteiras é um fator significativo da patogênese da hipocalcemia puerperal. Dietas com excesso de cálcio foram incriminadas por aumentar significativamente a incidência da doença. Ao contrário, dietas com baixo teor de cálcio ou dietas suplementadas com doses terapêuticas de vitamina D reduzem a incidência da hipocalcemia puerperal. A homeostase do cálcio em vacas prenhes recebendo uma dieta com excesso de cálcio parece mantida principalmente pela absorção intestinal de cálcio (Fig. 12-48). Essa dependência da absorção intestinal maior do que da reabsorção óssea estimulada por PTH constitui provavelmente um fator decisivo para o desenvolvimento mais frequente de profunda hipocalcemia às vésperas do parto nas vacas alimentadas com dietas com excesso de cálcio.

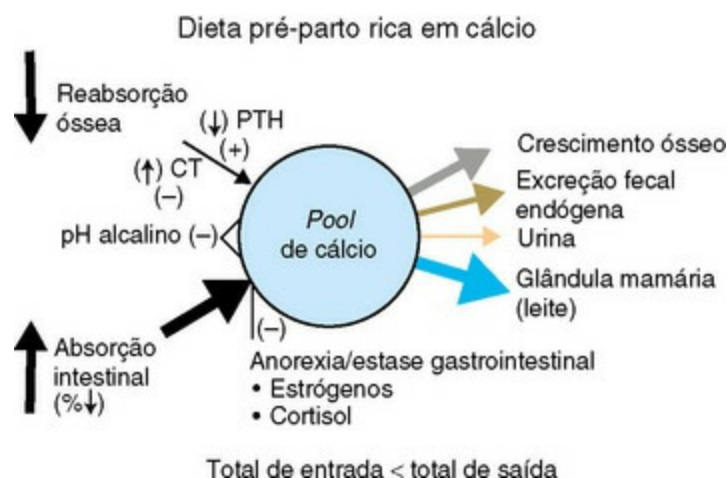



Fig. 12-48 Diagrama esquemático da homeostase do cálcio em vacas alimentadas com uma dieta pré-parto rica em cálcio.

Neste caso, a homeostase do cálcio depende essencialmente da absorção intestinal do cálcio. A taxa de reabsorção óssea é baixa e as glândulas paratireoides são inativas. A anorexia e a estase gastrointestinal que ocorrem com frequência próximo do parto interrompem o influxo maior de cálcio dentro do *pool* de cálcio do fluido extracelular. O efluxo de cálcio com o início da lactação excede a taxa do influxo dentro do *pool* de cálcio e as vacas desenvolvem progressivamente hipocalcemia e paresia. *CT,* Calcitonina; *PTH, paratormônio*.

(Redesenhada com permissão de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Uma secreção aumentada de calcitonina às vésperas do parto em vacas que desenvolvem hipocalcemia puerperal ou febre do leite, particularmente naquelas alimentadas com dietas com excesso de cálcio, pode ser um fator que contribui para a incapacidade de as altas concentrações de PTH mobilizarem cálcio rapidamente das reservas do esqueleto e de manterem as concentrações sanguíneas de cálcio durante o período crítico do periparto. Nas vacas, o conteúdo de calcitonina da tireoide diminui, muitas células C são desgranuladas e, frequentemente, as concentrações plasmáticas de calcitonina são aumentadas antes do desenvolvimento da hipocalcemia profunda.

Distúrbio das células das ilhotas pancreáticas

Hipofunção das Células das Ilhotas Pancreáticas

Diabetes Melito

O diabetes melito é um distúrbio metabólico que resulta de uma redução da insulina disponível para o funcionamento normal de muitas células do corpo. Em alguns casos, altas concentrações de glucagon contribuem para o desenvolvimento de uma hiperglicemia persistente. A indisponibilidade da insulina pode ser causada por alterações degenerativas das células β das ilhotas pancreáticas, eficiência reduzida do hormônio devido à formação de anticorpos anti-insulina ou de complexos inativos, danos às células β por citotoxicidade imunomediada das ilhotas ou secreção inadequada de hormônios por neoplasmas de outros órgãos endócrinos.

O diabetes melito é uma endocrinopatia comum em cães e gatos. A maioria dos casos de diabetes espontâneo ocorre em cão adultos e aproximadamente duas vezes mais em fêmeas do que em machos. Observou-se uma incidência maior de diabetes melito em algumas raças caninas de pequeno porte como Poodle miniatura, Dachshunds e Terriers, porém praticamente todas as raças de cães podem ser afetadas.

O desenvolvimento da diabetes melito em cães jovens resulta da atrofia idiopática do pâncreas, pancreatite aguda com necrose e hemorragia, e aplasia das ilhotas pancreáticas; entretanto, o diabetes melito também pode ocorrer secundariamente devido a alguns distúrbios endócrinos como acromegalia, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo, hipertireoidismo e vários neoplasmas. O pâncreas com atrofia idiopática é reduzido a um terço ou menos do seu tamanho. A hipoplasia das ilhotas pancreáticas, na qual as ilhotas são ausentes mas os ácinos e os ductos

pancreáticos são presentes e funcionais, é uma das causas de diabetes melito em cães jovens (de 2 a 3 meses de idade).

Na patogênese do diabetes melito, diversos fatores são responsáveis pela disponibilidade reduzida de insulina. A destruição de ilhotas secundária a uma pancreatite severa ou a degeneração seletiva de células das ilhotas são as causas mais comuns nos animais. No cão, as ilhotas pancreáticas muitas vezes são destruídas por causa de uma inflamação do pâncreas exócrino. Pancreatite crônica recorrente, com perda progressiva de células tanto exócrinas como endócrinas e substituição por tecido conjuntivo fibroso, é uma causa frequente de diabetes melito. Nesses cães, o pâncreas torna-se firme, multinodular, e apresenta áreas esparsas de hemorragia e necrose após um episódio recente (Fig. 12-49). Mais tarde no curso da doença, tudo o que sobra do pâncreas é uma fina tira fibrosa ou um nódulo perto do duodeno e do estômago (Fig. 12-50).

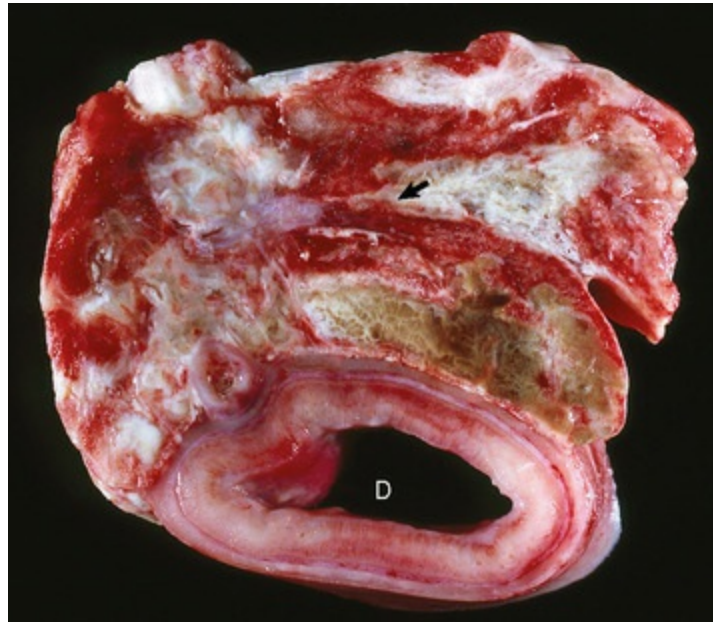



Fig. 12-49 Pancreatite crônica recorrente, pâncreas e duodeno, corte transversal, cão.
O pâncreas é multinodular e firme, com áreas de hemorragia *(seta),* fibrose e necrose. *D,* Duodeno.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

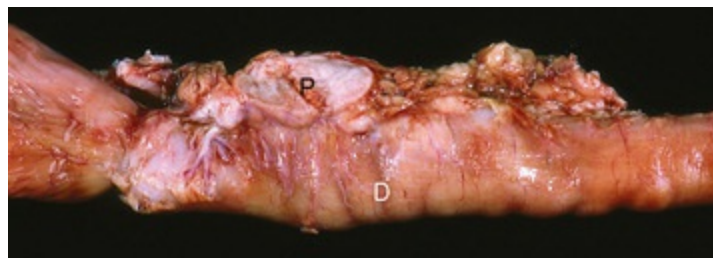



Fig. 12-50 Pancreatite crônica, pâncreas, cão.
O pâncreas *(P)* está muito atrofiado e seu parênquima foi quase totalmente substituído por tecido conjuntivo fibroso em uma pancreatite em estágio terminal. *D,* Duodeno.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Histologicamente, as células β estão em número reduzido e as células remanescentes possuem um citoplasma vacuolizado (Fig. 12-51). O citoplasma das células β é distendido por grandes quantidades de partículas de glicogênio (consulte a Figura Web 12-9, no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Especialmente em gatos, a degeneração hidrópica com acúmulo de glicogênio parece se desenvolver nas células β em resposta à superestimulação prolongada ou à exaustão causada pela resistência periférica à insulina. Quando a doença é crônica, as ilhotas são difíceis de achar. Uma inflamação imunomediada das ilhotas (ilhotite) caracterizada por infiltração linfoplasmocítica progressiva e por destruição seletiva das células β das ilhotas é outra causa de diabetes melito (tipo 1) nos cães.

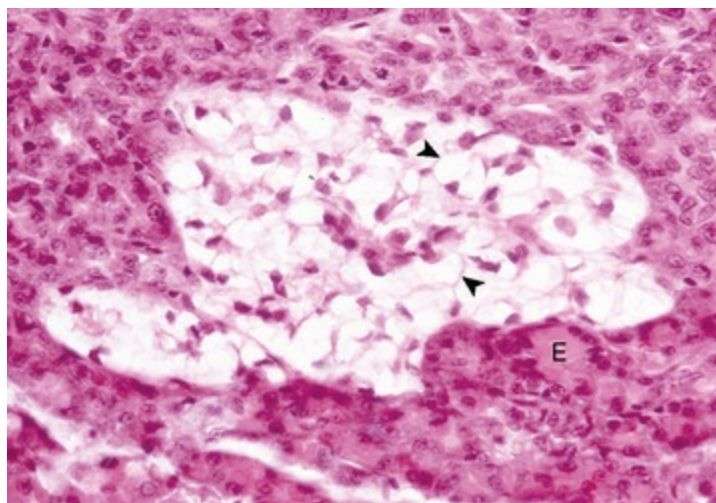



Fig. 12-51 Degeneração hidrópica (“vacuolar”), ilhota pancreática, gato.

Vacúolos discretos *(pontas de seta)* estão presentes no citoplasma das células β. E, pâncreas exócrino. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Outra alteração pancreática comum nos gatos com diabetes é a deposição seletiva de amiloide nas ilhotas, que tem por resultado alterações degenerativas nas células β e nas células α (Fig. 12-52). Depósitos esparsos de amiloides nas ilhotas pancreáticas que aumentam progressivamente com a idade podem ser observados nas ilhotas pancreáticas de muitos gatos sem diabetes melito clinicamente aparente. Tanto o polipeptídeo amiloide das ilhotas (IAPP) (37 aminoácidos) como a insulina são secretados pelas células β. O IAPP em gatos possui uma sequência de aminoácidos única (aminoácidos 25 a 28: alanina, isoleucina, leucina e serina) que tem predisposição para polimerização e acumulação nas ilhotas pancreáticas. À medida que as fibras amiloides insolúveis se acumulam nas ilhotas, elas rompem as células β e envolvem os capilares das ilhotas, causando a degeneração das células das ilhotas.

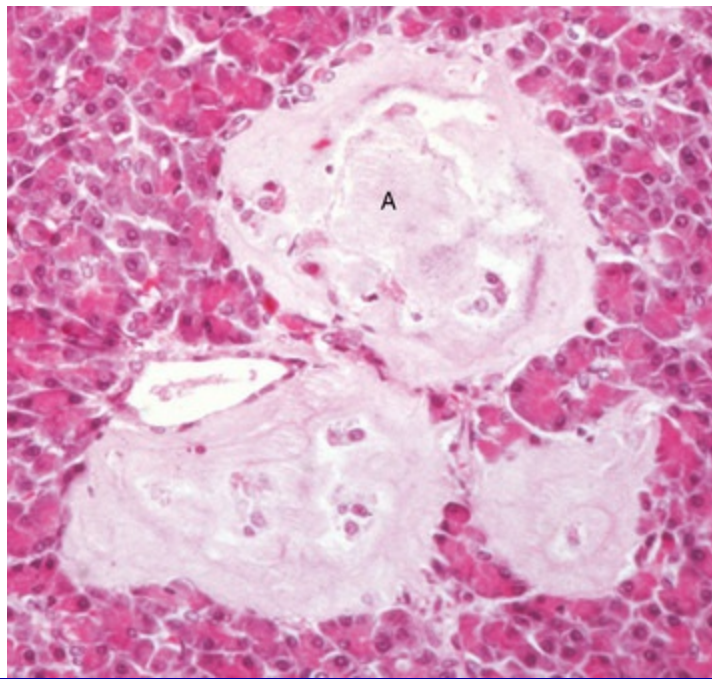



Fig. 12-52 Amiloidose, ilhotas pancreáticas, gato.
Observe os depósitos de amiloides *(A)* e a degeneração e perda das células das ilhotas. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A expressão completa dos complexos distúrbios metabólicos no diabetes melito parece resultar de anormalidade relativa a dois hormônios. Ainda que uma deficiência relativa ou absoluta da ação da insulina em resposta a uma elevação da concentração extracelular de glicose tenha sido há muito tempo reconhecida como condição *sine qua non* do diabetes melito, a importância de um aumento absoluto ou relativo da secreção do glucagon em algumas formas da doença em certas espécies só foi reconhecida recentemente. A hiperglucagonemia dos pacientes diabéticos pode ser resultado de uma secreção aumentada de glucagon pancreático, de enteroglucagon, ou dos dois. A alta concentração de glucagon no sangue contribui para a hiperglicemia endógena severa, ao mobilizar os estoques hepáticos de glicose, e para o desenvolvimento de cetoacidose, ao estimular a oxidação dos ácidos graxos pelos hepatócitos. A maior consequência da deficiência de insulina na regulação da glicose é a redução na movimentação da glicose para dentro dos tecidos sensíveis à insulina (p. ex., fígado, tecido adiposo e músculo), com um aumento correspondente na produção de glicose no fígado, que resulta em hiperglicemia endógena notável.

O surgimento do diabetes melito é insidioso e o curso clínico é frequentemente crônico. Do ponto de vista clínico, os cães com diabetes melito apresentam polidipsia, poliúria, perda de peso (apesar da polifagia), catarata bilateral e fraqueza. Os distúrbios do metabolismo da água têm uma base essencialmente osmótica. Nos cães com hiperglicemia e glicosúria, o epitélio dos túbulos renais é incapaz de concentrar

a urina com eficiência contra a atração osmótica da glicose no filtrado glomerular.

A resistência dos animais diabéticos a infecções bacterianas e fúngicas é reduzida, e doenças como cistite supurativa, prostatite, broncopneumonia e dermatite tornam-se crônicas ou recorrentes. Esta maior suscetibilidade às infecções dos pacientes com diabetes mal controlado pode ser associada em parte à limitação das funções quimiotática, fagocítica e microbicida e à redução da aderência dos leucócitos polimorfonucleares. A limitação da função microbicida dos leucócitos pode ter uma base metabólica resultante da produção reduzida de energia celular a partir da glicose. A evidência radiográfica de cistite enfisematosa é fortemente sugestiva de diabetes melito. Infecções da bexiga por organismos fermentadores da glicose, como *Proteus* sp., *Aerobacter aerogenes* e *Escherichia coli* resultam na formação de gases na parede e no lúmen. O enfisema desenvolve-se também na parede da vesícula biliar de alguns cães diabéticos.

A hepatomegalia ocorre em consequência da degeneração lipídica (Figs. 1-45 e 8-38). Os lipídios acumulam-se no fígado em consequência do aumento da mobilização lipídica; os hepatócitos danificados pela cetonemia utilizam menos lipídios. Os hepatócitos individuais apresentam um volume muito aumentado por múltiplas gotículas de lipídio (consulte a Figura Web 12-11, no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Se a acumulação de lipídios é importante e prolongada, a cirrose instala-se. O fígado permanece maior e sua superfície torna-se grosseiramente nodular por causa da remodelação profunda do parênquima hepático (consulte a Figura Web 12-12, no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; ver também a Fig. 8-21). Individualmente, os hepatócitos degeneram-se e são substituídos por nódulos regenerativos e hiperplásicos e por fibrose interlobular. Icterícia e bilirrubinúria acompanham com frequência a cirrose severa.

Cães com diabetes melito não controlado frequentemente desenvolvem catarata. Esta tem um formato estelar ou asteroidal (consulte a Figura Web 12-12, no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult; ver também a Fig. 20-95) e, inicialmente, aparece ao longo das linhas de sutura das fibras lenticulares. Sua formação é relacionada à singular via metabólica do sorbitol, pela qual a glicose é metabolizada no cristalino. A glicose é convertida primeiramente em sorbitol pela enzima aldose redutase e, subsequentemente, em frutose pela sorbitol desidrogenase. Esses açúcares alcoólicos depositam-se no cristalino, numa acumulação intracelular de soluto e hipertonicidade. A alteração estrutural inicial do cristalino consiste em inchaço e degeneração hidrópica das fibras lenticulares. Em casos prolongados de diabetes melito, o inchaço das fibras lenticulares perdura até que a maioria delas esteja afetada. Posteriormente, ocorre agregação macromolecular ou precipitação de

proteínas lenticulares normalmente translúcidas, acompanhadas de ruptura das fibras lenticulares e da formação de fissuras interfibrilares. O resultado é a opacidade difusa, muitas vezes bilateral, do cristalino, observada em animais com diabetes melito crônico.

Outras lesões extrapancreáticas do diabetes melito, como lesão renal crônica, cegueira e gangrena, resultam de microangiopatia, caracterizada por espessamento da membrana basal dos capilares. Os cães com diabetes melito espontâneo, prolongado e mal controlado desenvolvem esclerose glomerular nodular ou difusa caracterizada por depósitos fibrilares PAS-positivos de glicoproteína, que podem formar nódulos esféricos nos tufos capilares glomerulares. Entre as outras lesões renais estão a acumulação de glicogênio dentro das células da alça de Henle (intracitoplasmática) e nos túbulos contorcidos distais (intranuclear) (consulte a Figura Web 12-13, no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Hiperfunção das Células das Ilhotas Pancreáticas

Neoplasmas (Insulinomas) de Células β (Secretoras de Insulina)

Os neoplasmas que surgem com maior frequência nas ilhotas pancreáticas são adenomas e carcinomas derivados das células β. Estes neoplasmas possuem muitas vezes atividade endócrina e causam distúrbios funcionais dramáticos. Outros neoplasmas pancreáticos parecem derivar de células multipotentes do ducto epitelial, que se diferenciam num dos diversos outros tipos celulares das ilhotas pancreáticas. Os neoplasmas das células β são mais frequentemente vistos em cães com idades entre 5 e 12 anos (média de 9 anos). Esses neoplasmas ocorrem também em bovinos idosos e podem causar convulsões periódicas. Carcinomas das ilhotas pancreáticas são mais comuns do que adenomas nos cães e encontram-se geralmente no lobo duodenal (direito) do pâncreas. Eles diferenciam-se macroscopicamente dos adenomas por seu tamanho maior, sua aparência multilobular, a invasão extensiva do parênquima adjacente e dos vasos linfáticos e por metástases em locais extrapancreáticos, como os linfonodos regionais (p. ex., duodenal, mesentérico, hepático e esplênico), fígado, mesentério e omento.

As alterações clínicas associadas a neoplasmas funcionais de células β resultam da secreção excessiva de insulina e do desenvolvimento de hipoglicemia severa. Os sinais clínicos não são específicos do hiperinsulinismo causado por neoplasmas de células β. Entre os sinais iniciais estão fraqueza e fadiga após um exercício vigoroso, contração muscular generalizada e fraqueza, ataxia, confusão mental e alterações no temperamento. Os cães ficam agitados com facilidade e passam por períodos intermitentes de excitabilidade e inquietação. Crises convulsivas periódicas do tipo

tônico-clônicas ocorrem posteriormente no curso da doença e sua frequência e intensidade aumentam progressivamente.

A predominância de sinais clínicos associados ao SNC demonstra o quanto o cérebro é dependente da energia fornecida pelo metabolismo da glicose. O não reconhecimento de cães com neoplasmas funcionais das ilhotas pancreáticas quando apresentam sinais clínicos sugestivos de doença primária do sistema nervoso leva com frequência ao diagnóstico errôneo de epilepsia idiopática, neoplasma cerebral ou outra doença orgânica neurológica. A repetição de episódios de hipoglicemia severa e prolongada resulta em necrose neuronal e danos neurológicos permanentes com coma terminal e finalmente óbito.

Os adenomas das células β das ilhotas pancreáticas apresentam-se tipicamente como pequenos (de 1 a 3 cm) nódulos esféricos isolados, variando de amarelo a vermelho-escuro. Os neoplasmas são de consistência similar ao ou levemente mais firmes do que o resto do pâncreas. Os adenomas apresentam-se como nódulos únicos ou, mais raramente, múltiplos num ou nos dois lobos e/ou no corpo do pâncreas. Os adenomas de células das ilhotas são nitidamente delimitados e envolvidos por uma fina cápsula de tecido conjuntivo fibroso (Fig. 12-53). Pequenos ninhos de células epiteliais acinares são por vezes encontrados dentro do neoplasma, mas são mais comuns na sua periferia. Numerosos septos de tecido conjuntivo contendo pequenos capilares projetam-se radialmente da cápsula para dentro do neoplasma e dividem-no em pequenos lóbulos ou pacotes. As células neoplásicas bem diferenciadas são redondas ou poliédricas, com bordas celulares nítidas e um citoplasma finamente granular, eosinofílico pálido.

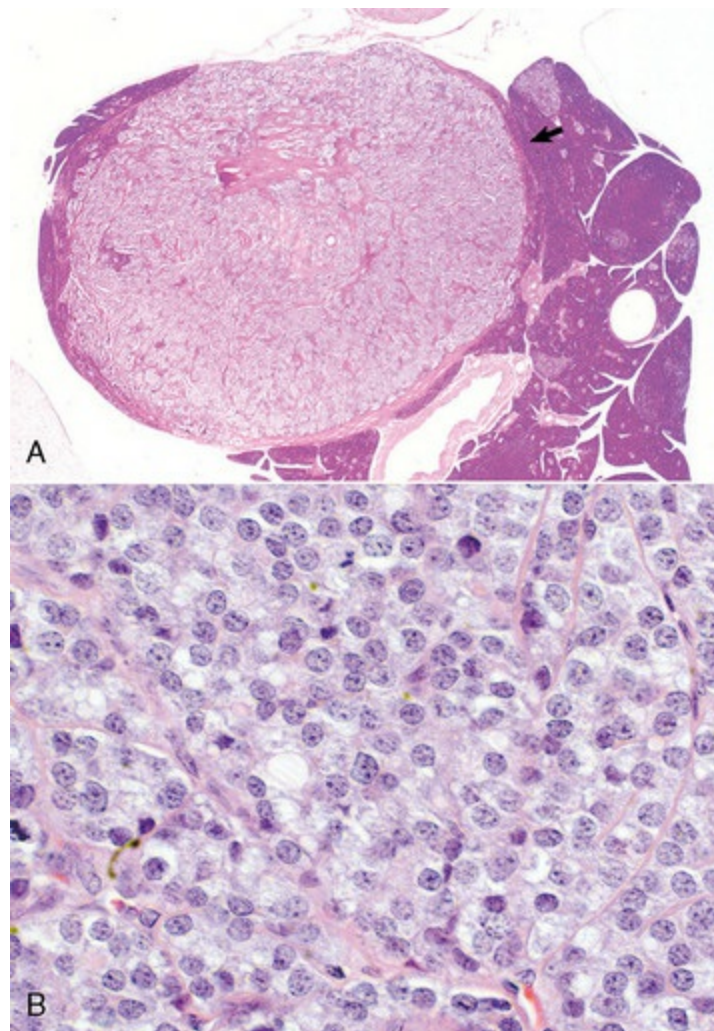



Fig. 12-53 Adenoma das células β, ilhota pancreática, cão.

A, Um adenoma firme da ilhota, envolto numa cápsula fibrosa de espessura variável, comprimiu o pâncreas exócrino adjacente *(seta).*Coloração H&E. **B,** As células β neoplásicas são organizadas em pacotes e têm um citoplasma granular fino abundante, característico de tumores neuroendócrinos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University. **B** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Os carcinomas de células das ilhotas são quase sempre maiores do que os adenomas, são multilobulares e invadem e ultrapassam a cápsula fibrosa do pâncreas (Fig. 12-54). As faixas densas de tecido fibroso que atravessam o neoplasma dão origem a finos septos de tecido conjuntivo contendo capilares que dividem o neoplasma em pequenos cordões ou lóbulos. As células neoplásicas bem diferenciadas dos carcinomas de células das ilhotas são arranjadas em agregados densos, mas são menos uniformes quanto ao tamanho e ao formato do que as células dos adenomas. São redondas ou poliédricas e possuem um citoplasma granular eosinofílico. As figuras mitóticas são raras. Evidência microscópica de invasão nítida do tecido local constitui o critério principal para o diagnóstico de carcinoma de células das ilhotas.

A
P
CA
B

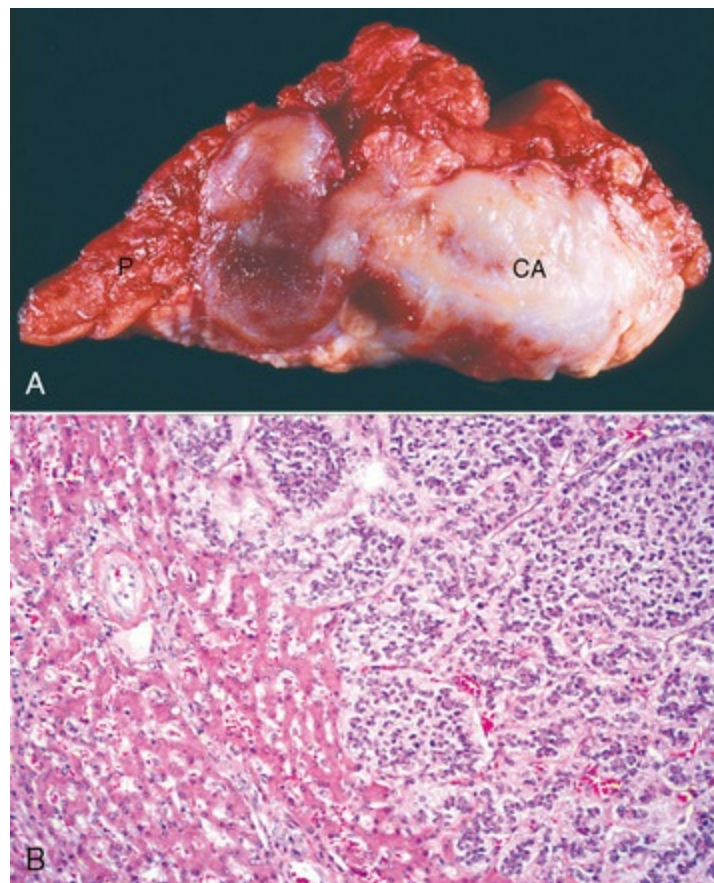



Fig. 12-54 Carcinoma de células β, ilhota pancreática, cão.

A, O carcinoma vermelho-esbranquiçado *(CA)* é bem destacado do pâncreas *(P)* exócrino lobular. **B,** O carcinoma de células β*(canto direito da figura)* sofreu metástase no fígado e se expandiu para comprimir o parênquima hepático adjacente e invadir os sinusoides. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University. **B** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

As células que compõem os neoplasmas funcionais de células das ilhotas no cão apresentam geralmente características histoquímicas e imuno-histoquímicas de células β. Do ponto de vista ultraestrutural, as células β neoplásicas são eletrodensas devido ao alto número de organelas citoplasmáticas.

Neoplasmas (Gastrinomas) das Células não β (Secretoras de Gastrina) das Ilhotas

Neoplasmas das células não β secretoras de gastrina das ilhotas do pâncreas foram descritas no cão e no gato. A hipersecreção de gastrina no ser humano resulta da bem conhecida síndrome de Zollinger-Ellison, que consiste na hipersecreção de ácido gástrico e na ulceração péptica recorrente do trato gastrointestinal. Os neoplasmas das células não β as ilhotas derivadas de células APUD (influxo de precursores de amina e descarboxilase) ectópicas do pâncreas produzem um excesso de gastrina, a qual é secretada normalmente pelas células da mucosa antral e duodenal. A incidência de neoplasmas pancreáticos secretores de gastrina em cães e gatos não é

conhecida, porém parecem relativamente raras quando comparadas com os neoplasmas de células β secretoras de insulina. Nos relativamente poucos casos estudados em caninos e felinos, os sinais clínicos incluíam anorexia, vômitos de material manchado de sangue, diarreia intermitente, perda de peso progressiva e desidratação, consequências das múltiplas ulcerações da mucosa gastrointestinal causadas pela hipersecreção de ácido gástrico estimulada pela gastrina (como na síndrome de Zollinger-Ellison).

Os animais com esta síndrome similar à síndrome de Zollinger-Ellison apresentam neoplasmas únicos ou múltiplos e de tamanho variado no pâncreas. Estes neoplasmas são firmes, com grandes quantidades de tecido conjuntivo fibroso e, apesar de parcialmente encapsulados, proliferam geralmente dentro do tecido pancreático que os envolve.

Três padrões histológicos de neoplasmas em ilhotas secretoras de gastrina em cães são reconhecidos: (1) o padrão em fita ou trabecular, (2) ninhos densos de células com estroma delicado, altamente vascularizado e (3) um padrão acinar com células neoplásicas cuboidais dispostas ao redor de um lúmen central. O estroma de certos neoplasmas secretores de gastrina é bem evidente e hialinizado.

Os neoplasmas caninos de células secretoras de gastrina das ilhotas invadem localmente o pâncreas adjacente e formam com frequência metástases nos linfonodos regionais e no fígado. Os cães afetados apresentam ulcerações únicas ou múltiplas da mucosa gástrica e/ou duodenal e sangue no lúmen do intestino.

Outros neoplasmas das células não β das ilhotas são aqueles das células β secretoras de glucagon descritos em animais. Os glucagonomas são raros em cães e são associados a dermatites superficiais necrolíticas.

Distúrbios da glândula pineal

Pinealite

Ver a seção Distúrbios em Equinos para uma discussão sobre pinealite.

Tumores da Pineal

Os tumores da pineal são extremamente raros em animais. Estes casos em animais domésticos são relatos isolados em vacas, cabras e cavalos. Os tumores são classificados em pinealocitomas bem diferenciados, pinealoblastomas anaplásicos ou tumores mistos. Demonstrou-se que a imunorreatividade à sinaptofisina constitui o marcador mais constante para tumores da pineal.

Distúrbios dos orgãos quimiorreceptores

Neoplasmas

Apesar da ampla distribuição de tecidos quimiorreceptores no corpo, os neoplasmas desenvolvem-se principalmente nos corpos aórticos e carotídeos. Nos animais, os quimiodectomas do corpo aórtico são mais frequentes do que aqueles do corpo carotídeo, mas o contrário ocorre na espécie humana. Esses neoplasmas desenvolvem-se principalmente nos cães e raramente nos gatos e nos bovinos. As raças braquicefálicas de cães, como o Boxer ou o Boston terrier, são altamente predispostas ao desenvolvimento de neoplasmas dos corpos aórtico e carotídeo.

Neoplasmas do Corpo Aórtico

Os neoplasmas do corpo aórtico apresentam-se na maioria das vezes como massas únicas ou nódulos múltiplos próximos à base do coração (Fig. 12-55). Seu tamanho é muito variável (de 0,5 a 12,5 cm), sendo os carcinomas maiores do que os adenomas. Pequenos adenomas solitários ou são fixados à túnica adventícia da artéria pulmonar ou da aorta ascendente, ou são envoltos no tecido conjuntivo adiposo entre esses vasos maiores. Sua superfície é lisa e em corte transversal aparecem brancos mosqueados com áreas entre vermelho e marrom. Adenomas maiores são multilobulares e podem comprimir e deprimir a parede dos átrios, deslocar a traqueia e envolver parcialmente os vasos maiores na base do coração. No cão, os carcinomas do corpo aórtico são menos frequentes do que os adenomas. Os carcinomas infiltram a parede da artéria pulmonar e formam projeções papilares dentro do lúmen ou penetram através da parede no lúmen dos átrios. Apesar da invasão frequente dos vasos sanguíneos pelas células neoplásicas, metástases nos pulmões ou no fígado são raras no cão.

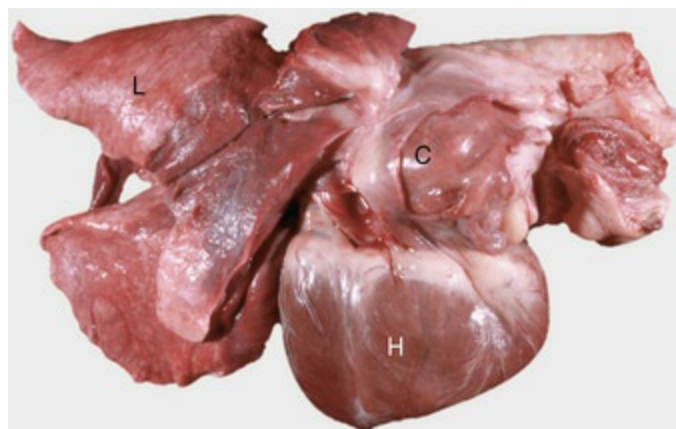



Fig. 12-55 Carcinoma, corpo aórtico, cão.

Observe a grande massa *(C)* na base do coração *(H)*. Porções contíguas dos lobos médio-direito e diafragmático dos pulmões estão atelectásicos. *L,* Pulmões.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Os neoplasmas do corpo aórtico não são funcionais nos animais (*i.e.*, não secretam hormônios em excesso na circulação), mas por tratar-se de lesões que ocupam espaço podem dar origem a uma série de distúrbios funcionais. Os maiores adenomas ou carcinomas do corpo aórtico exercem pressão nos átrios, na veia cava ou em ambos, e provocam manifestações de descompensação cardíaca. A porcentagem de neoplasmas benignos é maior entre os neoplasmas do corpo aórtico do que entre aqueles do corpo carotídeo. Os carcinomas do corpo aórtico invadem localmente os átrios, o pericárdio e os vasos adjacentes.

Neoplasmas do Corpo Carotídeo

Os neoplasmas do corpo carotídeo surgem perto da bifurcação da artéria carotídea comum na área cervical cranial. São geralmente unilaterais, raramente bilaterais, e crescem lentamente. Os adenomas são bem encapsulados, possuem uma superfície externa lisa e seu diâmetro varia de 1 a 4 cm. A bifurcação da artéria carotídea fica incorporada à massa, e as células neoplásicas aderem firmemente à túnica adventícia. Os adenomas são firmes e brancos, com áreas hemorrágicas esparsas e são extremamente vascularizados.

Os carcinomas do corpo carotídeo são maiores e mais grosseiramente multinodulares do que os adenomas, invadem a cápsula e penetram dentro das paredes dos vasos sanguíneos e linfáticos adjacentes. A veia jugular externa e alguns nervos craniais podem ser incorporados ao neoplasma. Os carcinomas do corpo carotídeo formam metástases em aproximadamente 30% dos casos e já foram encontradas nos pulmões, nos linfonodos traqueobronquiais e mediastínicos, no fígado, no pâncreas e nos rins. Alterações neoplásicas multicêntricas de tecido quimiorreceptor (corpos aórtico e carotídeo) são frequentes nas raças braquicefálicas de cães.

As características microscópicas dos neoplasmas de quimiorreceptores (quimiodectomas) são muito similares, sejam eles derivados do corpo aórtico ou do corpo carotídeo. O neoplasma é dividido em lóbulos por trabéculas ramificadas proeminentes de tecido conjuntivo originário da cápsula fibrosa. A seguir, são subdivididos em ninhos menores por septos finos de colágeno, fibras de reticulina e pequenos capilares. As células neoplásicas são usualmente alinhadas ao longo e ao redor de pequenos capilares, são separadas umas das outras, têm formato entre redondo e poliédrico, são agrupadas densamente e possuem um citoplasma eosinofílico claro, finamente granular e muitas vezes vacuolizado.

Ainda que a causa dos neoplasmas dos corpos aórtico e carotídeo não seja

conhecida, uma predisposição genética, agravada pela hipoxia crônica, pode responder pelo risco maior de ocorrência em certas raças braquicefálicas como o Boxer e o Boston terrier. Os corpos carotídeos de diversas espécies de mamíferos, entre os quais os cães, desenvolvem focos de hiperplasia quando os animais são submetidos à hipoxia crônica de alta altitude. Os seres humanos que vivem em alta altitude desenvolvem quimiodectomas com uma frequência 10 vezes maior do que aqueles que moram ao nível do mar.

Neoplasmas da Base do Coração Derivados de Tecido Ectópico da Glândula Tireoide

Adenomas e carcinomas derivados de tecido ectópico da glândula tireoide representam aproximadamente de 5% a 10% dos neoplasmas da base do coração dos cães. Com frequência, eles comprimem e invadem o mediastino cranial perto da base do coração (Fig. 12-56). Os neoplasmas de glândula tireoide ectópica apresentam um padrão celular compacto (sólido) difícil de distinguir histologicamente daquele dos neoplasmas do corpo aórtico. As células de neoplasmas de glândula tireoide ectópica são geralmente menores do que as células dos neoplasmas do corpo aórtico e possuem núcleos mais hipercromáticos e um citoplasma mais eosinofílico. Os neoplasmas tireoidianos de células foliculares nem sempre são subdivididos em pequenos aglomerados por faixas finas de tecido conjuntivo. As células gigantes são raras nos neoplasmas de glândula tireoide ectópica e o estroma não ocupa muito espaço. Usualmente, estruturas foliculares primitivas ou folículos contendo coloide podem ser evidenciados nos neoplasmas de glândula tireoide ectópica, mas não nos neoplasmas do corpo aórtico.

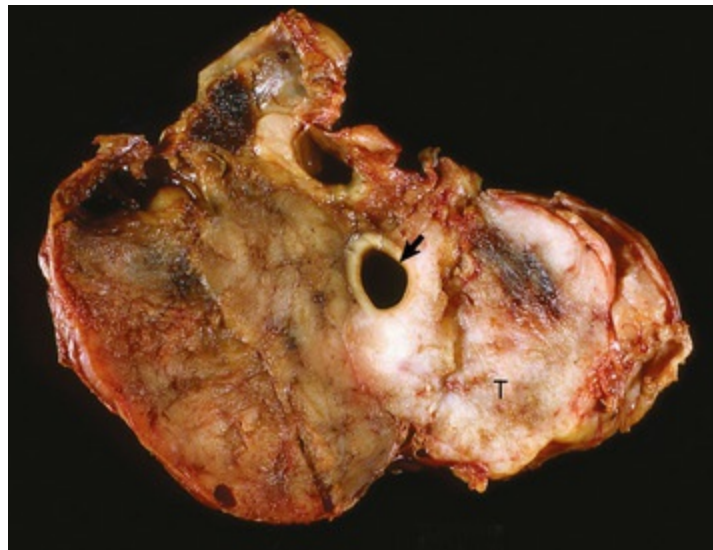



Fig. 12-56 Carcinoma, tecido tireoidiano ectópico, mediastino cranial, corte transversal, cão. Tecido neoplásico *(T)* envolve a traqueia *(seta)* e outras estruturas do mediastino cranial.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Obesidade

A obesidade, definida como o acúmulo de quantidades excessivas do tecido adiposo no corpo, é um problema crescente que afeta aproximadamente 35% dos cães e gatos. A principal causa é um balanço positivo de energia, mas há vários fatores de contribuição, incluindo a predisposição de raças, idade avançada, sexo, estado gonadal, dieta e estilo de vida. Além disso, existe uma sequência causal não definida entre obesidade e endocrinopatias diversas, incluindo hiperadrenocorticismo, hipotireoidismo e diabetes melito.

Tecido adiposo é composto por adipócitos brancos uniloculares e adipócitos marrons multiloculares; ambos armazenam energia na forma de lipídios, enquanto os adipócitos marrons também são responsáveis pela termogênese. Pré-adipócitos e células-tronco pluripotentes são responsáveis pela expansão do tecido adiposo na obesidade. O tecido adiposo também é reconhecido como um órgão endócrino que sintetiza e secreta adipocinas como leptina e adiponectina. Na verdade, manter o equilíbrio entre essas adipocinas opostas é essencial para a prevenção da obesidade. A leptina é crítica para a supressão do apetite e gasto energético via termogênese, mas também é pró-inflamatória. Obesidade segue com a deficiência do receptor da leptina ou leptina, bem como com a diminuição da resposta final de órgãos à leptina no hipotálamo. Curiosamente, a raça, a terapia com glicocorticoide, e esterilização têm demonstrado impacto nas concentrações de leptina em cães e/ou gatos. Adiponectina é essencial para a captação de glicose aumentada e metabolismo e, em contraste com a leptina, é anti-inflamatória. Diminuições dos níveis de adiponectina circulante têm sido relatados em cães e gatos obesos; no entanto, proporções alteradas de adiponectina de alto e baixo peso molecular não foram examinadas com o foram em seres humanos. O número e a atividade de monócitos e macrófagos aumentam com a expansão do tecido adiposo, e também são fundamentais para o desenvolvimento da obesidade. Juntamente com os adipócitos brancos, eles produzem pró-coagulante, reagente de fase aguda e citosinas pró-inflamatórias, em particular TNF-α e IL-6.

Distúrbios em equinos

Adenomas da *pars intermedia*

Ver a seção Distúrbios da Adeno-hipófise, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão a respeito de hiperpituitarismo e neoplasmas da adeno-hipófise.

Tireoidite linfocítica (imunomediada)

Ver a seção Distúrbios da Glândula Tireoide, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre o hipotireoidismo.

Hiperparatireoidismo nutricional

Ver a seção Distúrbios da Glândula Paratireoide, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre o hiperparatireoidismo.

Pinealite

A pinealite que acompanha a uveíte está bem estabelecida em modelos animais de uveorretinite autoimune experimental após imunização com antígenos retinianos. Como a glândula pineal é raramente, senão nunca, examinada histologicamente em casos de uveíte ativa em seres humanos com uveíte autoimune, não existem evidências diretas de patologia concorrente da pineal, mas suspeita-se da sua ocorrência. Existem, no entanto, relatos de pinealite linfocítica e eosinofílica em cavalos com uveíte recorrente.

Distúrbios de ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

Aplasia e gestação prolongada

O funcionamento subnormal do sistema endócrino fetal, observado principalmente em ruminantes, pode interromper o desenvolvimento fetal normal e resultar em gestação prolongada. Nos gados Guernsey e Jersey, uma falha geneticamente determinada do desenvolvimento (aplasia) da adeno-hipófise foi descrita, mas a neuro-hipófise desenvolve-se normalmente. Essa aplasia resulta na secreção deficiente dos hormônios tróficos da hipófise fetal durante o último trimestre e na hipoplasia dos órgãos-alvo endócrinos, precisamente o córtex adrenal, as gônadas e

as células foliculares da glândula tireoide. O desenvolvimento fetal é normal até aproximadamente o sétimo mês de gestação, quando então o crescimento fetal cessa, independentemente do tempo em que o feto viável é retido no útero.

O prolongamento da gestação ocorre em ovelhas que ingerem a planta *Veratrum californicum* entre 12 e 14 dias de gestação. *Veratrum californicum* contém alcaloides potentes que inibem o desenvolvimento do tubo neural, resultando em ciclopia e malformações extensas do SNC e do hipotálamo nos cordeiros. Arrinencefalia e ausência de desenvolvimento dos ossos nasais acompanham a formação de uma estrutura similar a uma probóscide. Apesar de a adeno-hipófise estar presente em alguns casos, ela é incapaz de secretar quantidades normais dos hormônios tróficos (ACTH) porque lhe falta o controle fino necessário proveniente dos hormônios liberadores hipotalâmicos. A prenhez é mantida até que uma cesariana seja realizada ou que o cordeiro morra no útero. Mesmo que o cordeiro retido no útero continue crescendo durante o período normal de gestação, os órgãos-alvo endócrinos do feto apresentam-se hipoplásicos e o córtex adrenal não se diferencia completamente nas três zonas distintas que secretam os hormônios corticosteroides.

Os conceitos a seguir emergiram do estudo de gestação prolongada em gado e ovelhas:

1. Hormônios fetais são necessários para o crescimento final e desenvolvimento do feto em alguns animais.
2. O parto normal a termo nessas espécies precisam de um eixo hipotalâmico-pituitário-adrenocortical fetal intacto trabalhando juntamente com os trofoblastos da placenta.

Ainda que a presença ou a ausência de tecido adeno-hipofisiário funcional seja determinante para o crescimento do feto no útero, a patogênese da gestação prolongada é similar nesses dois exemplos. O desenvolvimento subnormal do córtex adrenal fetal em bezerros e cordeiros resulta em secreção inadequada de cortisol e falha na indução, na placenta, de 17α-hidroxilase, que converte moléculas precursoras como a progesterona em estrógeno. Assim, a progesterona circulante materna mantém-se em níveis iguais às concentrações do meio da gestação, e o aumento notável dos estrógenos, que ocorre normalmente a termo e desencadeia o parto, não existe. O pico de estrógeno, quando ocorre, estimula a síntese de prostaglandina no útero; isso resulta em contrações do músculo liso e alterações bioquímicas do colágeno ao longo do canal do parto, o que, em condições normais, permite o nascimento do feto.

Bócio disormonogênico congênito

Ver a seção Distúrbios da Glândula Tireoide, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre o hipotireoidismo.

Neoplasmas das células C (ultimobranquial) da tireoide

Ver a seção Distúrbios da Glândula Tireoide, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre o os neoplasmas epiteliais da glândula tireoide.

Hipocalcemia puerperal

Ver a seção Distúrbios da Glândula Paratireoide, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre o hiperparatireoidismo.

Distúrbios em caninos

Cistos hipofisários e nanismo hipofisário

O nanismo hipofisário dos cães é geralmente causado pela incapacidade do ectoderma orofaríngeo da bolsa de Rathke de diferenciar-se em células secretoras de hormônios tróficos da parte distal. Isso tem como resultado o crescimento progressivo de um cisto multiloculado e a ausência de adeno-hipófise (Fig. 12-57). Outros cistos com origem no ducto craniofaríngeo ou na hipófise faríngea podem também alcançar um tamanho suficiente para induzir sinais clínicos.

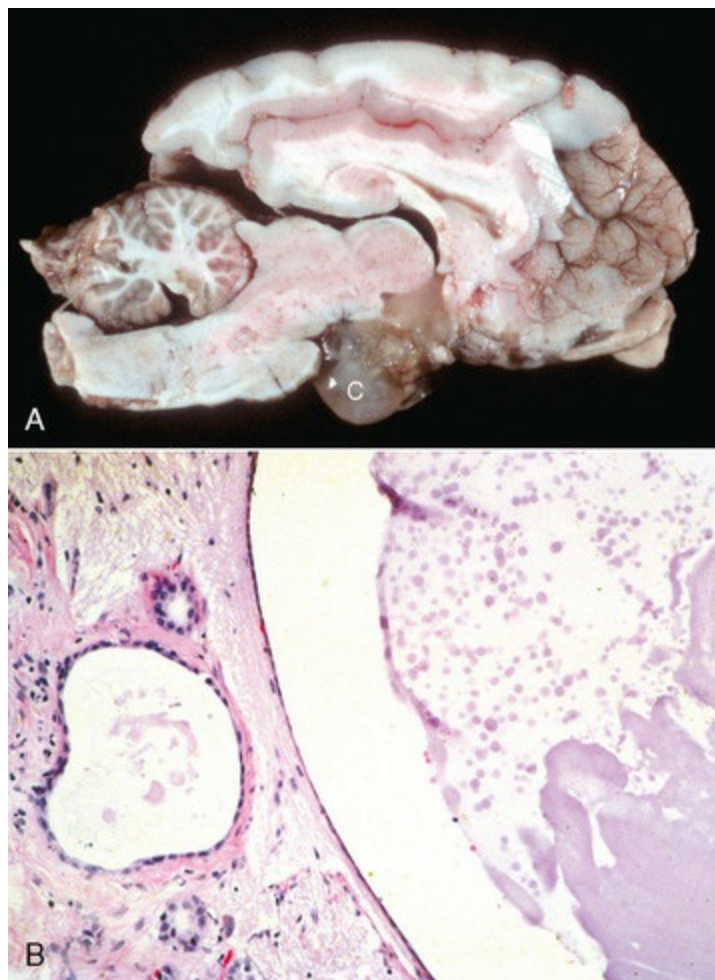



Fig. 12-57 Bolsa de Rathke cística, cérebro, corte sagital, cão.

A, Um cisto *(C)* grande multiloculado pode ser observado no aspecto ventral deste cérebro, no local onde deveria, normalmente, encontrar-se a adeno-hipófise. **B,** Alta magnificação: o cisto é mostrado na metade direita da figura; a metade esquerda mostra uma adeno-hipófise pobremente organizada e diferenciada. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

O pan-hipopituitarismo juvenil é mais frequente no Pastor alemão, mas já foi descrito no Spitz, no Pinscher miniatura e nos cães da raça Karelian bear. O filhote anão parece normal do nascimento até os 2 meses de idade. Depois, o crescimento mais lento, a retenção da pelagem de filhote e a ausência de pelagem de cobertura tornam-se pouco a pouco evidentes (Fig. 12-58). Uma alopecia bilateral simétrica desenvolve-se gradualmente e progride muitas vezes até a alopecia completa, com exceção da cabeça e de tufos de pelos nas patas. Há uma hiperpigmentação progressiva da pele até que esta fique de cor marrom-escura uniforme na maior parte do corpo. O tamanho dos cães Pastores alemães adultos com pan-hipopituitarismo varia de 2 kg, quando a falha na formação da adeno-hipófise é completa, até aproximadamente a metade do tamanho normal, se ela for parcial.

Fig. 12-58 Pan-hipopituitarismo (“nanismo hipofisário”), Pastor alemão de 5 meses de idade e filhote da mesma ninhada.

O filhote não afetado pesa 27,3 kg, enquanto o filhote anão só pesa 4 kg. O anão hipofisário manteve sua pelagem de filhote.

(De Alexander JE: Can Vet J 3:83, 1962.)

O mecanismo de herança é simples: autossômico recessivo. A atividade da somatomedina, também conhecida como *fator de crescimento similar à insulina* (um peptídeo promotor de crescimento da cartilagem não espécie-específico, cuja produção no fígado e atividade plasmática são controladas pela somatotropina), é baixa nos cães anãos. Atividade intermediária da somatomedina é encontrada em ancestrais fenotipicamente normais, suspeitos de serem portadores heterozigotos. A dosagem da somatomedina constitui uma medida indireta útil da atividade do hormônio de crescimento circulante em cães com suspeita de nanismo hipofisário quando não há ensaios para dosagem do hormônio de crescimento canino disponíveis.

Craniofaringioma

Ver a seção Distúrbios da Adeno-hipófise, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão a respeito de hipopituitarismo e neoplasmas da adeno-hipófise.

Adenomas da *pars intermedia*

Ver a seção Distúrbios da Adeno-hipófise, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão a respeito de hiperpituitarismo e neoplasmas da adeno-hipófise.

Adenomas secretores de ACTH (corticotrofos)

Ver a seção Distúrbios da Adeno-hipófise, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão a respeito de hiperpituitarismo e neoplasmas da adeno-hipófise.

Apoplexia pituitária

A apoplexia pituitária é um infarto ou hemorragia aguda dentro de um neoplasma pituitário ou glândula pituitária não neoplásica. Foi relatada em cinco cães na faixa etária de 4-12 anos, sem predisposição racial. Os adenomas corticotrofos da parte distal estão presentes em 4/5 cães. Embora a patogênese exata da hemorragia e necrose, especialmente nas glândulas não neoplásticas, ainda precise ser elucidada, hipoteticamente elas são secundárias às alterações no fornecimento de sangue.

Atrofia adrenocortical idiopática

A atrofia idiopática bilateral do córtex adrenal é uma condição que em cães adultos jovens causa hipoadrenocorticismo. O córtex adrenal é reduzido a um décimo ou menos de sua espessura devido a uma redução nítida de todas as camadas do córtex. Ele consiste principalmente na cápsula adrenal (Fig. 12-59). A medula adrenal torna-se então relativamente mais evidente, e juntamente com a cápsula forma o essencial da glândula adrenal restante. A patogênese precisa da atrofia adrenocortical idiopática é desconhecida, mas essa lesão é provavelmente de origem imunológica. No início da doença, numerosos focos de linfócitos e plasmócitos são espalhados entre os sinusoides adrenais e as células corticais adrenais. A cápsula é espessada por condensação a partir do colapso do córtex adrenal e da proliferação fibroblástica. Não foram observadas lesões da hipófise em cães com atrofia adrenocortical idiopática envolvendo as três zonas do córtex adrenal, incluindo a zona glomerulosa, que não está sob controle de ACTH. Em comparação, a atrofia do córtex adrenal causada por uma lesão destrutiva da hipófise, que reduz a secreção de ACTH, é caracterizada por uma severa atrofia somente das duas zonas corticais internas (zona fasciculada e zona reticulada). A zona glomerulosa continua intacta (Fig. 12-16) e esses animais não apresentam alterações eletrolíticas porque a secreção de aldosterona se mantém dentro de limites normais.

Fig. 12-59 Atrofia do córtex adrenal, tronco cerebral e hipófise, glândulas adrenais esquerda e

direita, cão.

Observe a atrofia bilateral marcante nos córtex das glandulas adrenais *(setas)*. A atrofia das três camadas corticais é característica do hipoadrenocorticismo. A hipófise *(ponta de seta)* era normal macroscopicamente, mas havia evidência microscópica de hiperplasia corticotrófica.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Hipotireoidismo

Ver a seção Distúrbios da Glândula Tireoide, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre o hipotireoidismo.

Hiperparatireoidismo renal

Ver a seção Distúrbios da Glândula Paratireoide, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre o hiperparatireoidismo.

Adenocarcinoma de glândula apócrina

A síndrome de HHM está bem caracterizada em cães idosos, principalmente fêmeas com adenocarcinomas derivados de glândulas apócrinas do saco anal. Embora uma série de casos de gatos no Reino Unido com adenocarcinoma de glândulas apócrinas tenha sido publicada recentemente, o cálcio sérico foi medido apenas em 5/64 gatos, com 1/5 com uma elevação marginal e sem sinais clínicos atribuídos à hipercalcemia. Cães apresentam uma hipercalcemia persistente (em média 16,2 mg/dL) e muitas vezes uma hiperfosfatemia branda, que regridem após a remoção cirúrgica do neoplasma. A hipercalcemia persiste após a retirada das glândulas paratireoides, sugerindo que o fator humoral produzido pelas células neoplásicas não estimula a secreção de PTH. Observaram-se altas concentrações circulantes de PTHrP em cães com hipercalcemia associada a adenocarcinomas de glândulas apócrinas do saco anal. Os neoplasmas eram malignos; em sua maioria possuíam metástases nos linfonodos regionais da aorta lombar por ocasião da primeira consulta. Os sinais clínicos incluem fraqueza muscular generalizada, anorexia, vômitos, bradicardia, depressão, poliúria e polidipsia. Esses sinais são essencialmente consequências da hipercalcemia severa.

Os adenocarcinomas das glândulas apócrinas apresentam-se como massas firmes geralmente unilaterais, ventrolaterais ao ânus e próximas ao saco anal, mas não presas à pele que os envolve (Fig. 12-60). Os neoplasmas surgem na parede do saco anal e projetam-se como massas de tamanho variado no lúmen (Fig. 12-61).

Fig. 12-60 Adenocarcinoma, glândulas apócrinas do saco anal direito, ânus, cão.

A região perianal direita é distendida por um pequeno adenocarcinoma *(seta)* que comprimiu o lado direito do ânus. Ele também se projeta na forma de dois nódulos *(ponta de seta)* na margem dorsolateral do ânus. *T,* Rabo; *A,* ânus.

(Cortesia de Dr. C. Capen, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Fig. 12-61 Adenocarcinoma, glândulas apócrinas, saco anal, plano dorsal, espécime fixado por formalina, cão.

Um nódulo de 1 cm de diâmetro *(setas)* derivado das glândulas apócrinas da parede do saco anal direito (glândulas do seio perianal) forma uma protuberância no lúmen do saco anal direito. Os sacos anais *(A)* encontram-se nos dois lados do reto *(R)*.

(De Meuten DJ, Cooper BJ, Capen CC, et al: Vet Pathol 18:454-471, 1981.)

Histologicamente, os adenocarcinomas da glândula apócrina são diferentes dos tumores mais comuns da glândula perianal (circum-anal) que surgem em glândulas

hepatoides. Do ponto de vista histológico, a maioria dos neoplasmas contém áreas glandulares e áreas sólidas. As células neoplásicas formam ácinos e tufos papilares que se projetam nos lumens acinares (Fig. 12-62; consulte a Figura Web 12-14, no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). O padrão sólido caracteriza-se por camadas, microlóbulos e pacotes separados por um estroma fibrovascular fino. Pseudorrosetas aparecem com frequência nas áreas sólidas adjacentes a pequenos vasos sanguíneos.

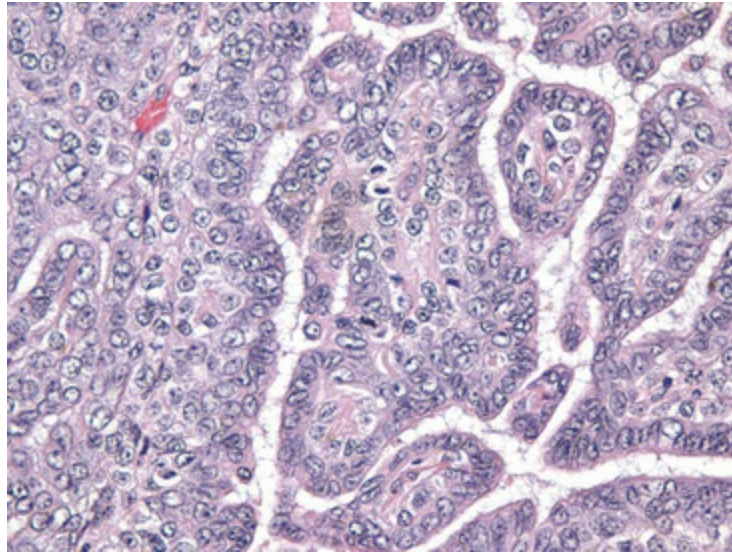



Fig. 12-62 Adenocarcinoma, glândulas apócrinas do saco anal direito, ânus, cão. Células neoplásicas formam glândulas pobremente organizadas com projeções papilares. Há uma variação moderada no tamanho e na forma celular e nuclear, bem como várias mitoses, todos característicos de anaplasia. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Diabetes melito

Ver a seção Distúrbio das Células das Ilhotas Pancreáticas, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre a hipofunção das células das ilhotas pancreáticas.

Distúrbios em felinos

Adenoma adrenocorticotrófico secretor de hormônio (corticotrofo)

Ver a seção Distúrbios da Adeno-hipófise para uma discussão a respeito de hiperpitutarismo e neoplasmas da adeno-hipófise.

Hiperaldosteronismo

Ver a seção Distúrbios do Córtex Adrenal, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre o hiperaldosteronismo.

Hipotireoidismo

Ver a seção Distúrbios da Glândula Tireoide, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre o hipotireoidismo.

Hipertireoidismo

Ver a seção Distúrbios da Glândula Tireoide, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre o hipertireoidismo.

Diabetes melito

Ver a seção Distúrbios das Células das Ilhotas Pancreáticas, Distúrbios em Animais Domésticos, para uma discussão sobre a hipofunção das células das ilhotas pancreáticas.

Leituras sugeridas

As sugestões de leitura estão no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

* *In memoriam* do Dr. Charles C. Capen, Department of Veterinary Biosciences, The Ohio State University, que fez contribuições para este capítulo na quarta edição.

* **Nota da Revisão Científica:** Abscessos da hipófise são alterações comuns em bovinos adultos que utilizam argolas, mas também podem ser vistos em animais jovens (entre 3 e 12 meses) associados ao uso de tabuletas de desmame interrompido. Os casos são esporádicos e quando ocorre em forma de surtos a morbidade é baixa e a letalidade é alta. O quadro clínico é variável e envolve disfunção dos nervos cranianos. Macroscopicamente, são encontrados abscessos próximos à hipófise. A hipófise pode estar preservada e os abscessos, localizados lateralmente.

Capítulo 13

Medula Óssea, Células Sanguíneas e Sistema Linfático*

Michael M. Fry†, M. Donald McGavin‡,

Medula óssea e células sanguíneas

Estrutura e função

Em adultos, a medula óssea é o local primário de produção de células sanguíneas, ou *hematopoiese,* que é um termo derivado da palavra *haima* (sangue, em grego) e *poiein* (fazer, em grego). A hematopoiese pode também ocorrer em outra parte do organismo (hematopoiese extramedular), mais comumente no baço. Hematopoiese também é conhecida como *hemopoiese*.

A hematopoiese é inicialmente vista em ilhas de sangue no saco vitelínico embrionário. Durante a gestação, o principal local de hematopoiese muda do saco vitelínico para o fígado e o baço e, finalmente, para a medula óssea. A composição da medula muda com a idade. O padrão geral é que o tecido hematopoiético (medula vermelha) involua e seja substituído por um tecido não hematopoiético, basicamente gorduroso (medula amarela). Assim, os recém-nascidos e os animais muito jovens apresentam a medula óssea constituída principalmente de tecido hematopoieticamente ativo com relativamente pouca gordura, ao passo que a medula óssea consiste em grande quantidade de gordura em indivíduos idosos. Em adultos, a hematopoiese ocorre, principalmente em ossos da pelve, no esterno, nas costelas, nas vértebras e nas extremidades proximais dos úmeros e dos fêmures. Até mesmo dentro dessas áreas de hematopoiese ativa, a gordura pode constituir uma proporção significativa do volume medular.

A cavidade medular é entrecruzada por seios venosos constituídos de uma camada luminal de células endoteliais especializadas e de uma camada abluminal de fibroblastos especializados conhecidos como *células reticulares adventícias* (Figs. 13-1 e 13-2). A hematopoiese acontece entre esses seios venosos, nos chamados espaços hematopoiéticos. As células endoteliais sinusoidais funcionam como barreira e regulam o tráfego de compostos químicos e partículas entre os espaços intravascular

e extravascular. As células reticulares estendem os processos citoplasmáticos para dentro dos espaços hematopoiéticos, formando um arcabouço que suporta as células hematopoiéticas. Osteoblastos, osteoclastos, e células achatadas e alongadas revestem o endósteo. Células estromais, presumivelmente de origem fibroblástica, fornecem um suporte estrutural e produzem componentes da matriz extracelular, como proteoglicanos, glicosaminoglicanos, colágeno, fibronectina e outros. Adipócitos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos também são componentes do microambiente hematopoiético.

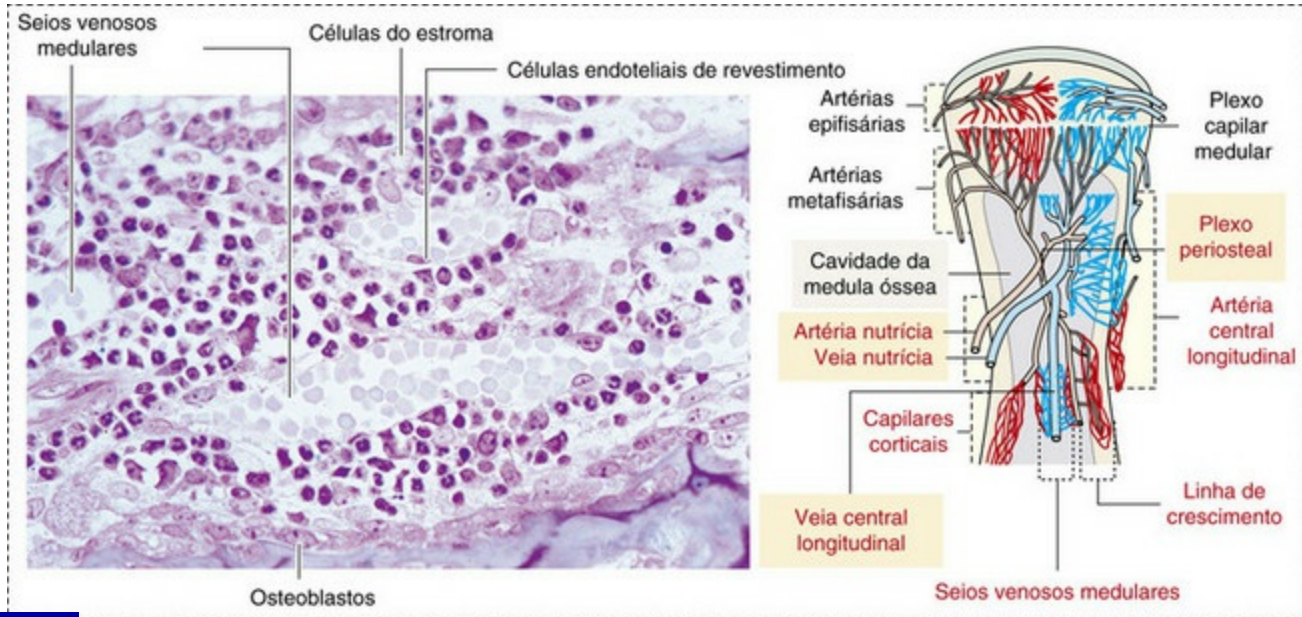



Fig. 13-1 Medula óssea: estrutura e vascularização.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed. 28, St Louis, 2007, Mosby.)

Fig. 13-2 Medula óssea: estrutura.

(Adaptada de Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed. 28, St Louis, 2007, Mosby.)

Células hematopoiéticas, células de suporte do tecido conjuntivo, componentes da matriz extracelular e fatores solúveis formam o microambiente hematopoiético da medula óssea. Há uma complexa interação funcional entre esses componentes. O comportamento das células hematopoiéticas é influenciado por interações diretas célula-célula e célula-matriz e por mediadores solúveis, como citocinas e hormônios, que interagem com as células e com proteínas da matriz. As células são alocadas em nichos específicos dentro do microambiente hematopoiético por moléculas de adesão, como integrinas, imunoglobulinas (Igs), lectinas e outros receptores, que reconhecem

os ligantes sobre outras células ou sobre os componentes da matriz. As células também expressam receptores para moléculas solúveis, como as quimiocinas (citocinas quimioatrativas) e hormônios, que influenciam no tráfego e no metabolismo das células.

Os conceitos básicos descritos a seguir fornecem os fundamentos necessários para o entendimento dos mecanismos de agressão e as lesões apresentadas mais adiante neste capítulo.

- O tecido hematopoiético é altamente proliferativo. Bilhões de células por quilograma de peso corporal são produzidos a cada dia.
- As células-tronco hematopoiéticas pluripotentes são uma população autorrenovável que dá origem às células comprometidas com linhas de diferenciação e são ancestrais comuns de todas as células sanguíneas. O processo de diferenciação hematopoiética pode ser observado na Figura 13-3.
- As células hematopoiéticas sofrem divisões sequenciais à medida que se desenvolvem, de modo que há números progressivamente maiores de células à medida que elas se tornam maduras. As células também continuam a amadurecer após pararem de se dividir. Conceitualmente, é útil considerar as células da medula óssea como pertencentes aos compartimentos mitótico e pós-mitótico. Exemplos do desenvolvimento das células hematopoiéticas podem ser observados na Figura 13-4.
- As células maduras liberadas na circulação sanguínea têm diferentes períodos de vida, variando entre horas (neutrófilos), dias (plaquetas), meses (eritrócitos) e anos (alguns linfócitos).
- O sistema hematopoiético está sob controle local e sistêmico bem elaborado, e responde imediata e previsivelmente a vários estímulos.
- A produção e o *turnover* das células sanguíneas são equilibrados, de modo que os números são mantidos dentro de variações normais (homeostase) em indivíduos saudáveis.
- Normalmente, a medula óssea libera apenas células maduras (e números muito baixos de células que são quase totalmente maduras) na circulação. Em resposta a certos estímulos fisiológicos ou patológicos, no entanto, a medula óssea libera células imaturas que estão mais atrasadas na linha de produção.

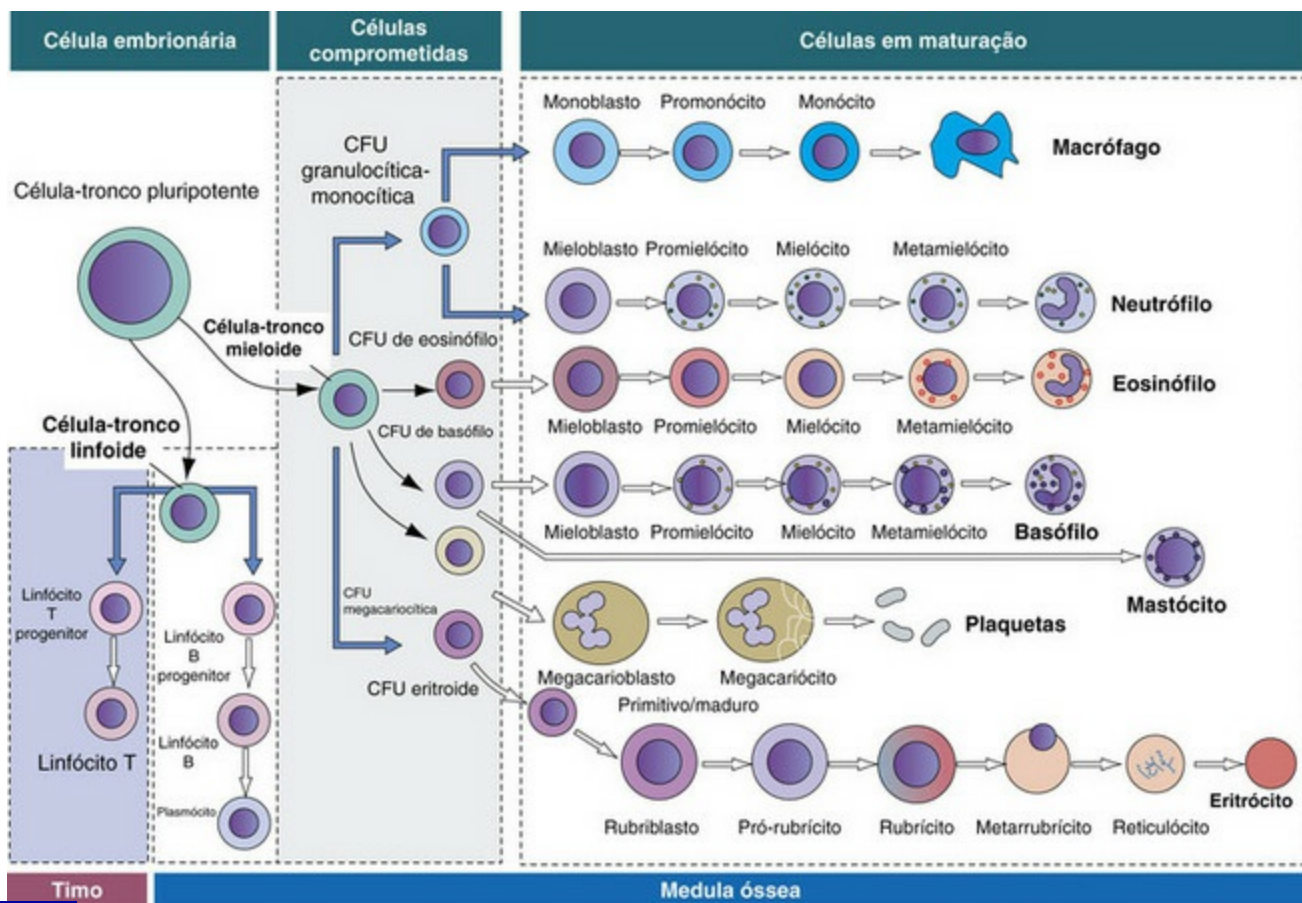



Fig. 13-3 Ilustração esquemática da hierarquia hematopoiética na medula óssea.

A medula óssea consiste em (1) células-tronco pluripotentes capazes de autorrenovação, (2) células progenitoras comprometidas (células progenitoras mieloides e linfoides) e (3) células em maturação. As células em maturação originam-se das células denominadas unidades formadoras de colônia (CFUs). A célula-tronco mieloide origina as CFUs responsáveis pela regeneração dos eritrócitos (CFUs eritroides), das plaquetas (CFUs megacariocíticas), dos basófilos (CFUs de basófilos) e dos eosinófilos (CFUs de eosinófilos). Monócitos e neutrófilos são derivados de um progenitor celular comum comprometido (CFU granulocítica-monocítica). A célula progenitora linfoide gera a progênie de linfócito B para a medula óssea e de linfócito T para o timo.

(Adaptada de Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, St Louis, 2002, Mosby.)

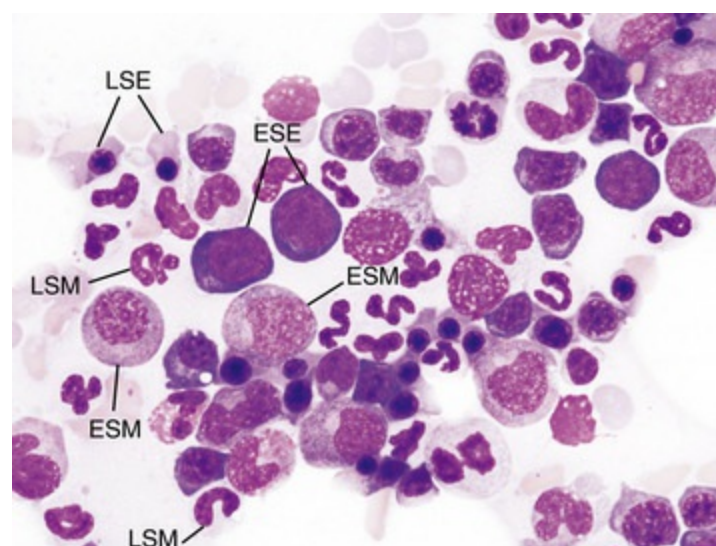



Fig. 13-4 Hematopoiese normal, aspirado de medula óssea de cão. Coloração de Wright. *ESE*, estágio eritroide precoce; *ESM*, estágio mieloide precoce; *LSE*, estágio eritroide avançado; *LSM*, estágio mieloide avançado.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Regulação da hematopoiese

O controle da hematopoiese é complexo, apresentando muitas redundâncias, mecanismos de *feedback* e vias que tangenciam outros processos fisiológicos e patológicos. Muitas citocinas influenciam células de diferentes linhagens e estágios de diferenciação. O objetivo desta seção não é explicar as vias regulatórias em detalhes; mas, em vez disso, fornecer ampla visão geral e, assim, uma base para o entendimento dos mecanismos das doenças que envolvem o sistema hematopoiético.

Eritropoiese

Eritropoiese — de *erythros* (vermelho, em grego) — se refere à produção de glóbulos vermelhos do sangue, ou eritrócitos, cuja principal função é a troca gasosa (oxigênio [O_2] e dióxido de carbono [CO_2]). O regulador dominante da eritropoiese é uma glicoproteína, convenientemente denominada eritropoetina (Epo). A Epo atua sobre as células progenitoras eritroides nos estágios mais iniciais juntamente com outras citocinas, incluindo interleucinas (IL-3, IL-4 e IL-9), fator estimulante de colônia granulocítica-monocítica (GM-CSF) e fator de crescimento semelhante à insulina. A Epo é sintetizada principalmente nos rins e exerce seus efeitos promovendo a proliferação e inibindo a apoptose dos precursores eritroides em desenvolvimento que expressam receptores para Epo. A hipóxia é o estímulo para aumentar a produção de Epo. Devido ao fato de os eritrócitos sintetizarem hemoglobina, da qual o ferro é um componente essencial, a eritropoiese necessita de disponibilidade adequada de ferro. Existem sistemas fisiológicos para conservar e reciclar o ferro, como será discutido adiante.

O precursor eritroide em estágio mais precoce identificável por meio de microscopia de luz é o rubriblasto, que sofre divisões no processo de maturação para produzir uma progênie de 8-32 células. Os precursores eritroides no estágio tardio, conhecidos como *metarrubrícitos*, expulsam seus núcleos e tornam-se *reticulócitos*, que são células no estágio de maturação imediatamente anterior ao eritrócito maduro. Os reticulócitos iniciam sua maturação na medula óssea e a terminam na circulação sanguínea periférica e no baço (os equinos são uma exceção, pois não liberam reticulócitos na circulação, mesmo em situações de demanda aumentada). O tempo de transformação de rubriblasto até eritrócito maduro é de aproximadamente 1

semana. Diferentemente dos eritrócitos maduros, que não possuem organelas, os reticulócitos ainda mantêm ribossomos e mitocôndrias, principalmente para dar suporte à finalização da síntese da hemoglobina. Essas organelas remanescentes conferem um tom aproximadamente azul-púrpura aos reticulócitos (policromasia) observados em esfregaços sanguíneos corados pelas técnicas de rotina e, quando corados com corante como o novo azul de metileno, precipitam agregados azul-escuros e irregulares (Fig. 13-5). Os gatos também têm uma forma mais imatura de reticulócito na circulação, o reticulócito pontilhado, que apresenta um padrão de coloração mais fino quando corado com o novo azul de metileno, mas não aparece azul-púrpura (policromatofílico) quando se realizam colorações de rotina em esfregaços sanguíneos (seção Anemia).

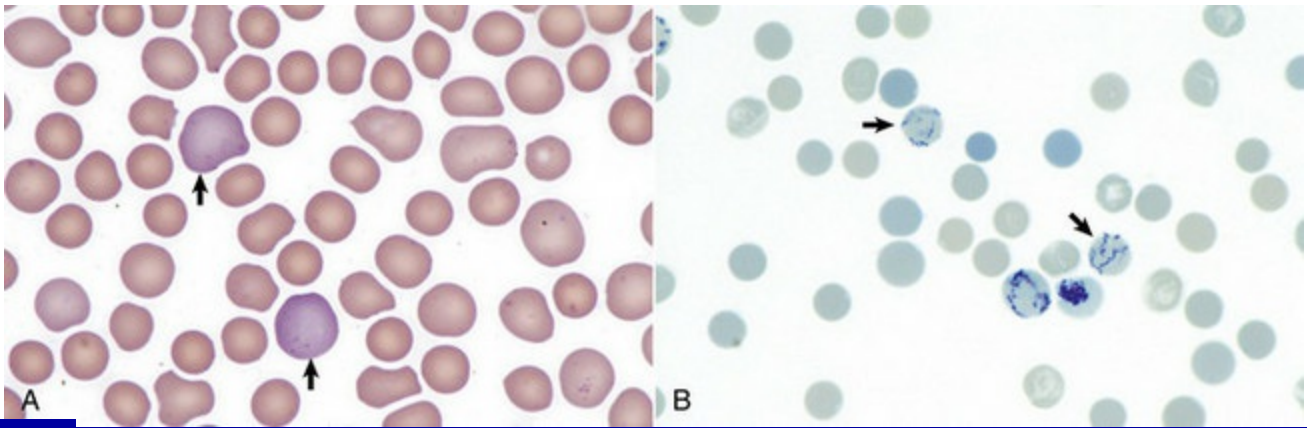



Fig. 13-5 Reticulocitose, esfregaços sanguíneos de cão.

A, Reticulócitos (*setas*) aparecem policromatofílicos em esfregaços corados pelas colorações de rotina. Coloração de Wright. **B**, Reticulócitos. Precipitação de RNA na forma de agregados é corada de azul (*setas*) pelo novo azul de metileno.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Os eritrócitos maduros circulam por longo tempo quando comparados com outras células sanguíneas. A média de vida dos eritrócitos varia entre as espécies: aproximadamente 150 dias em equinos e bovinos, 100 dias em cães e 70 dias em gatos. Eritrócitos, portanto, têm de ser células altamente resilientes, capazes de suportar contínuas tensões mecânicas e bioquímicas. Na maioria dos mamíferos, os eritrócitos têm forma de disco bicôncavo, algumas vezes denominado *discócito*. Espécies nas quais o discócito não ocorre incluem caprinos (eritrócitos irregulares e achatados), camelídeos (eritrócitos ovais) e alguns cervídeos (eritrócitos em forma de foice). Algumas raças de cães (Akita e Shiba) possuem eritrócitos menores do que outras; os eritrócitos nessas raças também apresentam alta concentração de potássio, diferentemente dos eritrócitos de outros cães.

Uma das propriedades-chave dos eritrócitos é sua deformabilidade; essas células

alteram sua forma enquanto se movem pela microvasculatura. Essa deformabilidade decorre da interação entre a membrana plasmática, o citoesqueleto e o conteúdo intracelular. Os eritrócitos maduros de mamíferos não apresentam núcleo e organelas, sendo incapazes de realizar transcrição, tradução e metabolismo oxidativo. Entretanto, os eritrócitos requerem energia para a realização de várias funções, incluindo a manutenção da forma e deformabilidade, o transporte ativo e a prevenção de danos oxidativos. Essa energia necessária é gerada inteiramente através da glicólise (também conhecida como *via Embden-Meyerhof*). As vias bioquímicas antioxidantes em eritrócitos são discutidas com mais detalhes na seção Mecanismos de Defesa.

A concentração de eritrócitos circulantes tipicamente decresce no período pós-natal e mantém-se abaixo dos níveis observados em animais adultos durante o período de rápido crescimento corporal. A idade na qual o número de eritrócitos começa a aumentar e a idade na qual os níveis observados em animais adultos são alcançados variam entre as espécies. Em cães, os valores adultos são comumente alcançados entre 4-6 meses de idade; em equinos, isso acontece aproximadamente com 1 ano de idade. Na maioria das espécies, os eritrócitos são maiores ao nascimento e seu volume médio diminui à medida que os eritrócitos fetais são substituídos.

Granulopoiese e monocitopoiese (mielopoiese)

Os granulócitos (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e os monócitos têm funções imunológicas essenciais, incluindo fagocitose e atividade microbicida (neutrófilos e macrófagos derivados de monócitos), atividade parasiticida e participação em reações alérgicas (eosinófilos e basófilos), processamento e apresentação de antígenos e produção de citocinas (macrófagos). Mediadores inflamatórios, como ILs e fator de necrose tumoral α (TNF-α), estimulam fibroblastos, macrófagos e células endoteliais a produzirem citocinas, como o fator estimulante de colônia granulocítica (G-CSF) e o GM-CSF, que aumentam a granulopoiese e a monocitopoiese.

As células granulocíticas e monocíticas são, às vezes, chamadas coletivamente de *células mieloides*. (OBSERVAÇÃO: Essa terminologia pode causar confusão porque “mieloide” também tem outros significados. Em sentido mais geral, refere-se à medula óssea. No contexto da hematologia, o termo “mieloide” é algumas vezes utilizado para se referir a qualquer célula hematopoiética de origem não linfoide, uma distinção reiterada na classificação das leucemias, como será discutido mais tarde neste capítulo. Em neuroanatomia, os prefixos “mielo-” ou “miel-” podem se referir à medula espinhal ou mielina.) O precursor granulocítico ou monocítico mais precoce que pode ser identificado pela avaliação de rotina por meio de microscopia

de luz é o mieloblasto, que sofre divisões para produzir uma progênie de 16-32 células. O tempo de transformação de mieloblasto até neutrófilo maduro é de aproximadamente 5 dias. Além disso, uma reserva de neutrófilos completamente maduros é mantida na medula óssea. O tamanho do chamado compartimento de reserva depende da espécie animal (as diferenças entre as espécies e a significância clínica de armazenamento são discutidas com mais detalhes adiante).

A concentração de granulócitos mensurada no sangue depende da velocidade de produção e liberação da medula óssea, e da proporção de células livremente circulantes dentro da vasculatura *versus* aquelas transitoriamente aderidas à superfície endotelial (marginadas) e da velocidade de migração desde a vasculatura até os tecidos. Os neutrófilos normalmente são os tipos predominantes de leucócitos no sangue da maioria das espécies domésticas. Eles permanecem na circulação apenas por um curto período de tempo (menor que 12 horas).

Trombopoiese

Trombopoiese — que tem como origem a palavra *thrombos* (coágulo, em grego) — refere-se à produção de plaquetas, que têm um papel central na hemostasia primária e também participam nos processos de coagulação e inflamação. A trombopoietina (Tpo), sintetizada principalmente no fígado, é o regulador dominante da trombopoiese. Diferentemente da Epo, que é regulada para haver maior produção pela hipóxia, a Tpo é produzida a uma taxa relativamente constante (constitutivamente). Assim, o mecanismo de regulação da produção é diferente. As plaquetas e seus precursores expressam o receptor da Tpo, que se liga à Tpo na circulação. Quando a massa plaquetária é diminuída, menos Tpo está ligada aos receptores plaquetários e a concentração aumentada de Tpo livre no plasma estimula a trombopoiese.

A trombopoiese difere fundamentalmente de outras formas de hematopoiese. As plaquetas (às vezes chamadas de *trombócitos*) são células anucleadas formadas não por divisão maturacional, mas pela eliminação de fragmentos citoplasmáticos ligados à membrana oriundos de células precursoras chamadas *megacariócitos*. (OBSERVAÇÃO: Aves e répteis produzem trombócitos da mesma forma que outras células sanguíneas, e seus trombócitos e eritrócitos são nucleados.) Como o nome sugere, megacariócitos são células muito grandes, muito maiores do que quaisquer outras células hematopoiéticas (Fig. 13-6). Os megacariócitos surgem das células progenitoras e sofrem endomitose para se tornarem poliploides (usualmente 8N-32N). À medida que essas células se tornam maduras, os megacariócitos aumentam de tamanho e seu citoplasma torna-se mais abundante. Eles alteram o seu padrão de coloração (em aspirados corados pelo Wright) de intensamente basofílico para

eosinofílico, e seus núcleos mudam de redondos para altamente lobulados. Os megacariócitos estendem os processos citoplasmáticos para dentro dos lúmens dos sinusoides venosos da medula óssea, onde as plaquetas são eliminadas na circulação. O tempo de vida das plaquetas na circulação é de aproximadamente 6 dias nos cães.

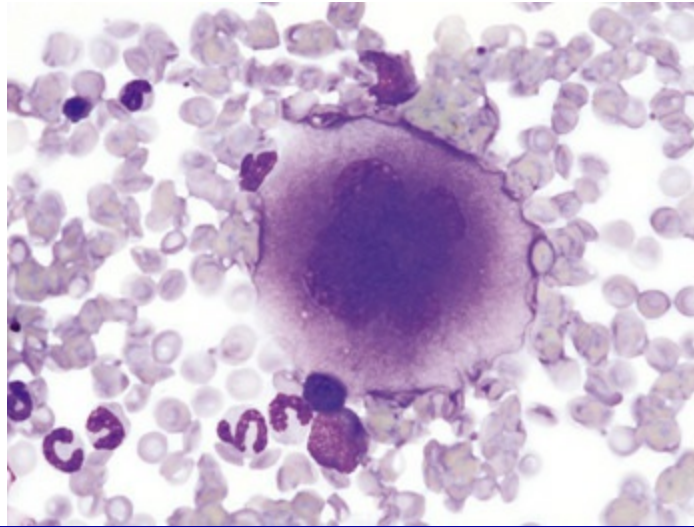



Fig. 13-6 Megacariócito, aspirado de medula óssea de cão.
Observe o grande tamanho da célula, o núcleo lobulado e o citoplasma abundante e granular. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

As plaquetas normalmente circulam em estado quiescente, como discos achatados. A ativação das plaquetas é disparada por agonistas solúveis, como a trombina, ou por agonistas insolúveis, como o colágeno. As plaquetas expressam receptores de superfície para fibrinogênio, fator de von Willebrand (vWF), colágeno e outros ligantes. Outras características-chave das plaquetas incluem uma rede de invaginações da membrana conhecida como *sistema canicular aberto* (não presente nos bovinos), que facilita a expansão da área de superfície e a liberação do conteúdo dos grânulos em resposta à ativação; retículo endoplasmático especializado, conhecido como *sistema tubular denso*, que age como reservatório de cálcio; e os componentes citoesqueléticos envolvidos na mudança de forma, liberação do conteúdo dos grânulos, interações com receptores e retração de coágulo. Quando ativadas, as plaquetas mudam para formas mais esféricas com pseudópodes e participam de diversos processos que ocorrem nos locais onde há dano vascular:

- Aderência ao colágeno subendotelial exposto
- Secreção de conteúdo bioativo de grânulos (incluindo cálcio, adenosina difosfato [ADP], fibrinogênio, vWF, histamina, serotonina e outros)
- Agregação com outras plaquetas

• Ao final, fusão com outras plaquetas para formar um tampão plaquetário

Fosfolipídios (especialmente fosfatidilserina) expressos na superfície das plaquetas ativadas também auxiliam a localizar a coagulação (formação de um coágulo de fibrina insolúvel) em focos de dano vascular.

Linfopoiese

Linfopoiese refere-se à produção de novos linfócitos. Os linfócitos T e os linfócitos B são as principais células efetoras da imunidade mediada por células e da imunidade humoral, respectivamente. A linfopoiese é discutida com mais detalhes no Capítulo 5, mas uma breve introdução geral é fornecida nesta seção. Os linfócitos T originam-se na medula óssea e migram para o timo, onde sofrem os processos de diferenciação, seleção e maturação antes de migrarem para o tecido linfoide periférico como células efetoras. O desenvolvimento dos linfócitos B ocorre em duas fases: primeiro, em uma fase independente de antígeno na medula óssea e nas placas de Peyer no íleo (local de desenvolvimento dos linfócitos B nos ruminantes); e, depois, em uma fase dependente de antígeno nos tecidos linfoides periféricos (como baço, linfonodos e tecido linfoide associado à mucosa [MALT]). O tráfego de linfócitos ocorre sob orientação de quimiocinas (citocinas quimioatrativas). Uma vez que os linfócitos tenham migrado para o tecido linfoide periférico, essas células podem sofrer expansão clonal em resposta a estímulos antigênicos.

Diferentemente de outras células hematopoiéticas, que circulam somente em vasos sanguíneos, os linfócitos transitam tanto nos vasos sanguíneos quanto nos vasos linfáticos, continuamente recirculando entre os dois sistemas. Em muitas espécies, a maior parte dos linfócitos na circulação sanguínea são linfócitos T. Notoriamente, os bovinos têm, em geral, quantidades maiores de linfócitos do que neutrófilos na circulação. No entanto, trabalhos recentes sugerem que vacas holandesas no meio da lactação podem fugir a essa regra, provavelmente por causa de mudanças na genética e na pecuária.

Hemostasia (coagulação e função plaquetária)

A hemostasia — que tem como origem as palavras *haima* (sangue, em grego) e *stasis* (parado, em grego) — refere-se à parada do sangramento. Os principais componentes responsáveis pela hemostasia são as plaquetas, os vasos sanguíneos e o sistema de coagulação. Hemorragias podem surgir caso qualquer um desses componentes esteja alterado. Embora os fatores da coagulação sejam sintetizados principalmente no fígado, são incluídos neste capítulo em razão da sua ligação inseparável com o sistema hematopoiético.

A hemostasia envolve processos coordenados: a formação de um tampão plaquetário no local do dano vascular (hemostasia primária), o desenvolvimento de uma rede insolúvel de fibrina entrecruzada que produz um coágulo estável (hemostasia secundária), e retração e degradação enzimática do coágulo (hemostasia terciária). Os principais componentes desses processos são resumidos no Capítulo 2 e nas Figuras 2-12 a 2.17. Resenha, histórico e sinais clínicos são importantes na avaliação de qualquer paciente com suspeita de tendência a sangramento, porém os testes laboratoriais são necessários para, definitivamente, identificar os defeitos hemostáticos específicos. Os exames de rotina para a avaliação da hemostasia estão resumidos no Apêndice Web 13-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Vasos Sanguíneos

Os vasos sanguíneos apresentam numerosas funções na hemostasia. As células endoteliais produzem e metabolizam muitas moléculas envolvidas na promoção e regulação da hemostasia (Fig. 2-16). Por exemplo, produzem moléculas pró-trombóticas, como vWF e tromboxano A_2; moléculas antitrombóticas, como prostaciclina (PGI_2), trombomodulina e óxido nítrico; e moléculas fibrinolíticas, como o ativador tecidual do plasminogênio. Quando um vaso sanguíneo é danificado, ocorre rápida e transitória vasoconstrição neuromecânica como resposta. O colágeno subjacente ao endotélio danificado fornece um suporte estrutural para a aderência plaquetária e a formação do coágulo, e também age como fundamental ativador bioquímico de plaquetas e da via intrínseca do sistema de coagulação (ver a próxima seção).

Sistema de Coagulação

O processo de estancar a hemorragia de um vaso sanguíneo danificado basicamente depende da formação de um coágulo estável de fibrina. Esse processo depende, por sua vez, de várias proteínas plasmáticas, ou fatores de coagulação, que normalmente circulam em estado inativo como proenzimas. Esses fatores de coagulação, juntamente com outras moléculas, incluindo proteínas não enzimáticas, cálcio e fosfolipídios plaquetários, são conhecidos coletivamente como *sistema de coagulação*. A ativação do sistema de coagulação inicia uma série de reações enzimáticas interligadas, que resulta na produção de trombina. A trombina converte a proteína solúvel do plasma, o fibrinogênio, em fibrina; por sua vez, as moléculas de fibrina são submetidas enzimaticamente a ligações cruzadas para formar um coágulo insolúvel. Para facilitar o entendimento e a interpretação dos resultados dos testes, considera-se o sistema de coagulação, convencionalmente, como constituído por três

vias inter-relacionadas. Essas vias – a intrínseca, a extrínseca e a comum – são resumidas na Figura 2-13.

As vias anticoagulante e fibrinolítica fornecem “verificações e balanços” críticos. Essas vias são iniciadas simultaneamente com a ativação do sistema de coagulação. As vias procoagulantes e anticoagulantes são reguladas em múltiplos níveis e, normalmente, mantêm-se em equilíbrio que evita estados hipercoaguláveis ou hipocoaguláveis. Alguns reguladores-chave da hemostasia estão listados no Quadro Web 13-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult. Os mecanismos contrarregulatórios são críticos para a prevenção de coagulação inapropriada ou excessiva e para a final dissolução do coágulo (fibrinólise) após sua formação. A fibrinólise resulta da ação da plasmina sobre a fibrina (Figs. 2-14, 2-16 e 2-17). O plasminogênio, uma proenzima inativa, é convertido em plasmina por várias moléculas, incluindo o ativador tecidual do plasminogênio, o fator XII e a trombina. Observa-se que algumas dessas moléculas (p. ex., o fator XII e a trombina) apresentam ambos os efeitos pró-coagulante e anticoagulante. Há também reguladores da fibrinólise, incluindo inibidores de plasminogênio e plasmina. A fibrinólise resulta nos produtos de degradação da fibrina (PDFs). O dímero D é um tipo específico de PDF que resulta da degradação da ligação cruzada da fibrina insolúvel. Os produtos fibrinolíticos (PDFs e dímero D) no sangue são frequentemente mensurados para detectar coagulação inadequada e são também de importância clínica, pois podem prejudicar a hemostasia pela inibição da polimerização da fibrina e da função das plaquetas.

Plaquetas

Os princípios básicos da função plaquetária foram descritos na seção anterior, Trombopoiese. As plaquetas normalmente circulam em estado quiescente, como discos achatados. A ativação das plaquetas é disparada por agonistas solúveis, como a trombina, ou por agonistas insolúveis, como o colágeno. As plaquetas expressam receptores de superfície para o fibrinogênio, o vWF, o colágeno e outros ligantes. Outras características-chave das plaquetas incluem uma rede de invaginações da membrana conhecida como *sistema canicular aberto* (não presente nos bovinos), que facilita a expansão da área de superfície e a liberação dos grânulos em resposta à ativação; o retículo endoplasmático especializado, conhecido como *sistema tubular denso*, que age como reservatório de cálcio; e os componentes citoesqueléticos, que medeiam a mudança da forma, a liberação dos grânulos, as interações com receptores e a retração do coágulo. Quando ativadas, as plaquetas mudam para formas mais esféricas com pseudópodes e participam de diversos processos que ocorrem nos locais de dano vascular:

- Aderência ao colágeno subendotelial exposto
- Secreção de conteúdo bioativo de grânulos (incluindo cálcio, adenosina difosfato [ADP], fibrinogênio, vWF, histamina, serotonina e outros)
- Agregação com outras plaquetas
- Ao final, fusão com outras plaquetas (processo conhecido como *metamorfose viscosa*) para formar um tampão plaquetário

Fosfolipídios (p. ex., fosfatidilserina) expressos na superfície das plaquetas ativadas também ajudam a localizar a coagulação em focos de dano vascular.

Portas de entrada

As células ou micro-organismos invasores têm acesso à medula óssea ou à circulação sanguínea por via hematogênica ou por trauma. O trauma pode ser tão óbvio como uma ferida aberta ou sutil como a picada de um inseto. As portas de entrada para a medula óssea estão resumidas no Quadro 13-1.

Quadro 13-1 Portas de Entrada na Medula Óssea

Medula óssea

Via hematogênica

Penetração direta (trauma)

Mecanismos de defesa

A medula óssea é envolta por uma carapaça protetora de osso cortical, e o fornecimento de sangue para a medula dá acesso a defesas sistêmicas humorais e celulares. Certamente, os próprios leucócitos atuam como parte essencial da inflamação e função imunológica, conforme discutido brevemente na seção Granulopoiese e Monocitopoiese, e com mais detalhes nos Capítulos 3 e 5.

As etapas bioquímicas na via glicolítica, ou ligadas a ela, geram moléculas antioxidantes que capacitam os eritrócitos a resistirem aos insultos oxidativos durante seus muitos dias em circulação. Somada à produção de energia na forma de adenosina trifosfato (ATP), a glicólise gera nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADH), que ajuda a converter a forma oxidada e não funcional da hemoglobina, conhecida como *metaemoglobina*, de volta ao seu estado reduzido ativo. Outra via metabólica antioxidante do eritrócito, o desvio da hexose monofosfato ou

desvio da pentose, gera fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzida (NADPH), que ajuda a manter a glutationa no estado reduzido.

Respostas à agressão

Os principais mecanismos de lesão da medula óssea e das células sanguíneas são mostrados no Quadro 13-2 e serão discutidos em detalhes aqui.

Quadro 13-2 Mecanismos de Doença na Medula Óssea e Células Sanguíneas

Medula óssea

Hipoplasia

- Hiperplasia
- Displasia
- Aplasia
- Neoplasia
- Mieloptise (fibrose, neoplasia metastática)
- Necrose
- Inflamação

Células sanguíneas

Destruição aumentada

- Hemorragia (especialmente eritrócitos)
- Consumo (plaquetas)
- Neoplasia
- Distribuição alterada
- Função anormal

Medula óssea

As respostas da medula óssea às agressões incluem padrões anormais de proliferação de células hematopoiéticas normais, proliferações de células hematopoiéticas anormais (neoplásicas ou não neoplásicas), substituição do tecido hematopoiético normal por células anormais ou tecido fibroso, necrose e inflamação. Cada uma delas é discutida mais adiante; a relação entre hematopoiese alterada e as concentrações de células sanguíneas na circulação é discutida em mais detalhes na próxima seção, Células Sanguíneas.

A nomenclatura clássica para descrever os diferentes tipos de proliferação celular anormal aplica-se também ao sistema hematopoiético, com algumas exceções e

modificações. Hiperplasia, um aumento no número de células, pode ser obviamente uma resposta adequada a estímulos (p. ex., hiperplasia eritroide em resposta à hipóxia ou hiperplasia granulocítica em resposta a estímulos inflamatórios). Em outras situações, a hiperplasia é um fenômeno secundário para o qual um estímulo específico pode não estar claro — por exemplo, várias condições (inflamação, neoplasia, deficiência de ferro, asplenia e outras) estão associadas à trombocitose reativa, na qual uma concentração aumentada de plaquetas circulantes reflete hiperplasia megacariocítica. Às vezes, a hiperplasia é idiopática. Por exemplo, a hiperplasia esplênica nodular, que frequentemente inclui componentes hematopoiéticos, é muitas vezes um achado incidental.

A hipertrofia, um aumento no tamanho da célula, não é uma descrição convencional para células hematopoiéticas ou para a medula óssea como órgão. Células hematopoiéticas anormalmente grandes são consideradas evidência de displasia ou formação celular alterada (alterações na forma ou organização das células são também consideradas evidência de displasia). A displasia de células hematopoiéticas, indicando hematopoiese alterada, pode ser primária (idiopática) ou secundária a inúmeras condições, incluindo infecção, nutrição inadequada e intoxicação. Infelizmente, a terminologia pode, algumas vezes, gerar confusão. Por exemplo, síndromes mielodisplásicas são distúrbios hematopoiéticos clonais de células-tronco que são de fato neoplásicas (seção Neoplasia Hematopoiética). O aumento de volume do baço é comumente referido como esplenomegalia e pode refletir outros processos que não a hiperplasia ou a hipertrofia celular (p. ex., congestão). Da mesma forma, o aumento de volume dos linfonodos é tipicamente referido como *linfadenopatia* ou *linfadenomegalia* e pode refletir hiperplasia linfoide ou outros processos (p. ex., neoplasia, inflamação ou edema).

A substituição de tecido hematopoiético na medula óssea por tecido anormal, geralmente por tecido fibroso ou células malignas, é conhecida como mieloptise. O termo *metaplasia,* usado para descrever a substituição de células que formam normalmente um tecido por outras também bem diferenciadas, raramente é usado para descrever tecidos hematopoiéticos em medicina veterinária, apesar de, em humanos, os nomes *metaplasia mieloide* e *hematopoiese extramedular* serem algumas vezes utilizados como sinônimos. Da mesma forma, o termo atrofia, que significa uma redução no tamanho de uma célula, tecido, órgão ou parte dele, raramente é utilizado para descrever alterações na medula óssea. Em vez disso, um decréscimo no tecido hematopoiético da medula óssea é tipicamente referido como *hipoplasia,* conforme discutido mais adiante na seção sobre citopenias. A ausência de tecido hematopoiético de determinada linhagem celular é tipicamente referida como *aplasia* ou, se afeta todas as linhagens, *anemia aplásica,* denominação equivocada (mais

adequado seria *pancitopenia aplásica*). A exceção é a "atrofia serosa da gordura", uma condição associada à desnutrição, na qual a gordura é catabolizada e as células reticulares da medula óssea produzem uma substância fundamental mucoide (consulte a Figura Web 13-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Entretanto, nem as células hematopoiéticas nem a gordura estão necessariamente ausentes da medula óssea nessa condição, e outros nomes, como *transformação gelatinosa*, têm sido sugeridos para descrevê-la. A neoplasia da medula óssea ou de órgãos linfoides pode ser primária ou secundária (metastática). Neoplasmas podem originar-se de qualquer linhagem hematopoiética. Tipos específicos de neoplasmas hematopoiéticos (leucemias, linfomas e outros) serão descritos mais adiante neste capítulo.

A fibrose (mielofibrose) e a necrose da medula óssea estão associadas com muitas condições comuns subjacentes e, muitas vezes, ocorrem em conjunto e são descritas mais extensivamente em cães. Condições conhecidas ou suspeitas de causar mielofibrose e necrose incluem sepse, câncer (especialmente tumores malignos hematopoiéticos), toxicidade por drogas e doenças imunomediadas (especialmente anemia hemolítica imunomediada não regenerativa [IMHA]).

A inflamação da medula óssea pode assumir diferentes formas. Inflamação granulomatosa em resposta à infecção por fungos (p. ex., histoplasmose) ou micobacteriose pode ser evidente histologicamente ou como hiperplasia dos macrófagos em preparações citológicas a partir de aspirados. Os organismos fagocitados no interior dos macrófagos são detectáveis com qualquer dos dois tipos de exame. Cães e gatos com IMHA não regenerativa muitas vezes têm inflamação da medula óssea, além de fibrose e necrose. A inflamação é evidente como deposição de fibrina, edema e infiltrados neutrofílicos multifocais; citopenias imunomediadas também estão associadas com hiperplasia linfocitária e/ou plasmocitária da medula óssea.

Células sanguíneas

As respostas das células sanguíneas circulantes à agressão incluem diminuição da sobrevida (destruição, consumo ou perda), distribuição alterada e estrutura ou função (ou ambas) alteradas. Essas respostas não são mutuamente excludentes — por exemplo, a estrutura dos eritrócitos alterados pode levar à diminuição da sobrevida. Muitas vezes, mas nem sempre, essas respostas resultam em diminuição das concentrações de células sanguíneas circulantes.

Concentrações Anormais de Células Sanguíneas

Citopenia — que tem como origem as palavras *kytos* (vaso oco, em grego) e *penia*

(pobreza, em grego) — refere-se a uma diminuição nas células sanguíneas circulantes, daí aos termos *neutropenia, trombocitopenia, linfopenia* e assim por diante. Os mecanismos básicos causadores de citopenias incluem produção diminuída (hipoplasia), destruição aumentada, perda sanguínea, consumo e distribuições anatômicas alteradas (p. ex., deslocamento entre os compartimentos marginais e circulantes no sangue ou entre o baço e a circulação sanguínea periférica). A maioria desses mecanismos pode causar citopenia em mais de uma linhagem, e alguns processos afetam várias linhagens simultaneamente. Diminuição prolongada da produção de todas as três principais linhagens hematopoiéticas da medula óssea resulta em pancitopenia (anemia, neutropenia e trombocitopenia). A pancitopenia pode ocorrer devido à mieloptise, em que o tecido normal da medula óssea é substituído por células ou tecidos anormais (como no caso da obliteração por células malignas ou tecido fibroso) ou devido a uma anormalidade das próprias células hematopoiéticas. A destruição das células-tronco hematopoiéticas, ou células progenitoras, causa uma condição conhecida como *anemia aplásica* ou *pancitopenia aplásica*, que é discutida em mais detalhes na seção de doenças específicas.

O padrão de desenvolvimento das citopenias é parcialmente dependente da cinética normal das células sanguíneas. O tempo de vida das diferentes células sanguíneas circulantes varia marcadamente (neutrófilos: horas; plaquetas: dias; eritrócitos: meses). Assim, neutropenia grave tipicamente desenvolve-se dentro de 1 semana após o término da granulopoiese e após a depleção do compartimento de armazenamento de neutrófilos da medula óssea, ao passo que trombocitopenia grave tipicamente se desenvolve na 2ª semana após a parada de trombopoiese. A anemia desenvolve-se muito mais vagarosamente após a parada da eritropoiese, dependendo, em parte, de quão rapidamente a medula se recupera da agressão e também da variação do tempo de vida dos eritrócitos nas diferentes espécies de animais.

O aumento na concentração de muitas células sanguíneas é indicado pelo sufixo -*ose* (eritrocitose, linfocitose, monocitose e trombocitose). Aumento no número de granulócitos é indicado pelo sufixo *-filia* (neutrofilia, eosinofilia e basofilia). Os mecanismos básicos causadores do aumento da concentração das células sanguíneas variam consideravelmente de acordo com o tipo de célula e serão discutidos em mais detalhes adiante. As neoplasias podem resultar em número aumentado ou diminuído de células sanguíneas. Em muitos tipos de neoplasmas hematopoiéticos, especialmente leucemias, há números prontamente detectáveis de células neoplásicas no sangue. Tipos específicos de neoplasmas hematopoiéticos serão discutidos adiante neste capítulo. Concentrações elevadas de células sanguíneas podem também ocorrer secundariamente a muitas formas de neoplasia (*i.e.*, como síndrome paraneoplásica),

incluindo neoplasmas não hematopoiéticos, devido à produção de citocinas estimulatórias pelo tumor.

Os laboratórios veterinários tipicamente fornecem valores hematológicos de referência que são específicos a cada espécie, fundamentados em populações de referência de animais adultos clinicamente normais. Entretanto, é importante notar que valores normais podem variar não somente entre espécies, mas em função de outros fatores, como idade, raça, localização geográfica e diferenças metodológicas entre os laboratórios.

Os mecanismos de doenças que causam citopenias e concentrações anormalmente aumentadas de determinados tipos de células sanguíneas são abordados com mais detalhes na seção seguinte.

Anemia

Anemia refere-se à massa de eritrócitos ou à concentração de hemoglobina abaixo do normal. A anemia causa sinais clínicos relacionados à diminuição da capacidade de carregar oxigênio (palidez das membranas mucosas, letargia, fraqueza e intolerância a exercícios) e pode também resultar em anormalidades detectáveis devido à hipóxia tecidual (p. ex., atividade aumentada das enzimas hepáticas como resultado do dano induzido pela hipóxia aos hepatócitos). A anemia também pode causar diminuição da viscosidade do sangue e, em casos acentuados, frequentemente causa murmúrios cardíacos como resultado da diminuição do fluxo de sangue laminar.

Classificar a anemia como regenerativa ou não regenerativa é clinicamente útil, pois fornece informações acerca do mecanismo da doença (Tabela 13-1). A marca registrada de anemias regenerativas, exceto em equinos, é a reticulocitose (número aumentado de reticulócitos [eritrócitos imaturos] circulantes), que fica evidente pela policromasia em esfregaço sanguíneo corado por técnicas de rotina. Em ruminantes, a reticulocitose é frequentemente acompanhada de pontilhado basofílico (Fig. 13-7).

Tabela 13-1 Classificação da Anemia

	Regenerativa		Não regenerativa
Características do hemograma	Reticulocitose (exceto equinos) Policromasia, anisocitose ± ↑ VCM, ↓ CHCM		Ausência de reticulocitose ± ↓ VCM, ↓ CHCM (deficiência de ferro*)
Causas	**Hemorragia** Trauma Defeitos hemostáticos Neoplasia Ulceração do trato GI Parasitismo	**Hemólise** Extravascular: imunomediada, hemoparasitismo, intoxicações, deficiências de FFQ, PVQ Intravascular: imunomediada, hemoparasitismo, intoxicações, enzimática (p. ex., fosfolipases bacterianas), hipofosfatemia, deficiência de FFQ (com alcalemia)	Anemia da inflamação: ↓ disponibilidade de ferro ↓ *turnover* eritroide Sinalização humoral alterada: ↓ eritropoietina, endocrinopatias Eritropoiese ineficaz: imunomediada; FeLV Problema primário de produção: intoxicações, mieloptise, aplasia eritroide pura, distúrbios pancitopênicos Deficiência de ferro*
Observações	Avaliar em conjunto com histórico, exame físico e outros achados laboratoriais Deslocamento de fluidos ocorre dentro de horas após hemorragia Regeneração leva aproximadamente 3-4 dias para se tornar evidente no sangue, 7-10 dias para atingir resposta máxima		Avaliar em conjunto com histórico, exame físico; outros dados laboratoriais podem ser indicados Avaliação da medula óssea pode ser indicada

CHCM, concentração de hemoglobina corpuscular média; *FeLV*, vírus da leucemia felina; *FFQ*, fosfofrutoquinase; *GI*, gastrointestinal; *VCM*, volume corpuscular médio; *PVQ*, piruvato quinase.

*Anemia por deficiência de ferro é, às vezes, regenerativa.

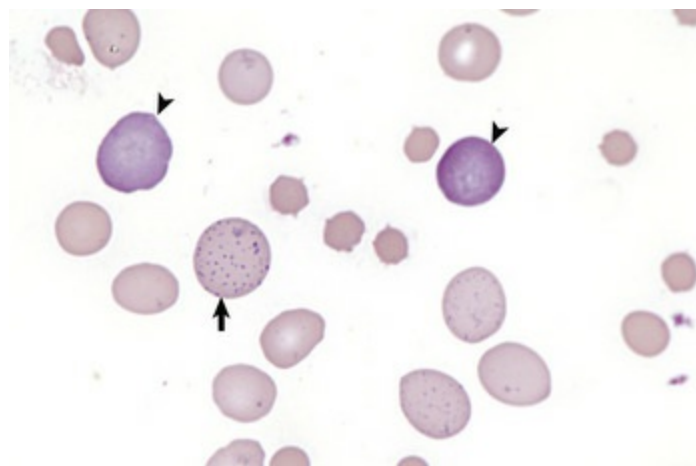



Fig. 13-7 Pontilhado basofílico e policromasia, esfregaço sanguíneo de bovino.

Os eritrócitos desse bovino com anemia regenerativa incluem várias células com pontilhados basofílicos (*seta*) e duas células policromatofílicas (reticulócitos) (*pontas de seta*). Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A reticulocitose indica eritropoiese aumentada na medula óssea (Fig. 13-8) e liberação, para a circulação sanguínea, de eritrócitos antes de estarem completamente maduros (estágios mais precoces na linha de produção). A reticulocitose é uma resposta apropriada à anemia. Forte resposta regenerativa pode produzir aumento no volume corpuscular médio (VCM) e diminuição na concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) no hemograma, pois os reticulócitos são maiores e apresentam concentração de hemoglobina mais baixa que os eritrócitos maduros. O equino é uma exceção nesse esquema de classificação, pois essa espécie não libera reticulócitos na circulação, nem mesmo quando sua medula está

produzindo número aumentado de eritrócitos. Equinos com resposta regenerativa podem apresentar aumento no VCM e na amplitude de distribuição eritroide (um índice de variação no tamanho da célula). No entanto, a determinação definitiva de regeneração em equinos requer exame da medula óssea, pelo qual a evidência de regeneração é a hiperplasia eritroide, ou hemogramas seriados, nos quais a evidência de regeneração é o aumento do número de eritrócitos com o passar do tempo. Os reticulócitos pontilhados em gatos são evidentes quando o sangue é corado com o novo azul de metileno, mas essas células não são interpretadas como reticulócitos no hemograma porque apresentam a mesma aparência de eritrócitos maduros no exame de esfregaços sanguíneos.

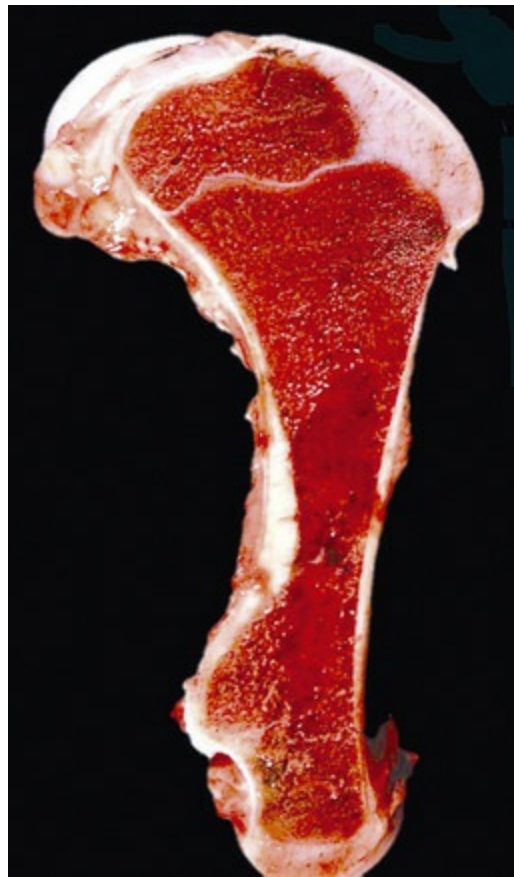



Fig. 13-8 Medula óssea hematopoieticamente ativa, fêmur, bezerro.

Observe que a medula óssea tem consistência uniforme e é vermelha ou vermelho-escura. Essa resposta é característica de medula óssea hematopoieticamente ativa.

(Cortesia de Dr. Ramos, Universitat Autónoma de Barcelona; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Outro dado que pode acompanhar a regeneração, juntamente com a reticulocitose, é a presença de células eritroides nucleadas (normoblastos). Entretanto, a presença de normoblastos circulantes (normoblastemia) não é, por si só, evidência definitiva de regeneração e de fato pode significar diseritropoiese (p.

ex., devido à intoxicação por chumbo ou lesão da medula óssea) ou disfunção esplênica. Quando os normoblastos estão presentes como parte da resposta regenerativa à anemia, o número relativo dessas células deve ser menor que o número dos reticulócitos.

Lembre que o estímulo para aumentar a eritropoiese é a secreção aumentada da Epo em resposta à hipoxemia. Apesar de a ação da Epo sobre a eritropoiese ser rápida, a evidência de resposta regenerativa não é imediatamente aparente em uma amostra de sangue. Um dos principais efeitos da Epo é expandir o compartimento eritroide em estágio inicial, o que demanda certo tempo para essas células se diferenciarem até o ponto em que serão liberadas na circulação. No caso de perda aguda de sangue, por exemplo, normalmente são necessários 3-4 dias até que a reticulocitose seja evidente no hemograma, e vários dias até o pico da resposta regenerativa. Um período de tempo similar também é necessário em casos de hemólise aguda. O termo *pré-regenerativo* é algumas vezes utilizado para descrever a anemia com resposta regenerativa que está em formação, mas não ainda aparente no hemograma. Confirmar uma resposta regenerativa em tais casos requer evidência de hiperplasia eritroide na medula óssea ou a emergência de reticulocitose nos dias subsequentes.

Anemia regenerativa ocorre devido à hemorragia ou hemólise. Alguns acreditam ser útil lembrar os "dois H" (hemorragia e hemólise). No caso de hemorragia, eritrócitos e outros componentes do sangue escapam dos vasos. A hemorragia pode ser aguda ou crônica, interna ou externa. As causas de hemorragia incluem trauma, hemostasia anormal, certas formas de parasitismo, ulceração e neoplasias. Portanto, anemias regenerativas geralmente ocorrem não devido a um problema eritropoiético, mas por um processo que afeta eritrócitos que já foram liberados na circulação sanguínea. Entretanto, é importante observar que hemorragia crônica causa depleção dos estoques de ferro do corpo, levando a uma anemia por deficiência de ferro, que pode tanto ser regenerativa quanto não regenerativa. Uma resposta regenerativa pode ocorrer quando a deficiência estiver resolvida ou temporariamente compensada (p. ex., quando a hemorragia cessa ou quando o paciente subitamente tem acesso a um aumento dietético ou parenteral de ferro). Anemias não regenerativas, e especificamente a anemia por deficiência de ferro, serão discutidas com mais detalhes adiante neste capítulo.

A hemólise pode ser intravascular, se os eritrócitos liberarem o seu conteúdo, principalmente hemoglobina, diretamente na corrente sanguínea, ou extravascular, se os macrófagos fagocitarem os eritrócitos e pouca ou nenhuma hemoglobina for liberada na corrente sanguínea. As duas formas (principalmente a hemólise extravascular) ocorrem como parte da homeostase e envolvem vias para conservar o

ferro e outros componentes reutilizáveis na hematopoiese. Entretanto, algumas doenças estão associadas a maior destruição de eritrócitos por um ou ambos os mecanismos. Nas próximas seções, serão discutidos com mais detalhes mecanismos básicos de hemólise intravascular e extravascular em situações normais e patológicas.

O *turnover* normal dos eritrócitos ocorre, principalmente, pela hemólise extravascular, na qual eritrócitos senescentes são fagocitados pelos macrófagos no baço e, em menor grau, em outros órgãos, como o fígado (células de Kupffer) e a medula óssea. O controle exato não está bem determinado, mas fatores que comumente têm alguma participação incluem:

- Exposição dos componentes de membrana que normalmente estão escondidos no folheto interno da membrana celular, principalmente fosfatidilserina (esse mecanismo também é importante na apoptose de outros tipos de células).
- Deformabilidade diminuída.
- Ligação de IgG e/ou complemento.
- Dano oxidativo.

Os macrófagos digerem os eritrócitos em componentes reutilizáveis, como ferro e aminoácidos, e em produto de degradação, a bilirrubina. A hemólise intravascular ocorre fisiologicamente apenas em níveis extremamente baixos. A hemoglobina é um tetrâmero que, quando liberado do eritrócito no sangue, divide-se em dímeros e liga-se a uma proteína plasmática denominada *haptoglobina*. O complexo hemoglobina-haptoglobina é captado por hepatócitos e macrófagos. Essa é a principal via para o processamento da hemoglobina livre. Entretanto, a hemoglobina livre pode ainda ser oxidada para formar metaemoglobina, que se dissocia para formar metaeme e globina. O metaeme liga-se a uma proteína plasmática denominada *hemopexina*, que é captada pelos hepatócitos e macrófagos de maneira similar à do complexo hemoglobina-haptoglobina. O heme livre na forma reduzida liga-se à albumina e então é captado no fígado para formar bilirrubina.

Na anemia hemolítica, os eritrócitos são destruídos em taxa maior. A natureza do mecanismo, ou seja, intravascular, extravascular ou uma combinação de ambos, depende do processo específico da doença (doenças específicas serão discutidas adiante neste capítulo). Uma sequela clássica das anemias hemolíticas, em geral, é a hiperbilirrubinemia, que é um aumento da concentração de bilirrubina no plasma. A bilirrubina é um pigmento amarelo, o que explica por que a hiperbilirrubinemia, quando suficientemente grave, causa icterícia — o amarelamento macroscopicamente visível do soro sanguíneo ou tecido (Fig. 13-9). A icterícia de membrana mucosa, pele ou outro tecido é normalmente detectada quando a concentração de bilirrubina no

plasma excede 2 mg/dL. A hemólise é causa de hiperbilirrubinemia pré- hepática, mas é importante notar que a hiperbilirrubinemia também pode ocorrer como resultado de condições hepáticas ou pós-hepáticas causando fluxo biliar comprometido (colestase).

Fig. 13-9 Icterícia, anemia hemolítica imunomediada, tecido adiposo subcutâneo, esplenomegalia, baço, cão.

A acentuada coloração amarela dos tecidos, mais evidenciada no tecido adiposo subcutâneo, resulta da alta concentração de bilirrubina da anemia hemolítica.

(Cortesia de Dr. J.A. Ramos-Vara, College of Veterinary Medicine, Michigan State University; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Os achados laboratoriais e as observações clínicas podem indicar mecanismos específicos de hemólise. Em pacientes com anemia hemolítica extravascular, a destruição aumentada de eritrócitos pelos macrófagos esplênicos frequentemente resulta em esplenomegalia (Fig. 13-10). A esplenomegalia também pode ocorrer em razão de outras condições, como discutido em outro local deste capítulo. A hemólise intravascular é macroscopicamente evidente como hemoglobinemia (em que o plasma ou o soro encontra-se tingido de rosa) se a concentração extracelular de hemoglobina for maior que 50 mg/dL. A haptoglobina está saturada com hemoglobina dimérica a uma concentração de aproximadamente 150 mg/dL. Quando a haptoglobina estiver saturada, qualquer hemoglobina livre remanescente terá peso molecular suficientemente baixo para passar através do filtro renal glomerular e

então pigmentar a urina (hemoglobinúria), dando coloração rósea ou vermelha à urina. Assim, a hemoglobina extracelular pode causar coloração macroscópica do plasma quando está ligada à haptoglobina antes de tornar-se visível macroscopicamente na urina. A meia-vida da haptoglobina é marcadamente diminuída quando ligada à hemoglobina, de modo que, quando grande quantidade do complexo hemoglobina-haptoglobina é formada, a concentração de haptoglobina no sangue diminui e a hemoglobina pode passar pelo glomérulo até mesmo em concentrações mais baixas. A hemoglobinúria é um fator contribuinte para a necrose tubular renal (nefrose hemoglobinúrica), que frequentemente ocorre em casos de hemólise intravascular aguda (Cap. 11). Lesão similar ocorre nos rins dos indivíduos com acentuado dano muscular e resultante mioglobinúria.

Fig. 13-10 Esplenomegalia, anemia hemolítica fatal, *Mycoplasma suis*, suíno.
O baço está extremamente aumentado de volume, carnoso e congesto.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A hemoglobinúria não pode ser macroscopicamente distinguida da hematúria (eritrócitos na urina) ou da mioglobinúria; tanto a hemoglobina quanto a mioglobina causam uma reação positiva para "sangue oculto" na fita-teste. A comparação das colorações da urina e do plasma pode ser informativa. Em contraste com a hemoglobina, a mioglobina causa alteração macroscópica da cor da urina antes que a cor do plasma se altere. Isso ocorre porque a mioglobina é um monômero de baixo peso molecular, livremente filtrado pelos glomérulos e não se liga a proteínas plasmáticas em grau significativo. A hematúria pode ser distinguida da hemoglobinúria por meio de exame microscópico do sedimento da urina (eritrócitos estão presentes nos casos de hematúria).

Os dados obtidos no hemograma são frequentemente úteis para elucidar os mecanismos hemolíticos. A concentração total de hemoglobina é, convencionalmente, medida lisando todos os eritrócitos em uma concentração conhecida e determinando a concentração da hemoglobina em solução por meio de um espectrofotômetro. O valor para a hemoglobina corpuscular média (HCM) é calculado com base na concentração total de hemoglobina e na contagem de eritrócitos. O valor para a CHCM é calculado com base na HCM e no VCM. Dessa maneira, embora os eritrócitos não contenham concentração de hemoglobina além do normal, o excesso de hemoglobina extracelular pode causar aumento artificial da HCM e da CHCM calculadas. É importante lembrar que aumentos similares podem ocorrer

artificialmente devido à interferência positiva com a medida espectrofotométrica da hemoglobina, como ocorre na lipemia.

A hemólise extravascular também produz, frequentemente, alterações características no hemograma que podem refletir o mecanismo da doença. Por exemplo, a esferocitose e a autoaglutinação são marcas registradas de IMHA. Esferócitos formam-se quando os macrófagos (principalmente no baço) fagocitam parte da membrana plasmática do eritrócito ligada aos anticorpos (Fig. 13-11). A porção remanescente do eritrócito assume forma esférica, preservando, assim, o máximo de volume. Essa alteração na forma resulta em diminuição da deformabilidade das células. Os eritrócitos precisam ser extremamente flexíveis para atravessar a polpa vermelha esplênica e as paredes dos sinusoides (Fig. 13-12); os esferócitos, portanto, tendem a ser retidos no baço em íntima associação com os macrófagos, o que aumenta o risco de danos adicionais que podem terminar em destruição eritrocitária. Em cães, os esferócitos parecem menores do que o normal e apresentam coloração uniforme (Fig. 13-13, *A*), em contraste com os eritrócitos normais, que apresentam uma região de palidez conferida pela sua forma bicôncava. Essa diferença na coloração entre esferócitos e eritrócitos normais é difícil de discernir em várias outras espécies domésticas (como gatos, equinos e bovinos), cujos eritrócitos diferem daqueles do cão por serem menores, apresentarem biconcavidade menos pronunciada e, portanto, palidez central também menos pronunciada. A autoaglutinação ocorre devido à ligação cruzada de anticorpos ligados aos eritrócitos. Ela é evidente microscopicamente como um agrupamento de eritrócitos e, macroscopicamente, como sangue de consistência granular (Fig. 13-13, *B*). A autoaglutinação pode também resultar em falso aumento do VCM e diminuição do número de eritrócitos quando as células aglutinadas são erroneamente contadas como uma única célula por um analisador hematológico automatizado.

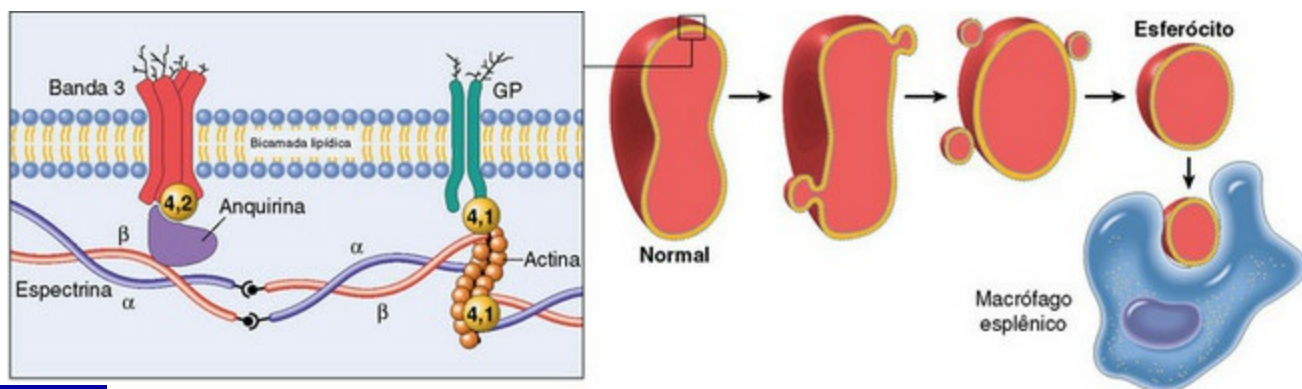



Fig. 13-11 Representação esquemática dos mecanismos da esferocitose e hemólise extravascular (HE).

A esferocitose hereditária ocorre em seres humanos (como mostrado aqui) devido às mutações que enfraquecem as conexões entre o citoesqueleto e as proteínas de membrana. Em casos de anemia

hemolítica imunomediada, a causa mais frequente de esferocitose em animais, o mecanismo subjacente da doença é diferente — os esferócitos são formados quando porções da membrana dos eritrócitos ligadas a autoanticorpos são fagocitadas por macrófagos —, mas o resultado obtido (esferocitose e HE) é semelhante ao que é mostrado nessa figura. *GP*, glicoproteína.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed. 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Endotélio

Eritrócito

Eritrócito

Macrófago engolfando eritrócito

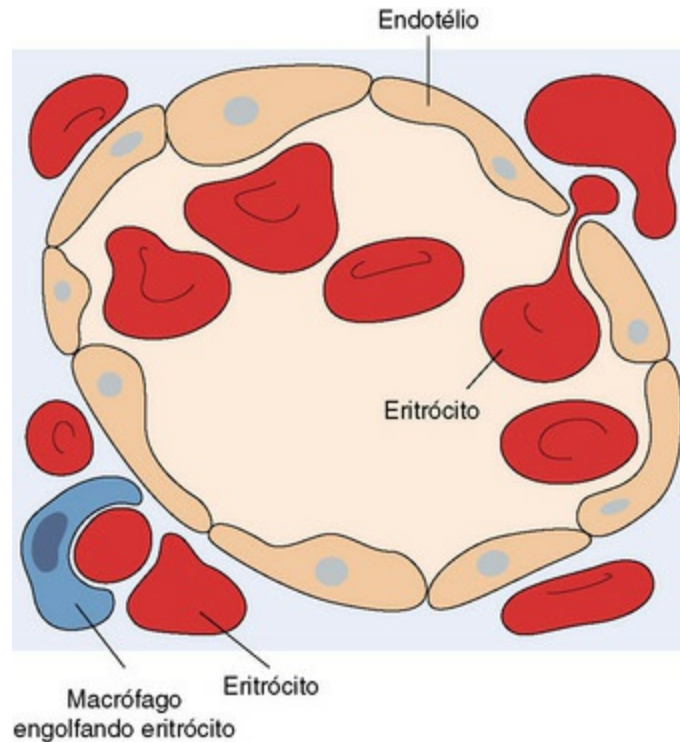



Fig. 13-12 Representação esquemática de um sinusoide esplênico.

Um eritrócito está comprimido pelos cordões da polpa vermelha no lúmen do sinusoide. Observe o grau de deformabilidade necessário para os eritrócitos atravessarem a parede do sinusoide.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed. 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

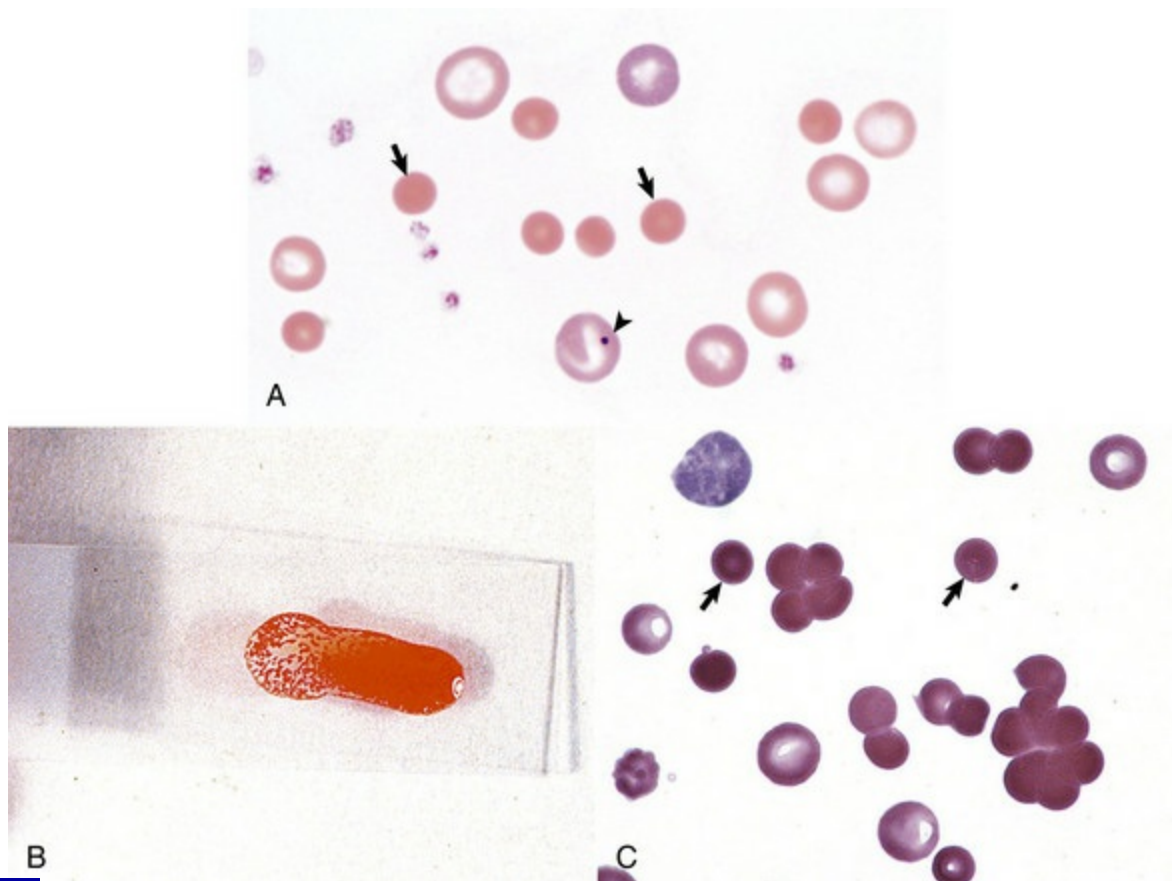



Fig. 13-13 Anemia hemolítica imunomediada, sangue de cão, cão.

A, Esferocitose. São visíveis numerosos esferócitos (*setas*) e diversas células policromatofílicas, uma das quais (*ponta de seta*) contém um remanescente nuclear conhecido como corpúsculo de Howell-Jolly. Coloração de Wright. **B**, Autoaglutinação. Observe a aglutinação nitidamente visível. **C**, Esferocitose e aglutinação. Observe os esferócitos (*setas*) e a aglutinação microscópica dos eritrócitos em cão que recebeu transfusão de sangue. Essas anormalidades presumivelmente indicam destruição imunomediada dos eritrócitos do doador. Coloração de Wright.

*(**A,** cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** e **C,** de Harvey JW: Atlas of veterinary hematology: blood and bone marrow of domestic animals, Philadelphia, 2001, Saunders.)*

Os danos oxidativos aos eritrócitos ocorrem quando vias antioxidantes normais que geram agentes redutores (como glutationa reduzida, NADH e NADPH) são comprometidas ou saturadas e podem resultar em anemia hemolítica, função anormal da hemoglobina ou ambas. A hemólise causada por danos oxidativos pode ser extravascular, intravascular ou uma combinação de ambas (formas predominantes de hemólise são discutidas adiante na seção de doenças específicas). A evidência de danos oxidativos nos eritrócitos pode ser aparente no exame de um esfregaço sanguíneo ou até mesmo em um exame físico geral. Os corpúsculos de Heinz são focos de globina desnaturada que interagem com a membrana do eritrócito. Essas estruturas são, em geral, discretamente evidentes por meio da avaliação de rotina do esfregaço sanguíneo corado com Wright, sendo visualizadas como inclusões pálidas e circulares ou na forma de protuberâncias arredondadas e rombas nas margens da

célula, prontamente discerníveis por meio do esfregaço corado com o novo azul de metileno (Fig. 13-14). Os gatos são particularmente suscetíveis à formação dos corpúsculos de Heinz, e fisiologicamente podem apresentar baixo número de pequenos corpúsculos de Heinz. Não há unanimidade de opinião, mas alguns patologistas clínicos acreditam que a presença de corpúsculos de Heinz em até cerca de 10% de todos os eritrócitos está dentro de limites normais para gatos. Acredita-se que essa predisposição reflete a característica única do eritrócito felino, cuja hemoglobina apresenta mais grupamentos sulfidrila (locais preferenciais de dano oxidativo) do que os eritrócitos de outras espécies e pode ter, também, menor capacidade redutora intrínseca. É também possível que o baço do gato, que é não sinusoidal, não possua função eficiente para remover esses corpúsculos, como o baço sinusoidal do cão (estrutura e função esplênica são discutidas em mais detalhe adiante neste capítulo). Os excentrócitos, observados como eritrócitos nos quais um lado da célula apresenta palidez aumentada, são também outra manifestação de dano oxidativo. Os excentrócitos formam-se pela ligação cruzada das proteínas de membrana, com adesão de áreas opostas do folheto interno da membrana da célula e o deslocamento da maior parte da hemoglobina para o outro lado (Fig. 13-15). O dano oxidativo resulta da conversão da hemoglobina (ferro no estado Fe^{2+}) para metaemoglobina (ferro no estado Fe^{3+}), que é incapaz de se ligar ao oxigênio. A metaemoglobina é produzida normalmente em pequenas quantidades, mas é reduzida de volta a oxiemoglobina pela enzima citocromo-b5 redutase (também conhecida como *metaemoglobina redutase*). A metaemoglobinemia resulta da produção excessiva de metaemoglobina (devido ao dano oxidativo) ou do comprometimento das vias normais para manutenção de hemoglobina com ferro no estado Fe^{2+} (como na deficiência de citocromo-b5 redutase). Quando presente em concentração suficientemente alta (aproximadamente 10% da hemoglobina total), a metaemoglobina confere coloração chocolate característica ao sangue.

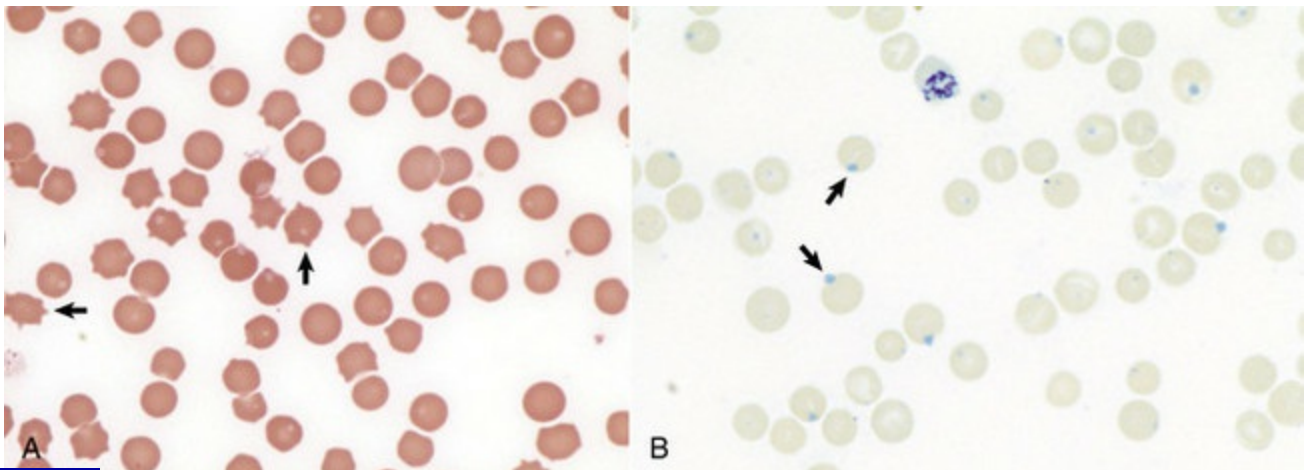



Fig. 13-14 Corpúsculos de Heinz, esfregaços sanguíneos.

A, Esfregaço sanguíneo de gato. Na coloração de rotina, os corpúsculos de Heinz são observados como inclusão pálida e circular intraeritrocítica que pode se projetar (*setas*) além da margem celular. Coloração de Wright. **B**, Esfregaço sanguíneo de cão. Na coloração supravital, os corpúsculos de Heinz são inclusões azuis (*setas*) e podem ser mais facilmente observados. Coloração de novo azul de metileno.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

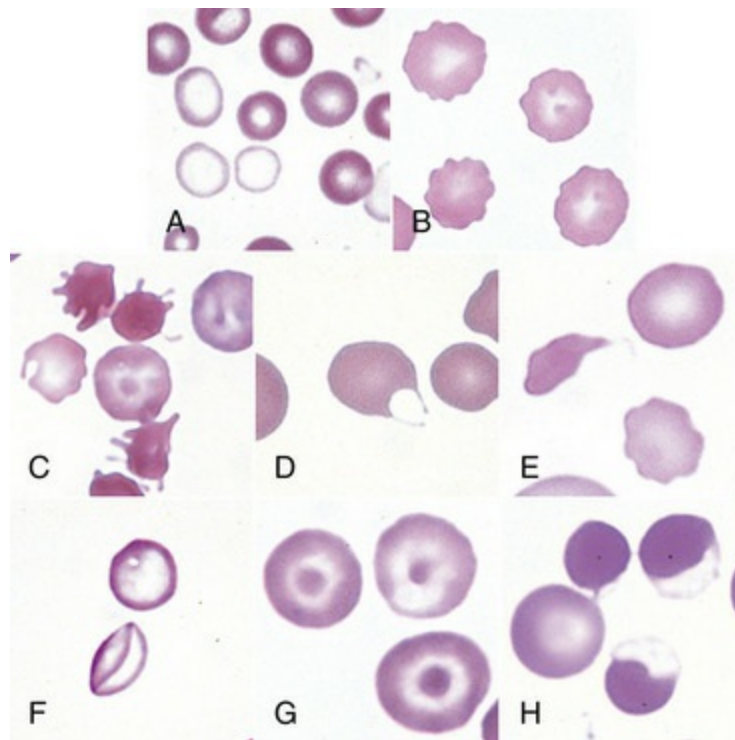



Fig. 13-15 Anormalidades morfológicas comuns dos eritrócitos.

A, O sangue de um cão com anemia microcítica hipocrômica por deficiência de ferro foi misturado com volume igual de sangue de um cão normal antes de o esfregaço sanguíneo ser preparado. As células hipocrômicas (pálidas) são os leptócitos mostrados em **F**, pois apresentam diâmetro semelhante às células normais, apesar de serem células microcíticas. Coloração de Wright-Giemsa. **B**, Equinócitos aparecem como eritrócitos com bordas indentadas; consequentemente, o termo antigo "crenação", do latim "entalhado", é utilizado para denominar essas células. Coloração de Wright-Giemsa. **C**, Três acantócitos com espículas irregularmente espaçadas e de tamanhos variados no sangue de um cão com hemangiossarcoma. Coloração de Wright-Giemsa. **D**, Um queratócito exibindo estrutura que parece ser uma "vesícula" rompida no sangue de um gato com lipidose hepática. Coloração de Wright-Giemsa. **E**, Esquistócito (*esquerda*), discócito (*em cima*) e equinócito (*embaixo*) no sangue de um cão com hemólise intravascular disseminada. Coloração de Wright-Giemsa. **F**, Dois eritrócitos hipocrômicos (leptócitos) com aumento do quociente membrana:volume são observados no sangue de um cão com anemia grave por deficiência de ferro. O leptócito de baixo está dobrado. Coloração de Wright-Giemsa. **G**, Três codócitos no sangue de um cão da raça Cairn terrier com anemia regenerativa e hemocromatose hepática secundária à deficiência de piruvato quinase. Esses eritrócitos exibem densidade central e são chamados muitas vezes de células-alvo. Coloração de Wright-Giemsa. **H**, Três excentrócitos e um discócito (*esquerda*) no sangue de um cão com dano oxidativo induzido pela administração de acetaminofeno. A célula em cima e ao centro é esférica com pequena ondulação de citoplasma e pode ser denominada picnócito. Coloração de Wright-Giemsa.

(De Harvey JW: Atlas of veterinary hematology: blood and bone marrow of domestic animals, Philadelphia, 2001,

Saunders.)

As anemias não regenerativas são caracterizadas por falta de reticulocitose no hemograma; entretanto, a reticulocitose não ocorre em equinos, nem mesmo no contexto de regeneração. Na maior parte das vezes, isso é resultado da produção diminuída pela medula óssea (*i.e.*, hipoplasia eritroide). Os eritrócitos circulam por longo tempo; por isso, anemias causadas por diminuição da produção tendem a se desenvolver lentamente. A forma mais comum de anemia não regenerativa é conhecida como *anemia da inflamação* ou *anemia da doença crônica.* Nessa forma de anemia, o número de eritrócitos diminui, mas, em geral, eles são normais em tamanho e concentração de hemoglobina (então denominada anemia normocítica normocrômica). É conhecido de longa data que pacientes com doença inflamatória crônica ou outra doença crônica tornam-se frequentemente anêmicos e que essa condição está associada ao aumento dos estoques de ferro na medula óssea. O sequestro de ferro pode ser uma adaptação evolucionária bacteriostática porque muitas bactérias requerem ferro como cofator para o crescimento. Nos últimos anos, as pesquisas têm começado a desvendar os mecanismos moleculares que envolvem a anemia da inflamação. A hepcidina, uma proteína de fase aguda sintetizada no fígado que foi primeiramente identificada como um peptídeo antimicrobiano, é um mediador-chave que age limitando a quantidade de ferro disponível. A expressão da hepcidina aumenta com inflamação, infecção ou sobrecarga de ferro e diminui com anemia ou hipóxia. A hepcidina exerce seus efeitos causando deficiência de ferro funcional. Ela se liga à molécula de efluxo de ferro na superfície celular, a ferroportina, e causa sua degradação, inibindo, assim, tanto a absorção de ferro dietético pelo epitélio intestinal como a exportação de ferro de macrófagos e hepatócitos para o plasma (Fig. 13-16).

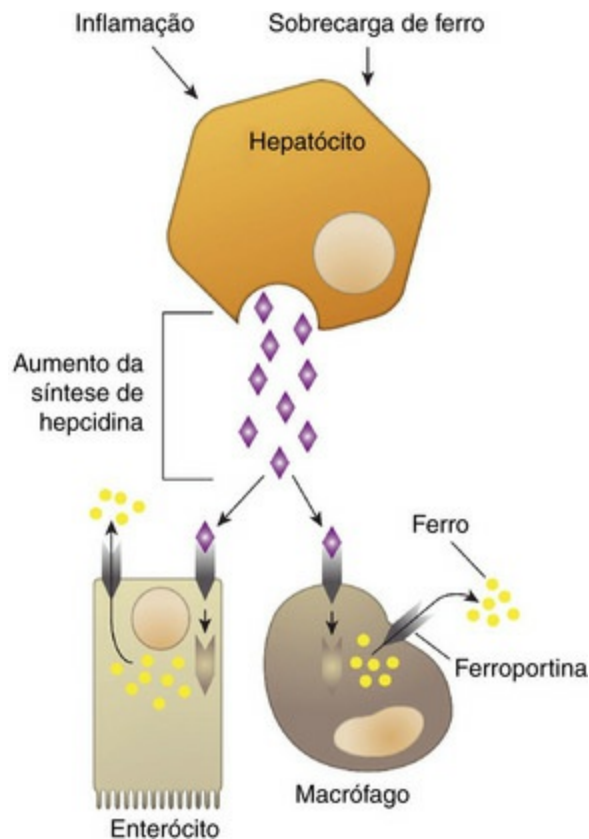



Fig. 13-16 Mecanismo de ação da hepcidina.
Ligação da hepcidina com a ferroportina causa sua internalização e degradação, inibindo o efluxo de ferro no plasma.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A anemia da inflamação envolve outros fatores além da disponibilidade diminuída de ferro. Citocinas inflamatórias tendem a inibir a eritropoiese por dano oxidativo aos eritrócitos e desencadeiam apoptose de células eritroides em desenvolvimento por diminuírem a produção de Epo e fator de células-tronco, e por diminuírem a manifestação de receptores de Epo. Além disso, a inflamação estéril experimentalmente induzida em gatos resultou em sobrevida diminuída do eritrócito, indicando que a anemia da inflamação provavelmente também resulta da destruição aumentada de eritrócitos.

A verdadeira deficiência de ferro tem sido reconhecida há bastante tempo como causa de anemia. Em animais domésticos, a deficiência de ferro ocorre mais comumente pela perda crônica de sangue, que consequentemente ocasiona a perda de ferro na forma de hemoglobina e, menos frequentemente, pela deficiência alimentar. Apesar de a deficiência de ferro frequentemente resultar em anemia não regenerativa, isso nem sempre é assim, especialmente quando o ferro nutricional não é um fator limitante. Muitas condições subjacentes podem causar deficiência de ferro induzida por hemorragia, incluindo doença gastrointestinal (GI) primária ou secundária (p. ex., ancilóstomos, neoplasias, úlceras) e ectoparasitismo acentuado. O

quadro hematológico clássico na deficiência de ferro é a anemia microcítica hipocrômica. A microcitose e a hipocromia são sinalizadas no hemograma, respectivamente, pelos valores de VCM e CHCM anormalmente baixos. A microcitose e a hipocromia podem ser discerníveis em uma avaliação do esfregaço sanguíneo como eritrócitos anormalmente pequenos ou corados palidamente devido à sua concentração de hemoglobina subnormal, respectivamente. Entretanto, o exame microscópico não é um método confiável de detecção, especialmente no caso de anormalidades leves. Acredita-se que a baixa concentração de hemoglobina contribua para a microcitose, pois um dos mecanismos de *feedback* que sinaliza as células eritroides a pararem de se dividir é quando se atinge certo limiar na concentração de hemoglobina. Concentrações de hemoglobina anormalmente baixas durante a eritropoiese resultam, assim, em mais divisões celulares e, consequentemente, em eritrócitos menores. A microcitose mais frequentemente se desenvolve antes da hipocromia.

Outras causas de eritropoiese diminuída incluem:

- Decréscimo da estimulação hormonal (p. ex., insuficiência renal crônica)
- Desnutrição
- Infecção das células eritropoiéticas
- Danos tóxicos à medula óssea
- Outras doenças envolvendo a medula óssea
- Destruição imunomediada dos precursores eritroides
- Condições hereditárias

Os exemplos específicos de doenças causadoras de anemia não regenerativa por esses mecanismos serão discutidos mais adiante neste capítulo. É importante apontar que a anemia não regenerativa nem sempre é causada por decréscimo na eritropoiese. Por exemplo, a IMHA tem por característica ser fortemente regenerativa, mas há, também, formas não regenerativas de IMHA. Os achados de medula óssea em cães com IMHA não regenerativa grave variam de completa ausência de eritropoiese, conhecida como aplasia eritroide pura, até hiperplasia eritroide na maioria dos pacientes em um estudo. A última situação é um exemplo de hematopoiese não efetiva (nesse caso, eritropoiese não efetiva), em que as células são produzidas em taxa anormal ou aumentada, mas são destruídas, presumivelmente devido ao mecanismo imunomediado, antes que entrem na circulação sanguínea.

Neutropenia

Neutropenia refere-se à diminuição da concentração de neutrófilos circulantes. A neutropenia pode ser causada pela produção diminuída, distribuição alterada, demanda por neutrófilos em tecido inflamado que exceda a taxa de granulopoiese, destruição aumentada ou doença hereditária. Produção diminuída é evidente no exame da medula óssea como hipoplasia granulocítica. Normalmente, resulta de danos que afetam múltiplas linhagens de células hematopoiéticas, como dano químico, radiação, neoplasia, infecção e fibrose, mas pode ainda ser causada por um processo que, preferencialmente, tem como alvo a granulopoiese. A neutropenia imunomediada é rara, mas é uma condição reconhecida em animais domésticos. As alterações observadas na medula óssea variam de aplasia ou hipoplasia granulocítica até hiperplasia, dependendo de onde as células sob ataque imune estão em seus respectivos compartimentos de diferenciação. A neutropenia com nenhuma evidência de produção diminuída e na qual qualquer outra causa de neutropenia tenha sido excluída pode ser resultado de destruição dos neutrófilos antes que tenham deixado a medula óssea, condição conhecida como *granulopoiese ineficaz*. Como outras formas de hematopoiese ineficaz, essa condição frequentemente é presumida como imunomediada; em gatos, pode ocorrer como resultado da infecção de células hematopoiéticas pelo vírus da leucemia felina (FeLV).

Em marcante contraste aos eritrócitos, os neutrófilos têm tempo de vida muito curto na circulação sanguínea. Uma vez liberado da medula óssea, o neutrófilo permanece na corrente sanguínea por horas antes de migrar para os tecidos. O destino dos neutrófilos após terem deixado a corrente sanguínea em condições normais (*i.e.*, sem um contexto de inflamação) é pouco compreendido. Essas células migram para dentro dos tratos GI e respiratório, fígado e baço, podem ser eliminadas através das superfícies mucosas ou sofrer apoptose e ser fagocitadas por macrófagos. Quando a produção de neutrófilos cessa, uma reserva de neutrófilos maduros na medula óssea (discutido em mais detalhe adiante) pode ser adequada para manter normal o número de neutrófilos circulantes por poucos dias; entretanto, após o compartimento de armazenagem da medula óssea esgotar, a neutropenia rapidamente ocorre.

Os neutrófilos dentro da vasculatura sanguínea estão em dois compartimentos: um *compartimento circulante*, que consiste em células fluindo livremente no sangue; e um *compartimento marginal,* consistindo naquelas células transitoriamente associadas à superfície endotelial (na realidade, os neutrófilos estão em constante deslocamento entre esses dois compartimentos, mas a proporção de células em qualquer compartimento normalmente permanece relativamente constante em qualquer espécie). Os neutrófilos circulantes fazem parte da amostra de sangue coletada durante a punção venosa de rotina e são, portanto, determinados pelo hemograma,

enquanto os neutrófilos marginados não são. A pseudoneutropenia refere-se à situação na qual há aumento da proporção de neutrófilos no compartimento marginal. Isso pode ocorrer em função de fluxo de sangue diminuído ou em resposta a algum estímulo, como a endotoxemia, que aumenta a expressão das moléculas promotoras da interação entre os neutrófilos e as células endoteliais.

A neutropenia também pode resultar de aumento na demanda por neutrófilos pelos tecidos. A rapidez com que essa situação se desenvolve não depende apenas da magnitude do estímulo inflamatório, mas também da reserva de neutrófilos pós-mitóticos na medula óssea. O tamanho dessa reserva ou compartimento de armazenagem depende da espécie. Em cães, esse compartimento contém o equivalente a 5 dias de produção normal de neutrófilos. Os bovinos representam o outro extremo, pois apresentam um compartimento de armazenagem pequeno e, assim, estão predispostos a tornarem-se neutropênicos mais facilmente que os cães. Equinos e gatos estão entre os dois extremos, mais perto de bovinos e cães, respectivamente. Conclui-se então que o significado clínico da neutropenia causada por desequilíbrio no suprimento e na demanda depende da espécie. Em cães, a neutropenia como resultado de inflamação é um dado alarmante, pois é uma evidência de demanda massiva do tecido por neutrófilos que exauriu o compartimento de armazenagem do paciente e está excedendo a taxa de granulopoiese na medula óssea, enquanto em bovinos a neutropenia é comumente notada em uma vasta lista de condições envolvendo inflamação aguda e não indica necessariamente demanda avassaladora.

Eosinopenia/Basopenia

Em muitos laboratórios, os valores de referência do hemograma para eosinófilos e basófilos são tão baixos quanto zero célula por microlitro de sangue, excluindo a possibilidade de detecção de eosinopenia ou basopenia. Quando detectável, a eosinopenia é frequentemente parte de um leucograma de estresse (mediado por glicocorticoide).

Trombocitopenia

O termo trombocitopenia refere-se à diminuição na concentração de plaquetas circulantes. Os mecanismos da trombocitopenia incluem diminuição da produção, aumento da destruição, aumento do consumo, alteração da distribuição e hemorragia. A diminuição da produção pode ocorrer devido a uma condição que afeta múltiplas linhagens de células hematopoiéticas, incluindo plaquetas, ou especificamente por trombopoiese deprimida. Em ambos os casos, a trombopoiese diminuída é evidente sob exame de uma amostra da medula óssea como hipoplasia megacariocítica. As

causas gerais de hematopoiese diminuída descritas anteriormente nas seções sobre anemia e neutropenia também se aplicam à trombocitopenia. As doenças específicas causadoras da trombocitopenia são tratadas mais adiante neste capítulo. Trombocitopenia imunomediada é uma doença razoavelmente comum em cães e pode ocorrer também em outras espécies. O consumo aumentado de plaquetas é característica marcante de coagulação intravascular disseminada (CID), uma síndrome na qual a hipercoagulabilidade leva ao consumo aumentado tanto de plaquetas quanto de fatores de coagulação no plasma, com subsequente hipocoagulabilidade e suscetibilidade a sangramento. O baço, normalmente, contém uma proporção significativa da massa total de plaquetas (até um terço em algumas espécies), e anormalidades envolvendo o baço podem levar a uma alteração no número de plaquetas circulantes. Por exemplo, congestão esplênica pode resultar em trombocitopenia, e contração esplênica pode resultar em trombocitose. Hemorragia aguda pode resultar em trombocitopenia leve a moderada. Mecanismos potenciais de trombocitopenia causada por hemorragia incluem perda e consumo das plaquetas. Obviamente, a trombocitopenia pode ser causa de hemorragia. Na ausência de outros fatores complicadores, uma trombocitopenia grave (menos que 50.000 plaquetas/μL de sangue) é mais propensa a ser a causa do que o resultado do sangramento. Na avaliação de uma amostra de medula óssea, a hiperplasia megacariocítica é evidência de resposta trombopoiética regenerativa, e um aumento no valor do volume plaquetário médio (VPM) no hemograma frequentemente acompanha tal resposta.

Linfopenia

O termo linfopenia refere-se à diminuição da concentração de linfócitos na circulação sanguínea. É um dado comum no hemograma de animais doentes. Com frequência, o mecanismo preciso da linfopenia não está bem determinado. Presumivelmente, é mediada, ao menos em parte, pelo excesso de glicocorticoides endógenos. A linfopenia pode ser causada por vários mecanismos, incluindo distribuição alterada de linfócitos (tráfego aumentado de linfócitos para os tecidos linfoides e diminuição da saída de linfócitos desses tecidos), linfotoxicidade (dano direto aos linfócitos ou supressão da linfopoiese) de agentes terapêuticos ou infecciosos, perda de linfa rica em linfócitos ou distúrbios congênitos. O tráfego normal de linfócitos pode ser afetado em razão de uma alteração na arquitetura normal do tecido linfoide (p. ex., devido a neoplasia ou inflamação) ou em resposta a sinais de citocinas. O excesso de glicocorticoide pode causar linfopenia via redistribuição a partir do sangue para o tecido linfoide ou via efeitos linfotóxicos diretos. Tratamentos antineoplásicos (quimioterapia ou radioterapia) e medicamentos imunossupressores podem, também, ser linfotóxicos. Algumas imunodeficiências hereditárias (como imunodeficiência

combinada grave ou aplasia tímica) podem causar linfopenia.

Eritrocitose

O aumento da massa de eritrócitos acima de valores normais (*i.e.*, o oposto de anemia) é conhecido como eritrocitose. O termo *policitemia* é frequentemente usado como sinônimo de eritrocitose, mas tecnicamente, e para os propósitos deste capítulo, a policitemia refere-se a um tipo específico de leucemia chamada de *eritrocitose primária* ou *policitemia vera.* A eritrocitose relativa ocorre mais frequentemente devido à desidratação, quando uma proporção diminuída de água no sangue resulta em hemoconcentração. Situação similar pode ocorrer como resultado de contração esplênica mediada por epinefrina. A eritrocitose causada por contração esplênica ocorre em grau mais pronunciado em equinos e pode ocorrer em menor grau em outras espécies. Em ambos os casos, a massa eritrocitária total não está de fato aumentada, mas parece estar assim devido a outros fatores. A eritrocitose secundária refere-se a um verdadeiro aumento na massa de eritrócitos mediado pela Epo ou por uma resposta apropriada à hipoxemia (como pode ser observado em pacientes com doença cardiopulmonar e oxigenação gravemente prejudicada ou defeitos cardiovasculares causadores de desvio da direita para a esquerda), ou em casos raros de tumor que secrete a Epo (eritrocitose secundária inapropriada). A policitemia vera é diagnosticada com base no aumento marcante da massa de eritrócitos (o hematócrito em cães normalmente hidratados vai de 65% a >80%), ausência de hipoxemia, ausência de outros tumores e concentração normal ou diminuída de eritropoetina plasmática. A eritrocitose absoluta, tanto primária quanto secundária, causa aumento na viscosidade do sangue e resulta em fluxo sanguíneo prejudicado e distensão da microvasculatura. Os indivíduos afetados apresentam risco aumentado de hipóxia tecidual e trombose ou hemorragia. Sinais clínicos relacionados (síndrome de hiperviscosidade) podem incluir membranas mucosas eritematosas (Fig. 13-17) e tempo de preenchimento capilar prolongado, vasos escleróticos proeminentes, evidência de trombose ou hemorragia e sinais secundários (p. ex., neurológicos e cardiovasculares) relacionados a sistemas orgânicos específicos afetados.

Fig. 13-17 Eritrocitose absoluta, síndrome da hiperviscosidade, mucosas eritematosas, gato.
O eritema das mucosas é um dos sinais associados à síndrome da hiperviscosidade. Nesse caso, a mucosa oral é mais vermelha (*setas*) que o normal devido à concentração anormalmente alta de eritrócitos e seus aglomerados no sangue. Síndrome da hiperviscosidade também pode ocorrer devido a aumento da concentração plasmática de imunoglobulinas.

(Cortesia de Dr. C. Patrick Ryan, Veterinary Public Health, Los Angeles Departament of Health Sevices; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Neutrofilia

A neutrofilia ocorre em resposta a vários estímulos diferentes, que não são mutuamente excludentes. Os principais mecanismos de neutrofilia são mostrados na Figura 13-18. O entendimento dos achados do hemograma característicos dessas respostas é uma parte importante da medicina veterinária clínica. A inflamação pode resultar em neutropenia, como discutido anteriormente, ou neutrofilia, conforme discutido adiante. Entretanto, antes de passar para uma discussão sobre a neutrofilia inflamatória e o denominado desvio à esquerda, é importante relatar duas outras importantes causas de neutrofilia.

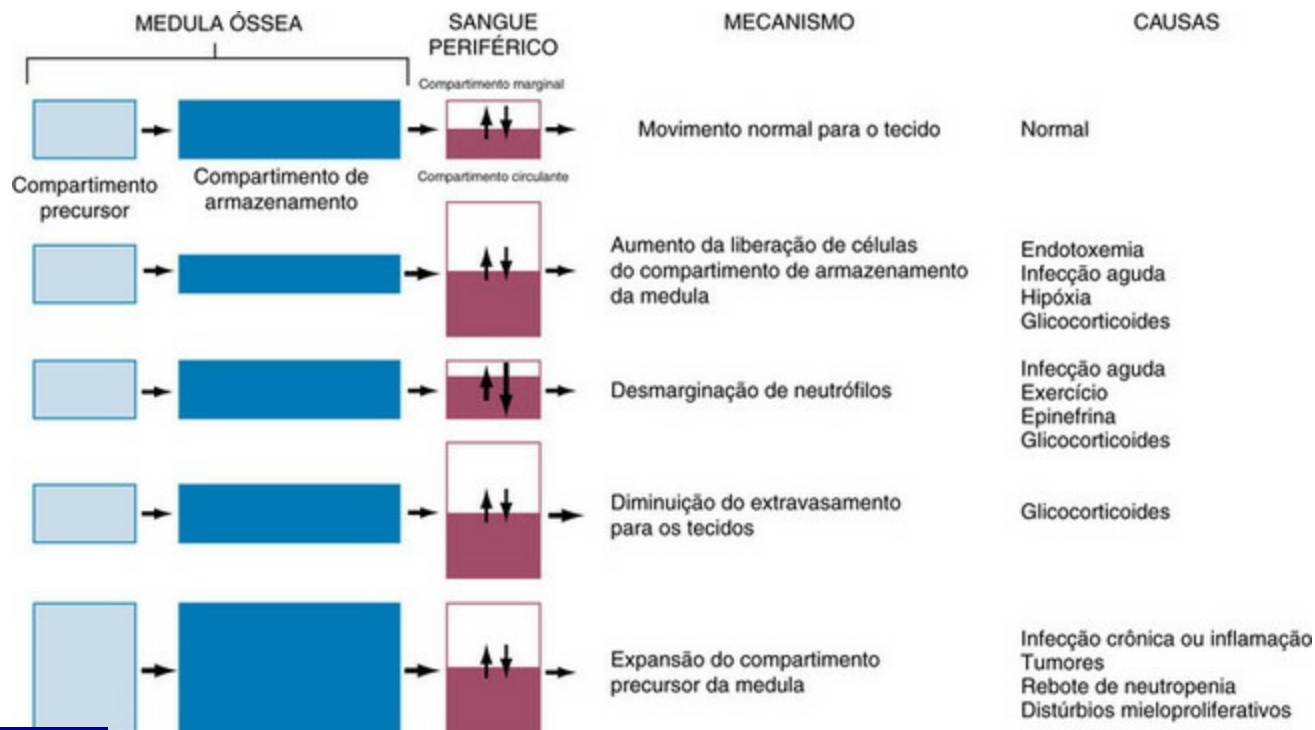



Fig. 13-18 Ilustração esquemática dos mecanismos de leucocitose neutrofílica.

Neutrófilos e seus precursores são distribuídos em cinco compartimentos: um compartimento precursor na medula óssea, que inclui células progenitoras e outras mais comprometidas, os precursores mitoticamente ativos; um compartimento de armazenamento na medula óssea, constituído por células mitoticamente inativas, que incluem neutrófilos maduros e neutrófilos levemente imaturos (bastonetes); um compartimento marginando o sangue periférico (*compartimento marginal*); um compartimento circulante no sangue periférico (*compartimento circulante*); e um compartimento tecidual. O tamanho relativo de cada compartimento é representado pelo tamanho do seu quadro correspondente. A contagem de neutrófilos no sangue periférico mensura apenas o compartimento circulante, que pode ser ampliado pelo aumento da liberação de células do compartimento de armazenamento de medula óssea, pela transferência das células do compartimento marginal para o compartimento circulante, pela diminuição do extravasamento para o tecido ou pela expansão do compartimento de células precursoras na medula óssea.

(Modificada de Finch SC: Hematology, ed. 3, New York, 1983, McGraw-Hill.)

O excesso de glicocorticoides, tanto pela produção endógena quanto pela administração exógena, resulta em um padrão hematológico conhecido como *leucograma de estresse*, caracterizado por neutrofilia com células maduras (*i.e.*, concentração elevada de neutrófilos segmentados), linfopenia e, especialmente em cães, monocitose. A eosinopenia é outro achado do leucograma de estresse, embora na maioria das vezes seja difícil de avaliar, pois os valores de referência para eosinófilos são muito baixos (em alguns laboratórios, o limite inferior do valor de referência é zero). Os mecanismos que contribuem para neutrofilia mediada por glicocorticoides incluem os seguintes:

• Liberação elevada de neutrófilos maduros do compartimento de armazenamento

da medula óssea.

- Marginação diminuída de neutrófilos dentro da vasculatura com aumento resultante no compartimento circulante.
- Diminuição da migração de neutrófilos da corrente sanguínea para os tecidos.

A magnitude da neutrofilia tende a depender da espécie, e os cães apresentam a resposta mais pronunciada (até 35.000 células/μL de sangue) e, em ordem decrescente de magnitude de resposta, gatos (30.000 células/μL de sangue), equinos (20.000 células/μL de sangue) e bovinos (15.000 células/μL de sangue). Com excesso de glicocorticoides por longos períodos, o número de neutrófilos tende a normalizar, enquanto a linfopenia persiste.

A liberação de epinefrina resulta em um padrão diferente, conhecido como *leucocitose fisiológica*, caracterizado por neutrofilia madura (como na resposta aos glicocorticoides) e linfocitose (diferentemente da resposta aos glicocorticoides). Esse fenômeno é de curta duração (menos de 1 hora). A neutrofilia ocorre principalmente em razão de um desvio das células do compartimento marginal para o circulante. A leucocitose fisiológica é comum em gatos (especialmente quando são submetidos a estresse durante a coleta de sangue) e em equinos, menos comum em bovinos e incomum em cães.

Obviamente, a neutrofilia pode também indicar inflamação, e a variação na duração e magnitude do estímulo inflamatório pode produzir diferentes padrões de neutrofilia. Um dado hematológico clássico em pacientes com demanda aumentada por neutrófilos é a presença de formas imaturas no sangue, conhecidas como "desvio à esquerda". Nem todas as respostas inflamatórias têm desvio à esquerda, mas a presença de tal desvio quase sempre significa demanda ativa por neutrófilos no tecido. A magnitude do desvio à esquerda é estimada pelo número de células imaturas e pelo grau de imaturidade. A forma mais leve é caracterizada por número elevado de bastonetes, os quais são precursores imediatos dos neutrófilos segmentados normalmente encontrados na circulação. As formas mais graves envolvem precursores progressivamente imaturos. Um desvio à esquerda é considerado regenerativo se o número de neutrófilos imaturos na circulação diminuir à medida que se tornam progressivamente imaturos. A expressão *desvio à esquerda degenerativo* é algumas vezes usada para descrever casos em que o número de formas imaturas excede o número de neutrófilos segmentados. Da mesma forma que na neutrofilia mediada por glicocorticoides, a magnitude típica da neutrofilia causada por inflamação varia entre as espécies, e os cães apresentam a resposta mais pronunciada.

Neutrofilia marcante pode também ocorrer em função de uma condição

hereditária conhecida como deficiência de adesão leucocitária (LAD), na qual o leucócito não expressa uma molécula de aderência necessária para migração do sangue para o tecido. Essa condição é descrita com mais detalhes na seção de doenças específicas.

Pode ser útil pensar na cinética dos neutrófilos em termos de um modelo produtor-consumidor no qual a medula óssea seja a fábrica, e os tecidos (para onde os neutrófilos eventualmente vão), os consumidores. O compartimento de armazenagem da medula óssea é o estoque da fábrica, e os neutrófilos no fluxo sanguíneo estão em entrega para o consumidor. Dentro dos vasos sanguíneos, os neutrófilos circulantes estão na autoestrada, e os neutrófilos marginais são temporariamente empurrados para fora da estrada. Fisiologicamente, há um fluxo contínuo de neutrófilos do produtor para o consumidor. Assim, o sistema está em homeostase e o número de neutrófilos permanece relativamente constante dentro de um nível normal. Entretanto, patologicamente, pode haver perturbação desse sistema em vários níveis. A granulopoiese diminuída é análoga à produção fabril abaixo do nível normal. A granulopoiese ineficaz é análoga aos bens de consumo produzidos em taxa normal a aumentada, mas eles são danificados durante a fabricação e nunca deixam a fábrica. O desvio à esquerda é análogo à demanda aumentada pelo consumidor, com a entrega pela fábrica de produtos inacabados. Casos de inflamação estabelecida e persistente são caracterizados por hiperplasia granulocítica na medula óssea e por neutrofilia madura, e são análogos a fábricas que têm tido tempo para se ajustarem à demanda elevada aumentando a produção de forma eficiente.

Eosinofilia/Basofilia

A eosinofilia e, menos comumente, a basofilia (que, quando presente, na maior parte das vezes ocorre simultaneamente com a eosinofilia) pode ocorrer em resposta ao parasitismo como parte de uma resposta alérgica, como anormalidade paraneoplásica (devido à produção de citocinas por células neoplásicas ou outras células inflamatórias reagindo à neoplasia), como resposta típica a uma doença infecciosa não parasitária ou em condições idiopáticas raras (p. ex., síndrome hipereosinofílica).

Trombocitose

Trombocitose, ou concentração de plaquetas no sangue acima dos valores de referência, é um achado inespecífico comum em medicina veterinária. Na imensa maioria dos casos, a trombocitose é reativa — uma resposta a outro processo patológico aparentemente não relacionado. Exemplos de condições associadas a essa trombocitose incluem doenças infecciosas e inflamatórias, deficiência de ferro,

hemorragia, endocrinopatias e neoplasia. Os fatores que podem contribuir para trombocitose reativa incluem aumento na concentração de trombopoietina no plasma, citocinas inflamatórias (p. ex., IL-6) ou catecolaminas. A trombocitose pode também ocorrer como parte de uma resposta regenerativa em pacientes que se recuperam de trombocitopenia ou como resultado de uma redistribuição devido à contração esplênica (especialmente em equinos) ou esplenectomia. Nesses casos, a trombocitose é transitória. No caso de esplenectomia, a trombocitose pode ser marcante, mas normaliza-se após algumas semanas. Como a massa total de plaquetas do corpo regula a trombopoiese e uma porção significativa da massa da plaqueta está normalmente no baço, faz sentido que animais esplenectomizados desenvolvam trombocitose. Entretanto, a razão pela qual nesses animais o número de plaquetas circulantes normaliza-se dentro de semanas após a esplenectomia não está clara. Há também uma forma rara de leucemia conhecida como *trombocitemia essencial*, que é caracterizada por trombocitose marcada.

Linfocitose

O termo linfocitose refere-se ao aumento na concentração de linfócitos na circulação sanguínea. Há numerosas causas de linfocitose. Os animais jovens normalmente apresentam concentrações mais elevadas de linfócitos que os animais mais velhos, e animais jovens e saudáveis podem ter contagens que excedam os valores de referência para adultos. Como discutido anteriormente na seção de neutrofilia, a linfocitose também é uma característica de leucocitose fisiológica mediada por epinefrina, resultando na redistribuição de linfócitos no compartimento sanguíneo circulante. A linfocitose mediada por epinefrina pode ser mais marcada que a neutrofilia, particularmente em gatos (contagens de linfócitos > 20.000/μL de sangue não são incomuns). Estímulos antigênicos podem resultar em linfocitose até mesmo em casos raros de linfocitose marcada (até aproximadamente 30.000 células/μL de sangue em cães e 40.000 células/μL em gatos); entretanto, isso não é a regra, mesmo quando há clara evidência de aumento da atividade imunológica nos tecidos linfoides. Em casos de estímulo antigênico, é comum para uma minoria de linfócitos apresentar morfologia “reativa” — linfócitos maiores do que pequenos linfócitos maduros com citoplasma mais abundante e intensamente basofílico e cromatina incompletamente condensada (Fig. 13-19). Da mesma forma que o excesso de glicocorticoides pode causar linfopenia, a deficiência de glicocorticoides (hipoadrenocorticismo) pode causar linfocitose ou a ausência de linfopenia sob condições de estresse que tipicamente resultam em linfopenia mediada por glicocorticoides.

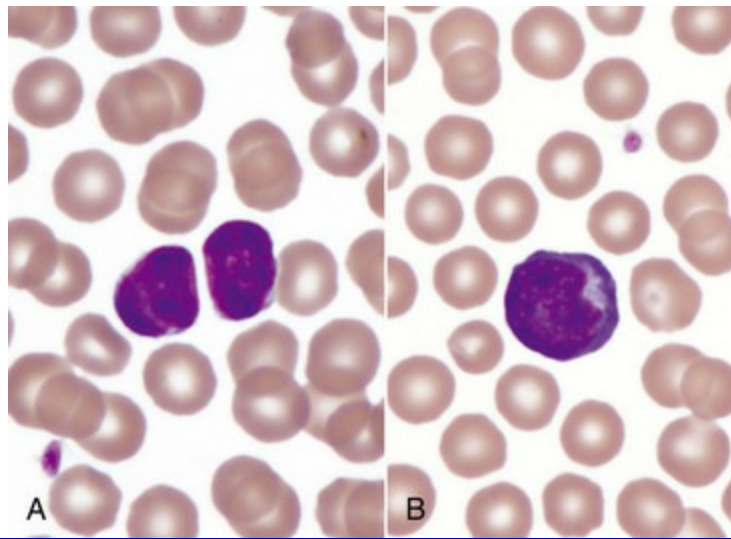



Fig. 13-19 Linfocitose (B), linfócitos, esfregaço sanguíneo de cão.

A, Os pequenos linfócitos são o tipo predominante de linfócitos no sangue sob condições normais. **B**, Linfócito reativo, caracterizado por discreto aumento no tamanho e por maior quantidade de citoplasma basofílico em cão de 16 semanas de idade recentemente vacinado. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Uma condição conhecida como *linfocitose persistente* (PL) ocorre em aproximadamente 30% dos bovinos infectados pelo vírus da leucemia bovina (BLV). A condição é definida com o aumento da concentração de linfócitos no sangue acima do intervalo de referência por, no mínimo, 3 meses. Essa forma de linfocitose é uma proliferação não neoplásica (hiperplasia) dos linfócitos B. Na ausência de outras doenças, bovinos com PL são assintomáticos. No entanto, bovinos infectados com BLV, especialmente aqueles animais com PL, estão em maior risco de desenvolver linfoma de linfócitos B (BLV e linfoma em bovinos são discutidos em mais detalhes posteriormente neste capítulo na seção Neoplasia Hematopoiética). Como na maioria das outras formas de linfocitose benigna, a morfologia da maioria dos linfócitos está dentro dos limites normais em bovinos com PL.

Estrutura ou Função Anormal Secundária das Células Sanguíneas

Na seção precedente, foi dado enfoque nas anormalidades referentes ao número de células sanguíneas. Há, também, várias outras condições adquiridas e congênitas envolvendo estrutura ou função anormal de células sanguíneas. Esta seção discute de forma sucinta a estrutura ou função anormal de células sanguíneas que ocorre secundária a outra doença subjacente. Desordens primárias de células sanguíneas são discutidas adiante neste capítulo, na seção de doenças específicas.

Anormalidades morfológicas detectadas na avaliação microscópica de rotina de esfregaço sanguíneo podem fornecer importantes pistas acerca dos processos patológicos subjacentes. *Poiquilocitose* é um termo amplo que se refere à presença de

eritrócitos com formatos anormais na circulação sanguínea. Na Tabela Web 13-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult, estão listadas as condições associadas com os mecanismos envolvidos na formação de vários tipos específicos de anormalidades morfológicas em eritrócitos, e a Figura 13-15 mostra alguns exemplos.

Da mesma forma, a anormalidade morfológica adquirida de neutrófilos, conhecida como *alteração tóxica* (Fig. 13-20), reflete a produção acelerada de neutrófilos como resposta a um processo inflamatório. As características da alteração tóxica incluem basofilia citoplasmática intensa, presença de pequenas inclusões citoplásmicas cinza-azuladas, conhecidas como corpúsculos de Döhle (frequentemente observados como achado incidental em gatos), e, em casos mais graves, vacuolização citoplasmática. Apesar de não associada à função prejudicada dos neutrófilos, a alteração tóxica ocorre durante a granulopoiese e, assim, tecnicamente é uma forma de displasia (p. ex., os corpúsculos de Döhle são focos de agregados de retículo endoplasmático). A alteração tóxica pode acompanhar qualquer processo inflamatório, mas, em geral, quanto maior a alteração tóxica, mais alto o índice de suspeita de infecção ou endotoxemia. Outras alterações secundárias em neutrófilos podem não ser evidentes morfologicamente. Por exemplo, estudos em humanos e cães têm demonstrado que indivíduos com câncer têm a função dos neutrófilos anormal (incluindo atividade fagocítica, capacidade de matar e atividade de explosão oxidativa) antes do início da terapia. A significância clínica dessa descoberta não está clara.

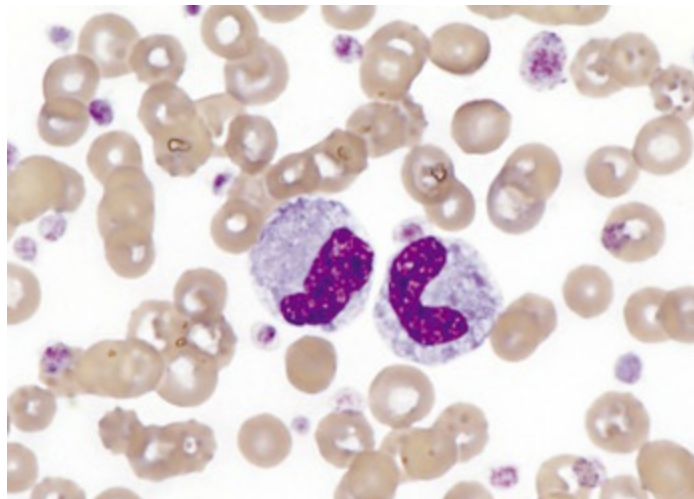



Fig. 13-20 Alteração tóxica, neutrófilos, esfregaço sanguíneo de cão.
Dois neutrófilos bastonetes com citoplasma basofílico e vacuolizado indicando alteração tóxica. Esse cão também apresenta trombocitose reativa. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

As doenças da função plaquetária, também conhecidas como trombopatias,

podem ser primárias ou secundárias. Muitas condições são conhecidas ou suspeitas de causar disfunção plaquetária secundária (hipofunção ou hiperfunção) por alterarem a aderência, agregação plaquetária ou por meio de mecanismos que não são totalmente compreendidos. O Quadro 13-3 mostra condições básicas associadas à disfunção plaquetária secundária.

Quadro 13-3 Condições Conhecidas ou Suspeitas de Causar Disfunção Plaquetária Secundária em Animais

Hipofunção plaquetária secundária

Doença Subjacente

Uremia

- Anticorpos antiplaquetários (também causam trombocitopenia imunomediada)
- Infecção (BVDV, FeLV)
- Hiperglobulinemia
- Aumento de produtos fibrinolíticos
- Hipoamonemia
- Acidente ofídico

Medicamentos ou Outros Agentes Exógenos

Inibidores plaquetários

- AINEs — inibição irreversível (aspirina) ou reversível da ciclo-oxigenase
- Expansores plasmáticos coloidais (p. ex., hidroxietilamido)
- Outros fármacos e agentes exógenos (muitas)

Hiperfunção plaquetária secundária

Doença Subjacente

Infecção (dirofilariose e FMMR em cães, PIF, pasteurelose em bovinos)

- Inflamação
- Neoplasia
- Deficiência de taurina em gatos
- Síndrome nefrótica

AINEs, anti-inflamatórios não esteroidais; *BVDV*, vírus da diarreia viral bovina; *FeLV*, vírus da leucemia felina; *FMMR*, febre maculosa das Montanhas Rochosas; *PIF*, peritonite infecciosa felina.

Métodos de Avaliação Macroscópica e Microscópica

Testes de Rotina

Os testes diagnósticos de rotina frequentemente fornecem grande auxílio com respeito a doenças do sistema hematopoiético. Informações sobre esse tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Testes Adicionais

Outros testes que podem ajudar na avaliação do sistema hematopoiético incluem exame da medula óssea, citologia aspirativa, teste de antiglobulina direta, imunofenotipagem e reação da polimerase em cadeia, discutidos a seguir. Informações sobre esse tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Hemostasia

Informações sobre esse tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Distúrbios em animais domésticos

Anemia aplásica (pancitopenia aplásica)

A anemia aplásica é uma condição rara caracterizada por aplasia ou hipoplasia grave de todas as linhagens hematopoiéticas na medula óssea e citopenias resultantes. O termo é algo errôneo, pois as células afetadas não se limitam à linhagem eritroide (ver mais adiante sobre aplasia eritroide pura na seção sobre doenças imunomediadas). A anemia aplásica também é conhecida de forma mais apropriada por *pancitopenia aplásica.* A destruição de células-tronco hematopoiéticas ou células progenitoras é reconhecida como a causa dessa condição. Outros mecanismos propostos incluem a alteração da função normal das células-tronco devido à mutação ou perturbação do microambiente medular.

Muitas das condições descritas como causadoras de anemia aplásica em animais domésticos o fazem apenas rara ou idiossincrasicamente e, com mais frequência, causam outras anormalidades hematológicas ou não hematológicas. Uma lista parcial das causas de anemia aplásica em animais domésticos inclui:

- Agentes químicos
  - Agentes antimicrobianos (cães e gatos)
  - Agentes quimioterápicos (cães e gatos)
  - Fenilbutazona (equinos e cães)
  - Samambaia (bovinos e ovinos)

- Estrógeno (cães)
- Tricloroetileno (bovinos e ovinos)
- Aflatoxina B_1 (equinos, bovinos, cães e suínos)

- Agentes infecciosos
  - *Ehrlichia* spp. (cães e gatos)
  - Parvovírus (cães e gatos)
  - FeLV (gatos)
  - Vírus da imunodeficiência felina (FIV; gatos)
  - Vírus da anemia infecciosa equina (equinos)

- Idiopática (equinos, bovinos, cães e gatos)

A anemia aplásica ocorre nas formas aguda e crônica. Muitas das causas químicas resultam em doença aguda. Como discutido nas seções prévias sobre os mecanismos da doença, a neutropenia grave tipicamente desenvolve-se dentro de 1 semana após dano agudo à medula óssea, depois que o compartimento de armazenagem for esgotado; a trombocitopenia grave ocorre na 2ª semana. O desenvolvimento de anemia é mais variável, dependendo, em parte, de quão rapidamente a medula se recupera de um dano e do tempo de vida dos eritrócitos da espécie em particular. A neutropenia e a trombocitopenia graves predispõem os indivíduos afetados a infecções e hemorragias, respectivamente. Além da aplasia, as alterações patológicas observadas na medula óssea de animais com anemia aplásica podem incluir evidência de necrose, degeneração de células hematopoiéticas e aumento de macrófagos fagocíticos. A Figura 13-21 mostra os aspirados de medula óssea de um cão com pancitopenia aguda devido à intoxicação por 5-fluorouracil antes e durante a recuperação.

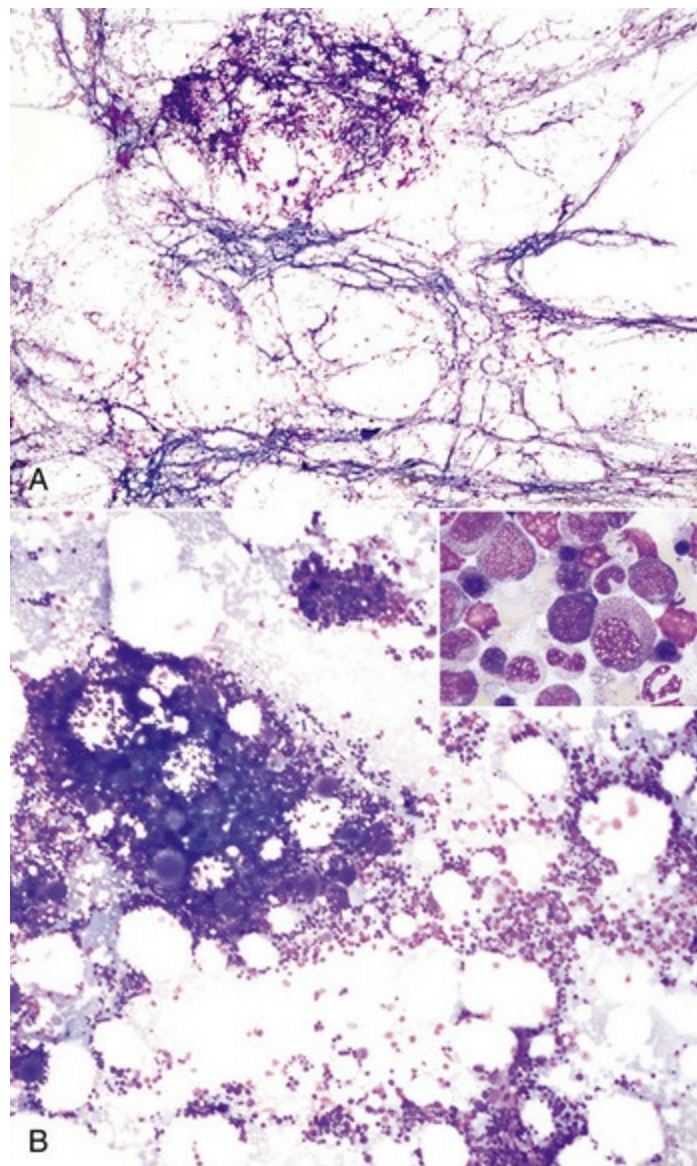



Fig. 13-21 Anemia aplásica, aspirado de medula óssea de cão.

A, O aspirado de medula óssea de um cão, 8 dias após a ingestão de dose tóxica de 5-fluorouracil, mostra células estromais, mas ausência de células sanguíneas em desenvolvimento. **B**, Aspirado de medula óssea do mesmo cão, 1 semana depois, após retomada da hematopoiese. *Detalhe*, Grande ampliação da Figura 13-22, *B*, onde se observam precursores granulocíticos e eritroides em estágios precoce e avançado. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Distúrbios congênitos

Muitos distúrbios hereditários ou presumivelmente hereditários das células sanguíneas foram reconhecidos em animais domésticos, incluindo casos raros ou esporádicos e condições que são de relevância clínica questionável. Esta seção e as seções adiante abordando as doenças específicas de espécies não são abrangentes; mas, ao contrário, concentram-se nas condições comuns, bem caracterizadas ou recentemente relatadas.

Porfirias Eritropoiéticas

As porfirias são alterações hereditárias que se referem às enzimas envolvidas na síntese de porfirinas, precursoras da hemoglobina e de outras proteínas heme. As porfirias resultam em acumulação de compostos porfirínicos tóxicos. A porfiria eritropoiética congênita, transmitida como característica autossômica recessiva, ocorre em bovinos Holandês e Shorthorn, e é caracterizada por coloração marrom-avermelhada dos dentes, ossos e urina causada pelo acúmulo de porfirinas (Fig. 1-75). Devido à circulação de porfirinas fotodinâmicas no sangue, esses animais apresentam lesões de fotossensibilização em áreas não pigmentadas da pele e anemia hemolítica. Todos os tecidos afetados, incluindo os eritrócitos, são fluorescentes sob luz ultravioleta. A destruição prematura de eritrócitos em desenvolvimento e maduros é causada pelo acúmulo de excesso de porfirinas dentro dessas células. A protoporfiria eritropoiética bovina é um distúrbio hereditário da hemessintetase, uma enzima terminal da via de síntese do heme, resultando no acúmulo de protoporfirinas em tecidos e eritrócitos. Essa alteração é herdada como característica autossômica recessiva e está limitada a bovinos Limousin ou cruzas dessa raça. A fotossensibilização é a única manifestação clínica da doença; não há anemia nem alteração da coloração dos dentes e dos ossos. Uma porfiria congênita descrita em gatos siameses e no doméstico de pelo curto assemelha-se à porfiria eritropoiética congênita dos bovinos. Esses gatos apresentam dentes marrons, fotossensibilização e anemia hemolítica.

Deficiência de Piruvato Quinase

A deficiência de piruvato quinase (PK) é uma condição hereditária autossômica recessiva relatada em muitas raças de cães e em menor número de raças de gatos (Abissínio, Somali e doméstico de pelo curto). A isoenzima glicolítica, que é deficiente nos eritrócitos de animais afetados, normalmente catalisa a última reação de geração de ATP na via glicolítica. Assim, há diminuição na produção de ATP em indivíduos que apresentam deficiência de PK, o que resulta na perda das funções normais de membrana e na diminuição do tempo de vida dos eritrócitos. A doença é caracterizada por anemia hemolítica extravascular variando de moderada a grave; contudo é fortemente regenerativa. Em cães, a deficiência de PK tipicamente envolve também sobrecarga de ferro, mielofibrose, osteosclerose e cirrose progressivas. Cães com deficiência de PK normalmente morrem de complicações advindas da doença entre 1-5 anos de idade. Em gatos, a deficiência de PK está associada com anormalidades hematológicas mais moderadas, não com osteosclerose; o prognóstico é mais favorável. Cães com deficiência de PK não têm necessariamente o mesmo defeito genético; assim, testes de DNA para especificar a mutação são recomendados. Em contraste, um teste de DNA simples está disponível para detectar a mutação

comum que afeta gatos Abissínio, Somali e doméstico de pelo curto.

Deficiência de Citocromo b_5 Redutase

A deficiência de citocromo b_5 redutase (Cb_5R, também conhecido como *metaemoglobina redutase*), a enzima que catalisa a redução de metaemoglobina (Fe^{3+}) para hemoglobina (Fe^{2+}), foi reconhecida em muitas raças de cães e no gato doméstico de pelo curto. É provavelmente uma característica autossômica recessiva. Os animais afetados podem apresentar membranas mucosas cianóticas ou intolerância ao exercício, mas não são anêmicos, normalmente não apresentam sinais clínicos de doença e possuem expectativa de vida normal.

Deficiência de Glicose-6-Fosfato Desidrogenase

A deficiência na enzima glicolítica glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), doença comum em humanos e ligada ao cromossomo X, foi relatada em um potro da raça Americano de Sela com excentrocitose e anemia hemolítica persistente, e em um cão macho parcialmente deficiente sem anemia ou sinais clínicos.

Deficiência de Adesão Leucocitária

Informações sobre esse tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Anomalia de Pelger-Huët

A anomalia de Pelger-Huët (PHA) é uma condição caracterizada pela ausência de segmentação normal do núcleo dos granulócitos maduros. Essa condição resulta em granulócitos morfologicamente maduros, mas semelhantes a bastonetes, como ocorre no desvio à esquerda inflamatório; no entanto, na ausência de qualquer outra doença, os animais com PHA não apresentam sinais clínicos ou outros achados laboratoriais indicando inflamação. As células de animais com PHA podem ser distinguidas de formas imaturas não relacionadas à PHA com base no seu padrão de cromatina mais madura (Fig. 13-22). A PHA tem sido descrita em cães, gatos, equinos, coelhos e humanos. A prevalência é maior em algumas raças de cães. Em pastores australianos, a forma de hereditariedade é autossômica dominante com penetração incompleta. A forma heterozigota ocorre em muitos casos de PHA e, provavelmente, não apresenta nenhum significado clínico. Nesses casos, a forma da maioria dos núcleos dos granulócitos assemelha-se à dos bastonetes e metamielócitos. Uma forma homozigota rara de PHA foi também relatada em coelhos e gatos. Essa forma está associada a anormalidades esqueléticas e natimortalidade ou mortalidade precoce nessas espécies (também há relatos raros de PHA homozigota em humanos

sem anormalidades esqueléticas associadas ou tempo de vida diminuído). Nas células com PHA de pacientes homozigotos, os núcleos dos granulócitos são redondos ou ovais. Uma condição adquirida, reversível e que mimetiza PHA, conhecida como pseudo-PHA, é ocasionalmente observada em animais com doenças infecciosas, neoplasia ou associada à administração de medicamentos.

A

B

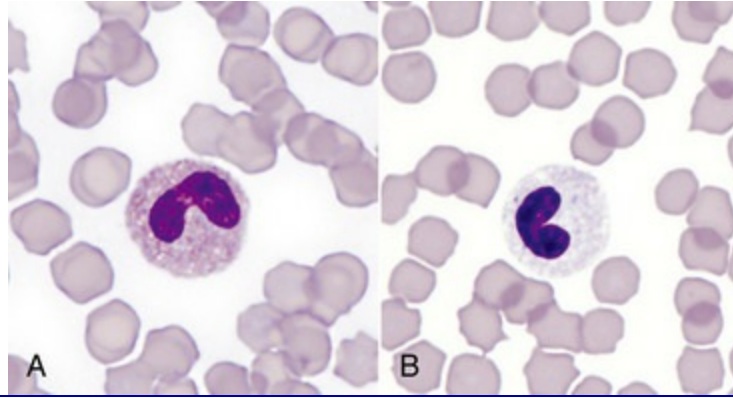



Fig. 13-22 Anomalia de Pelger-Huët, esfregaço sanguíneo de gato.
Eosinófilo (**A**) e neutrófilo (**B**) apresentam núcleos hipossegmentados com cromatina condensada madura. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Síndrome de Chédiak-Higashi

A síndrome de Chédiak-Higashi (CHS) é uma condição autossômica recessiva rara caracterizada por infecções piogênicas recorrentes, tendência a sangramento, hipopigmentação cutânea e ocular, e inclusão citoplasmática proeminente em células sanguíneas. A CHS tem sido descrita em várias raças de bovinos e em gatos persas. Os genes alterados codificam uma proteína denominada *beige* ou *LYST* (regulador de tráfego dos lisossomos), cujas funções específicas ainda estão sendo investigadas. Indivíduos com CHS apresentam imunidade celular inata gravemente comprometida devido à neutropenia, além de quimiotaxia e função de destruição por granulócitos e linfócitos citotóxicos prejudicadas.

Uma das características clássicas da CHS é a tendência ao sangramento causada por disfunção plaquetária. As plaquetas de indivíduos com CHS carecem de grânulos densos que contêm normalmente moléculas-chave bioativas envolvidas na hemostasia, incluindo agonistas plaquetários, como ADP e serotonina. A agregação plaquetária *in vitro* em resposta ao colágeno, em particular, é gravemente comprometida.

Trombastenia de Glanzmann

A trombastenia de Glanzmann (GT) é um defeito na função plaquetária causado pela

expressão defeituosa da integrina $\alpha_{IIb}\beta_{3a}$ (também conhecida como GPIIb-IIIa). A molécula $\alpha_{IIb}\beta_{3a}$ apresenta múltiplas funções, mas é mais conhecida como um receptor de fibrinogênio que é essencial para a agregação plaquetária normal. Tendências a sangramentos variam largamente entre os animais afetados, e os sangramentos tendem a ocorrer, principalmente, em superfícies mucosas. A condição é caracterizada pela ausência *in vitro* de resposta a todos os agonistas plaquetários e retração do coágulo gravemente comprometida. A GT foi reconhecida em cães das raças Gigante dos Pirineus e Otterhound, e em um cavalo Quarto de milha, cruza de Puro-sangue inglês e uma potranca Oldenburg. Até agora, todos os casos relatados em animais envolviam mutações no gene IIb. Testes moleculares estão disponíveis para detectar cães Gigantes dos Pirineus e Otterhounds afetados ou portadores, e detectar as mutações relatadas em equinos.

Trombopatia CalDAG-GEFI

As condições caracterizadas pela incapacidade de transmitir informações na forma de sinais em resposta à maioria dos agonistas plaquetários foram descritas em cães Basset hound, Esquimó americano, Landseer ECT e em bovinos da raça Simental. A base molecular envolve mutações no gene que codifica o fator de troca de guanina nucleotídeo, CalDAG-GEFI. A expressão de receptores de plaquetas em animais afetados é aparentemente normal. Todas as mutações relatadas foram associadas com tendência hemorrágica.

Intoxicações

Agentes Oxidativos

Em vez de apresentar uma lista exaustiva, nesta seção são descritos alguns dos agentes oxidativos mais comumente reconhecidos como causadores de anemia hemolítica ou função hemolítica alterada em espécies comuns de animais domésticos. Danos oxidativos podem resultar em hemólise extravascular devido à fagocitose de eritrócitos danificados pelos macrófagos esplênicos ou hemólise intravascular, caso o dano seja grave o bastante. Em equinos, a intoxicação por bordo-vermelho *(Acer rubrum)* é bem caracterizada e resulta em anemia hemolítica intravascular aguda potencialmente fatal e metaemoglobinemia. A ingestão de quantidade suficiente de folhas murchas ou secas, ou de cascas, causa a formação de corpúsculos de Heinz, excentrocitose, hemólise intravascular grave e metaemoglobinemia. As alterações pós-mortais comuns incluem icterícia, hemossiderose esplênica, esplenomegalia, fígado com coloração marrom e intumescido e rins intumescidos, que podem apresentar-se de cor vermelho-escura ou preto-azulada. Histologicamente, os rins

apresentam cilindros característicos de coloração entre vermelho e marrom em seus túbulos (nefrose hemoglobinúrica).

A fenotiazina pode causar formação de corpúsculos de Heinz em equinos. Em ruminantes, *Brassica* e centeio estão associados à formação dos corpúsculos de Heinz; a intoxicação por nitrito causa metaemoglobinemia.

A intoxicação por cobre é uma causa bem conhecida de anemia hemolítica intravascular aguda em ovinos e também pode ocorrer em caprinos e bezerros. A condição ocorre em animais que acumularam grande quantidade de cobre no fígado. O cobre é liberado sob condições de estresse (p. ex., transporte, fome) e acredita-se que cause hemólise como resultado de interação direta com as proteínas de membrana, peroxidação de lipídios, formação de espécies reativas de oxigênio e inibição enzimática. Animais afetados apresentam-se, com frequência, acentuadamente ictéricos, e a nefrose hemoglobinúrica é uma lesão pós-morte clássica.

Cebola e alho são comumente reconhecidos como causa de formação de corpúsculos de Heinz em eritrócitos e anemia hemolítica em cães e gatos, mas podem causar danos oxidativos em eritrócitos de outras espécies de animais domésticos, incluindo equinos e bovinos. Outras causas de formação de corpúsculos de Heinz em eritrócitos de cães incluem acetaminofeno, benzocaína, naftaleno, fenil-hidrazina, vitaminas K_1 e K_3, e intoxicação por zinco. Outras causas de formação de corpúsculos de Heinz em eritrócitos de gatos incluem acetaminofeno, benzocaína, metionina, naftaleno, propofol e propilenoglicol.

Ofidismo

A anemia hemolítica que resulta de ofidismo (envenenamento por serpentes) tem sido relatada em equinos e cães. Alguns venenos contêm fosfolipases que causam hemólise intravascular; esferocitose e hemólise extravascular consistente também foram relatadas.

Distúrbios nutricionais e metabólicos

A desnutrição grave é, provavelmente, causa de anemia não regenerativa em todas as espécies, atribuível a deficiências combinadas de aminoácidos, energia e cofatores essenciais. Até o momento, a deficiência específica mais comumente reconhecida que resulta em anemia é a deficiência de ferro. A deficiência de ferro não é, normalmente, uma deficiência nutricional primária; mas, em vez disso, ocorre secundariamente ao esvaziamento dos estoques de ferro via hemorragia crônica. A via mais comum de hemorragia é o trato GI (p. ex., como resultado de neoplasia, especialmente carcinoma ou linfoma GI, em animais velhos ou infecção por

ancilóstomos em filhotes). A hemorragia crônica também pode ser causada por muitas outras coisas, incluindo ectoparasitismo acentuado (p. ex., infestações por piolhos em bovinos, intensa infestação por pulgas em filhotes de gatos e cães), neoplasia em outros locais que não o trato GI e diáteses hemorrágicas. Animais lactentes em crescimento rápido podem apresentar deficiência de ferro quando comparados com adultos porque o leite é uma dieta pobre em ferro. Em muitos casos, essa deficiência tem pouco significado clínico (de fato, é normal). Uma exceção importante são os leitões que não têm acesso ao ferro, o que pode causar anemia, falha no desenvolvimento e mortalidade aumentada. Por essa razão, os leitões recém-nascidos recebem rotineiramente ferro parenteral (injeções intramusculares de ferro dextrano).

Outras deficiências nutricionais específicas causadoras de anemia em animais são incomuns ou raras. A deficiência de cobre pode causar deficiência de ferro em ruminantes e ocorrer por causa da forragem deficiente em cobre ou por comprometimento da utilização de cobre em razão de dieta rica em molibdênio ou sulfato. Acredita-se que a deficiência de cobre prejudique a produção de ceruloplasmina, uma enzima contendo cobre envolvida na absorção GI de ferro. A anemia por deficiência de cobre, como a anemia por deficiência de ferro, é tipicamente microcítica hipocrômica. As deficiências de cobalamina (vitamina B_{12}) e folato são reconhecidas como causa de anemia em humanos, mas são raras em outros animais.

Doenças infecciosas

Esta seção abrange os agentes infecciosos dentro do mesmo gênero, reconhecidos por causar doenças em várias espécies. Outros agentes infecciosos com especificidade mais limitada de hospedeiro (p. ex., *Cytauxzoon* spp. em gatos, retrovírus felino e equino) são tratados nas seções posteriores sobre doenças específicas por espécies. No decorrer de ambas as seções, as doenças são organizadas por taxonomia (protozoárias, bacterianas, riquetsiais e virais).

Babesiose

Babesia spp. são protozoários intracelulares (piroplasmas) transmitidos por artrópodes (carrapatos e moscas picadoras) por via transplacentária ou por transfusões sanguíneas. Há crescentes evidências de que a infecção também seja transmitida por brigas entre cães. *Babesia* spp. causam anemia hemolítica em equinos, bovinos, cães, gatos e em várias espécies não domésticas. Esses organismos são tipicamente classificados pelo tamanho em grandes ou pequenos, classificação fundamentada na avaliação morfológica rotineira por meio de microscopia de luz.

Exemplos de organismos grandes e pequenos são mostrados na Figura 13-23. *B. equi* e *B. caballi* infectam equinos e outros equídeos em áreas tropicais e subtropicais por todo o mundo (*B. equi,* que também infecta linfócitos, não é considerada verdadeira *Babesia,* mas é filogeneticamente mais relacionada com *Theileria* e *Cytauxzoon*). *B. bovis* e *B. bigemina* (organismos de formas pequena e grande, respectivamente) são babésias patogênicas para bovinos. Esses organismos apresentam distribuição mundial, mas foram erradicados na América do Norte. Outras espécies menos patogênicas de babésias também podem infectar bovinos. Em cães, infecções por grandes e pequenas babésias estão associadas com anemia hemolítica. A forma grande predominante é *B. canis*, que possui três subtipos (*canis, rossi* e *vogeli*). *B. canis vogeli* é considerada a cepa menos patogênica e a mais comumente encontrada nos Estados Unidos. Em algumas áreas, particularmente no sudeste dos Estados Unidos, a soroprevalência de *B. canis* é alta e muitos cães infectados são portadores assintomáticos crônicos. Há também relatos de cães infectados por outras grandes babésias, incluindo a causada por um organismo com alta homologia molecular para *B. bovis*. Pequenas babésias em cães incluem *B. gibsoni*, *B. conradae* e uma forma conhecida como *isolado espanhol* (antiga *Theileria annae)*. Uma série de espécies de babésias (*B. cati*, *B. felis*, *B. herpailuri*, *B. pantherae* e outras) foi relatada em gatos domésticos e selvagens em todo o mundo. Pouco se sabe sobre a epidemiologia da babesiose felina; a gravidade da doença varia de assintomática a grave.

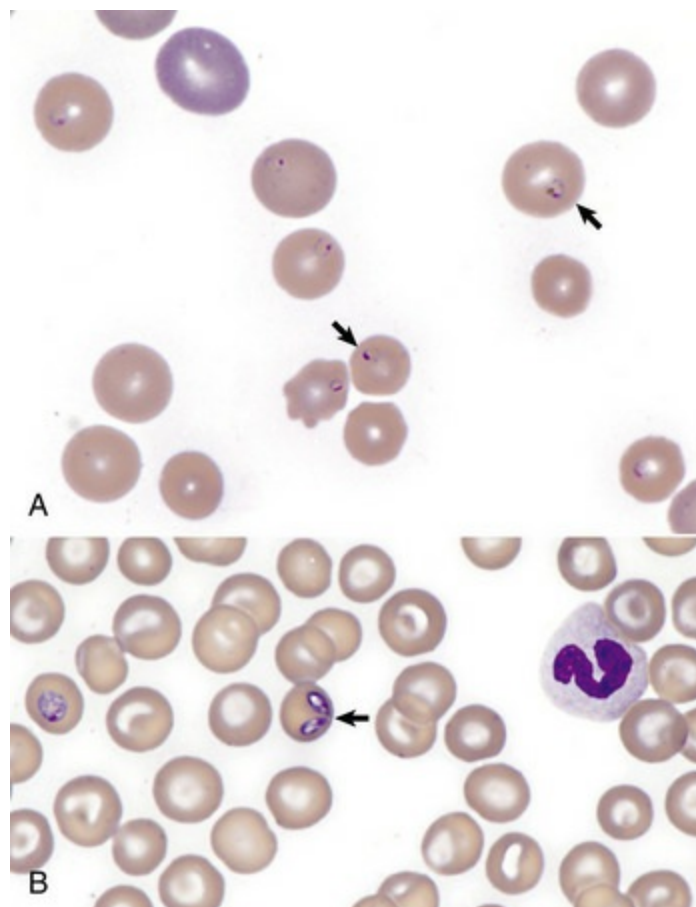



Fig. 13-23 Babesiose, esfregaço sanguíneo de cão.

A, Forma pequena (*setas*) de *Babesia* (compatível com *Babesia gibsoni*). **B**, *Babesia canis* (*seta*) infectando eritrócitos. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A babesiose pode causar tanto hemólise intravascular como extravascular e também está associada com um largo espectro de outros sinais clínicos. A grande variação de sinais clínicos é o resultado de variações na patogenicidade dos organismos e suscetibilidade do hospedeiro. A infecção com cepas altamente virulentas pode causar doença multissistêmica grave. Nesses casos, imunoestimulação massiva e liberação de citocina causam distúrbios circulatórios que podem resultar em choque, indução de resposta inflamatória sistêmica e síndromes de disfunção de múltiplos órgãos. Os mecanismos de hemólise incluem dano direto ao eritrócito pelas proteases produzidas pelo protozoário, destruição imunomediada e dano oxidativo. Em animais com doença aguda, os sinais incluem febre, letargia, palidez, hemoglobinúria, esplenomegalia e icterícia. Os animais muitas vezes são trombocitopênicos, presumivelmente resultado de destruição imunomediada das plaquetas. Esses animais também podem apresentar linfadenopatia. Os sinais menos comuns incluem edema, ascite, sinais neurológicos centrais, insuficiência renal, rabdomiólise, estomatite e gastroenterite.

As babésias, normalmente, podem ser detectadas na avaliação de esfregaços sanguíneos de animais com doença aguda. Eritrócitos infectados podem ser mais prevalentes em sangue capilar, de modo que os esfregaços sanguíneos confeccionados a partir de sangue retirado da ponta da orelha ou do leito das unhas podem aumentar a probabilidade da detecção microscópica dos organismos. Esfregaços de capa flogística também possuem população rica em eritrócitos infectados. A metodologia de diagnóstico mais sensível é a técnica de PCR para detectar infecção em animais com níveis muito baixos de parasitemia. Na necropsia, animais que morreram por babesiose aguda apresentam esplenomegalia, icterícia, hemoglobinúria, rins intumescidos e corados por hemoglobina, e focos hemorrágicos subepicárdicos e subendocárdicos. O sangue extravasa da superfície de corte do baço, que se apresenta aumentado e congesto. A vesícula biliar é normalmente distendida com bile espessa. Uma característica notável da infecção por *B. bovis* é a congestão de toda a substância cinzenta do encéfalo, facilmente observada quando comparada à substância branca. Os eritrócitos parasitados são mais bem visualizados em esfregaços de impressão de rins, encéfalo e musculatura esquelética. As alterações microscópicas observadas no fígado e nos rins são típicas de crises hemolíticas e incluem degeneração induzida por anemia, necrose de hepatócitos periacinares e

colestase, e nefrose hemoglobinúrica (degeneração do epitélio tubular associada a cilindros de hemoglobinúria intratubulares). Na medula óssea, observa-se hiperplasia eritroide. Em animais que sobrevivem à doença aguda, há acúmulo de hemossiderina em fígado, rins, baço e medula óssea. Em casos crônicos, há hiperplasia de macrófagos na polpa vermelha do baço.

Teileriose

Theileria spp. são protozoários transmitidos por carrapatos que infectam muitos animais domésticos e selvagens artiodáctilos pelo mundo todo. A infecção é caracterizada por esquizontes intralinfocíticos e piroplasmas pleomórficos intraeritrocíticos (merozoítos e trofozoítos). Os estágios tardios lembram intimamente *Cytauxzoon* e pequenas babésias. As teilérias patogênicas reconhecidas em bovinos incluem *Theileria parva* (agente causador da febre da costa leste na África), *T. annulata* (agente causador da teileriose tropical em regiões do Mediterrâneo, Oriente Médio e Ásia) e *T. buffeli*, que recentemente foi documentada como causa de anemia hemolítica nos Estados Unidos. Os possíveis mecanismos de anemia na teileriose incluem invasão por merozoítos em precursores eritroides associada a hipoplasia eritroide (como ocorre com a infecção por *T. parva*), hemólise imunomediada, fragmentação mecânica devido a vasculite ou a microtrombos, destruição enzimática por proteases e dano oxidativo. Os sinais clínicos observados em bovinos com anemia grave decorrente da infecção por *T. buffeli* incluem decúbito, febre, palidez, taquicardia e linfadenopatia. As alterações observadas na necropsia incluem hemossiderose esplênica, edema de linfonodos e de tecido subcutâneo, derrames torácicos e peritoneais, e pneumonia.

Tripanossomíase

Tripanossomos são protozoários flagelados que normalmente sobrevivem em animais selvagens, para os quais não são patogênicos. Esses agentes são transmitidos por vetores artrópodes. Algumas espécies de *Trypanosoma* spp. são reconhecidas como causa de anemia hemolítica em animais de regiões tropicais e subtropicais fora da América do Norte. *T. brucei* e *T. evansi* acometem equinos. *T. congolense* e *T. vivax* acometem bovinos. As espécies de tripanossomos que causam anemia em outras espécies de animais incluem *T. simiae* em suínos e *T. brucei* em camelos e equinos. Os tripanossomos também causam doença não hemolítica (p. ex., *T. cruzi*, que é o agente da doença de Chagas ou tripanossomíase americana) em muitos hospedeiros. Além disso, há variantes não patogênicas (p. ex., *T. theileri* em bovinos por todo o mundo). Os tripanossomos não infectam eritrócitos, mas ocorrem como tripomastigotas livres (formas flageladas com membrana ondulante) no sangue (Fig. 13-24, *A*) ou como

amastigotas nos tecidos. Acredita-se que o mecanismo de desenvolvimento da anemia seja imunomediado. Bovinos com tripanossomíase aguda têm anemia significativa que inicialmente apresenta caráter regenerativo, o qual tende a ser mais discreto com o tempo. A intensidade da parasitemia é facilmente perceptível nas infecções por *T. vivax* e *T. theileri* porque os organismos estão presentes em grande quantidade no sangue, mas não com *T. congolense*, que se localiza na vasculatura do encéfalo e do músculo esquelético. Os bovinos infectados por *T. congolense* desenvolvem doença crônica debilitante: apresentam pelo áspero e arrepiado, abdome distendido, febre, diarreia intermitente e intolerância ao exercício. A mortalidade é maior quando a infecção é por *T. vivax*, geralmente em decorrência de doenças infecciosas agudas intercorrentes, como a salmonelose. As alterações observadas na necropsia de bovinos com tripanossomíase incluem caquexia, edema generalizado com aumento de líquido nas cavidades corpóreas e aumento generalizado de linfonodos. Broncopneumonia, coração flácido e atrofia serosa da gordura pericárdica podem estar presentes. Fígado e rins estão aumentados. Os linfonodos estão aumentados mais do que quatro vezes em relação ao seu tamanho normal devido à hiperplasia linfoide, e a maior parte da medula óssea amarela é substituída por tecido hematopoiético vermelho. O baço está aumentado devido à hiperplasia linfoide e apresenta consistência firme ao corte.

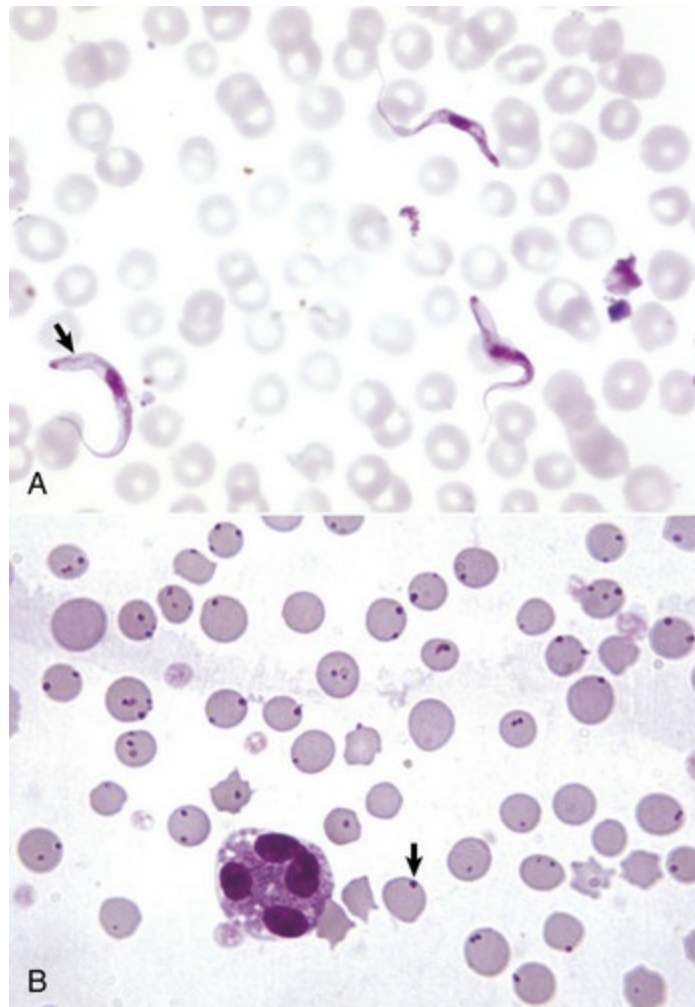



Fig. 13-24 Parasitas hemotrópicos, esfregaço sanguíneo de bovino.

A, Tripanossomíase. Tripanossomos são protozoários flagelados (*seta*) caracterizados por membrana ondulante, cinetoplasto e núcleo. Esses micro- organismos podem ser identificados em gota úmida preparada a partir da capa flogística após centrifugação. **B**, Anaplasmose, *Anaplasma marginale*. Observe os micro-organismos escuros (*seta*), a maioria dos quais está localizada na margem dos eritrócitos. Anaplasmose causa anemia, principalmente por hemólise extravascular imunomediada.

*(**A,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B,** cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Anaplasmose e Erliquiose

Anaplasma spp. são riquétsias que podem ser transmitidas por vetores artrópodes (carrapatos e moscas picadoras) ou por agulhas contaminadas por sangue. Anaplasmose é causa de anemia hemolítica em bovinos de áreas tropical e subtropical no mundo todo. *A. marginale*, considerada a espécie mais patogênica, tem distribuição mundial. *A. centrale* é encontrada na América do Sul, África e Oriente Médio. Os nomes das espécies refletem a típica localização dos micro-organismos nos eritrócitos, na periferia ou mais centralmente. Uma espécie relacionada, *A. ovis*, afeta ovinos e caprinos de áreas tropical e subtropical no mundo todo. Animais selvagens, como cervídeos, alces e bisões, podem estar infectados latentemente e, dessa forma,

servem como reservatórios para *A. marginale*. Os anaplasmas infectam os eritrócitos intracelularmente.

A anaplasmose causa anemia principalmente por hemólise extravascular imunomediada. A gravidade da doença em animais infectados varia com a idade. Bezerros infectados com menos de 1 ano de idade raramente desenvolvem doença clínica, enquanto bovinos com 3 anos de idade ou mais provavelmente desenvolvem doença grave e potencialmente fatal. A razão para essa diferença não está bem estabelecida. Em animais clinicamente afetados, os sinais comuns incluem letargia ou prostração, palidez e icterícia. Em animais que morreram por anaplasmose aguda, observam-se sangue com baixa viscosidade, tecidos pálidos ou ictéricos, baço aumentado e túrgido, e fígado ictérico com vesícula biliar distendida. Em animais na fase aguda da doença, os *A. marginale* são facilmente observados nas avaliações rotineiras de esfregaços sanguíneos (Fig. 13-24, *B*). Em animais em fase de recuperação, os micro-organismos podem ser observados, embora com dificuldade. Bovinos sobreviventes tornam-se portadores crônicos (e, dessa forma, reservatório para a infecção de outros animais) e desenvolvem parasitemia cíclica, que tipicamente não é detectada em esfregaços sanguíneos. A realização de esplenectomia em animais portadores resulta em parasitemia acentuada e hemólise aguda. A metodologia de diagnóstico mais sensível é a técnica de PCR, usada para a detecção da infecção em animais com baixos níveis de parasitemia.

As erlíquias são bactérias pequenas, pleomórficas, Gram-negativas e intracelulares, transmitidas por carrapatos. Algumas *Ehrlichia* spp. apresentam tropismo para granulócitos e suas mórulas são algumas vezes encontradas no citoplasma dos neutrófilos de animais afetados (Fig. 13-25). Por meio de análise molecular, observou-se que organismos previamente considerados entidades distintas — *E. equi,* o agente da erliquiose granulocítica humana; e *E. phagocytophilum* — são geneticamente indistinguíveis. Ambos os agentes são agora designados *Anaplasma phagocytophilum*. A erliquiose granulocítica ocorre naturalmente em equinos *(A. phagocytophilum),* cães *(A. phagocytophilum* e *E. ewingii*), e gatos *(A. phagocytophilum*). *A. phagocytophilum* sobrevive dentro de neutrófilos por desregular importantes funções bactericidas, incluindo o sistema NADPH oxidase e por retardar a apoptose de neutrófilos. As manifestações clínicas comuns de infecção incluem febre e sinais relacionados aos processos que afetam tipos celulares ou teciduais que não sejam neutrófilos (p. ex., trombocitopenia, anemia e poliartrite imunomediada). Neutropenia pode ocorrer em animais infectados com *A. phagocytophilum,* mas o mecanismo não está claro. A julgar pelas evidências sorológicas de exposição ao *A. phagocytophilum,* a maioria dos cães infectados de forma natural provavelmente se mantém saudável.

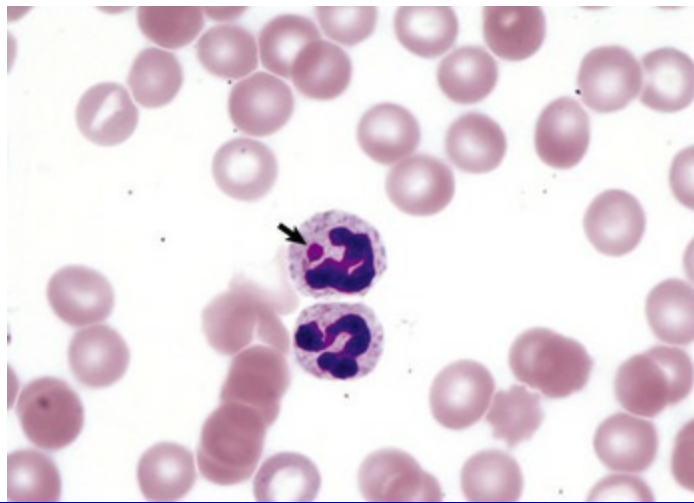



Fig. 13-25 Erliquiose granulocítica, *Anaplasma phagocytophila*, esfregaço sanguíneo de cão. O neutrófilo de cima contém uma inclusão (*seta*) compatível com mórula de *Anaplasma phagocytophila*. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Algumas erlíquias apresentam tropismo para células mononucleares, mas as manifestações clínicas estão normalmente relacionadas a outros tipos de células ou sistemas orgânicos. A mórula pode ser encontrada em células mononucleares de animais infectados nos exames de rotina de esfregaço sanguíneo, e a observação de esfregaços da capa flogística aumenta a possibilidade de detecção do micro-organismo. Em equinos, *E. risticii* — o agente da febre equina do Potomac (também conhecida como erliquiose monocítica equina) — infecta monócitos e enterócitos e é primariamente uma doença diarreica (Cap. 7). Em cães, *E. canis,* o agente da erliquiose monocitotrópica canina, infecta células mononucleares. A infecção por *E. chaffeensis,* o agente da erliquiose monocítica humana, também tem sido relatada em cães. A erliquiose monocitotrópica canina apresenta-se nas formas aguda e crônica. Os animais afetados com a forma aguda tipicamente apresentam febre, aumento de tamanho dos linfonodos e esplenomegalia. A trombocitopenia e a anemia não regenerativa são alterações comumente observadas. Cães não tratados e em recuperação da forma aguda desenvolvem uma fase subclínica na qual podem apresentar trombocitopenia leve e persistente. Alguns desses cães desenvolvem a doença na forma crônica, que pode ser debilitante e, em alguns casos, trazer risco de morte. Em alguns estudos, relatou-se que os cães da raça Pastor alemão com erliquiose são predispostos a doenças clínicas particularmente graves. Casos graves são caracterizados por perda de peso, aumento de tamanho dos linfonodos, pirexia, trombocitopenia e anemia não regenerativa. Os animais trombocitopênicos podem apresentar graves tendências a sangramento. Alguns cães com a doença na forma crônica desenvolvem pancitopenia. As alterações observadas na necropsia variam com o estágio da doença. Na forma aguda da doença, há petéquias e equimoses

disseminadas com esplenomegalia e linfadenomegalia. Cães infectados com a forma crônica apresentam emaciação. A medula óssea é hiperplásica e vermelha na doença aguda, mas torna-se hipoplásica e pálida em animais com pancitopenia. Achados histológicos incluem infiltrado inflamatório plasmocitário perivascular generalizado, que é mais acentuado em animais com doença crônica. Meningoencefalite não supurativa multifocal, pneumonia intersticial e glomerulonefrite ocorrem na maioria dos cães com essa doença. As erlíquias são de difícil detecção histológica; a avaliação de esfregaços de impressão do pulmão, fígado, linfonodos e baço, corados com Wright-Giemsa, é o meio mais efetivo de detectar mórulas desse agente em macrófagos. A erliquiose frequentemente é diagnosticada com base em testes sorológicos, mas as técnicas de PCR são mais sensíveis.

Anaplasma platys (antigamente conhecido como *Ehrlichia platys*) é uma riquétsia que infecta plaquetas de cães, causando trombocitopenia recorrente e acentuada (a doença também é conhecida como *trombocitopenia cíclica infecciosa canina*). A doença é transmitida por carrapatos e tem sido descrita em todo o mundo. Evidências de hiperplasia megacariocítica e antígenos associados a organismos em macrófagos indicam que a trombocitopenia provavelmente resulta do aumento da destruição plaquetária. A infecção, geralmente, é considerada assintomática, e a mórula desse micro-organismo dentro das plaquetas pode ser detectada incidentalmente em esfregaço sanguíneo, mas há relatos raros descrevendo sinais clínicos mais graves em animais infectados.

Doenças por Clostrídios

Certas espécies de *Clostridium* podem potencialmente causar anemia hemolítica fatal em animais. O mecanismo de hemólise envolve uma toxina bacteriana (fosfolipase C ou lecitinase) que enzimaticamente degrada as membranas celulares causando hemólise intravascular aguda. *C. haemolyticum* e *C. novyi* tipo D causam, em bovinos, uma doença denominada *hemoglobinúria bacilar* (a expressão “água vermelha” também tem sido utilizada para essa doença e para anemias hemolíticas em bovinos causadas por *Babesia* spp.). Doença similar de ocorrência natural foi relatada em ovelhas e alces. Em bovinos, a doença está associada à migração de larvas de *Fasciola hepatica* em animais suscetíveis. Esporos de clostrídios ingeridos podem permanecer nas células de Kupffer do fígado por longo tempo sem causar doença. Entretanto, quando as larvas migratórias de fascíolas causam necrose hepática, o ambiente anaeróbico resultante estimula os clostrídios a proliferarem e produzirem suas toxinas hemolíticas, causando necrose hepática adicional. Hemoglobinúria bacilar também tem sido associada com biópsia hepática em bovinos. *C. perfringens* tipo A causa anemia hemolítica intravascular em cordeiros e bezerros — condição conhecida

como *doença do cordeiro amarelo, amarelos* ou *icterícia enterotoxêmica* devido à icterícia característica. O organismo é um habitante normal do trato GI desses animais, mas pode proliferar de forma anormal em resposta a algumas dietas. *C. perfringens* também é associado à anemia hemolítica intravascular em equinos com abscessos decorrentes da infecção por clostrídios e em ovelhas com mastite por clostrídios.

Leptospirose

A leptospirose é reconhecida como causa de anemia hemolítica em bezerros, cordeiros, suínos e rinocerontes negros. Leptospiras que estão associadas com doença hemolítica incluem *Leptospira interrogans* sorovar *pomona* e *icterohaemorrhagiae*. Os mecanismos propostos da doença incluem hemólise extravascular imunomediada (aglutininas frias — IgM) e hemólise intravascular enzimática (fosfolipase produzida pelo micro-organismo).

Leptospiras são encontradas em qualquer local do ambiente. A infecção ocorre percutaneamente e por meio das superfícies mucosas, e é seguida por leptospiremia; em seguida, os organismos localizam-se preferencialmente em certos tecidos (p. ex., rins, fígado e útero grávido). A leptospirose pode causar outras manifestações além da hemólise (p. ex., falência renal, falência hepática, aborto e outras condições), que não serão discutidas aqui.

Além da anemia, as alterações comuns em animais com hemólise induzida pela leptospirose incluem hemoglobinúria e icterícia. Na necropsia, é observada necrose tubular renal, que ocorre em parte devido à hemoglobinúria (nefrose hemoglobinúrica).

Micoplasmose Hemotrópica

Micoplasmas hemotrópicos ou *hemoplasmas* abrangem um grupo de bactérias, anteriormente pertencentes aos gêneros *Haemobartonella* ou *Eperythrozoon*, que comumente infectam eritrócitos de muitas espécies de animais domésticos, de laboratório e selvagens. Micoplasmas hemotrópicos que afetam espécies domésticas comuns estão listados na Tabela 13-2. O modo de transmissão é mal compreendido, mas acredita-se que os artrópodes tenham participação; suspeita-se também da transmissão *in utero* e por meio de mordida ou briga. Os efeitos da infecção variam de subclínicos à anemia fatal, dependendo da especificidade e quantidade de micro-organismos, além da suscetibilidade do hospedeiro. A anemia ocorre, principalmente, em decorrência da hemólise extravascular. Embora os mecanismos patogênicos não estejam completamente estabelecidos, o componente imunomediado é altamente provável. Os micoplasmas hemotrópicos (e *Mycoplasma* spp. não hemotrópicos) induzem a formação de aglutininas frias em indivíduos infectados, contudo não está

claro se esses anticorpos em particular são importantes no desenvolvimento da anemia hemolítica. De forma semelhante aos outros micoplasmas, os micoplasmas hemotrópicos são pequenos (0,3-3 μm de diâmetro), Gram-negativos e não possuem parede celular. São parasitas epicelulares que se localizam em indentações e invaginações na superfície dos eritrócitos. Quando detectados na avaliação rotineira de esfregaços sanguíneos, os organismos apresentam formato variado (cocos, bastões pequenos ou formas aneladas), algumas vezes dispostos em cadeias curtas e ramificadas (especialmente o *M. haemocanis*). Os micro-organismos também podem ser observados extracelularmente, ao fundo do esfregaço sanguíneo, principalmente se o esfregaço foi confeccionado após estocagem prolongada do sangue em tubos contendo anticoagulante. Micoplasmas hemotrópicos em esfregaço sanguíneo periférico são vistos na Figura 13-26.

Tabela 13-2 Micoplasmas Hemotrópicos Comuns em Animais Domésticos

Hospedeiro	Micro-organismo
Bovino	*Mycoplasma wenyonii* (anteriomente *Eperythrozoon wenyonii)*
Cão	*Mycoplasma haemocanis* (anteriormente *Haemobartonella canis*)
Gato	*Mycoplasma haemofelis* (anteriormente *Haemobartonella felis* [forma grande] ou variante Ohio)
Gato	Candidatus *Mycoplasma haemominutum* (anteriormente *Haemobartonella felis* [forma pequena] ou variante California)
Gato	Candidatus *Mycoplasma turicensis* (até o momento só foi identificado por métodos moleculares)
Suíno	*Mycoplasma suis* (anteriormente *Eperythrozoon suis*)
Alpaca	Candidatus *Mycoplasma haemolamae*

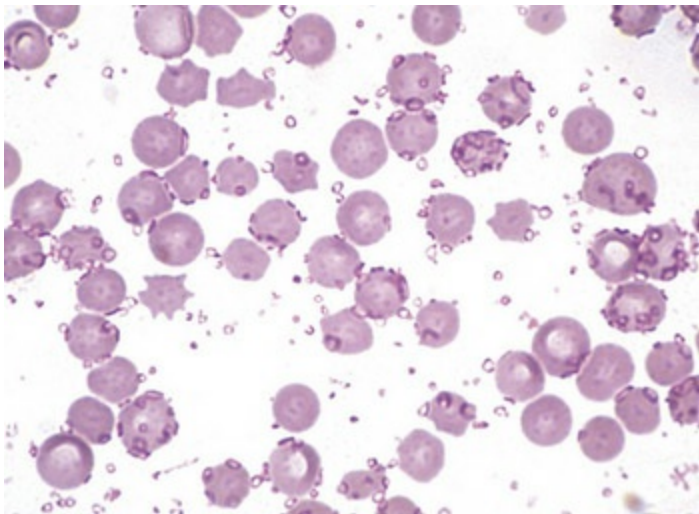



Fig. 13-26 Micoplasmose hemotrópica, esfregaço sanguíneo de suíno.

Esfregaço sanguíneo de suíno esplenectomizado infectado por *Mycoplasma suis* (anteriormente *Eperythrozoon suis*). Observe os pequenos micro-organismos de formato oval e anelar na superfície dos eritrócitos e livres entre eles. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A maioria das subespécies de micoplasmas hemotrópicos causa mais provavelmente doença aguda em indivíduos imunocomprometidos ou que apresentam alguma doença concomitante. A infecção por *M. haemofelis* é uma exceção, pois causa anemia hemolítica em gatos imunocompetentes. A doença em ovinos e suínos possui incidência sazonal correspondendo ao pico de ocorrência de insetos picadores. Entretanto, também pode ocorrer em outros períodos do ano como recrudescência em animal portador secundária a outra doença. Tanto em ovinos quanto em suínos, a morte não explicada de um ou dois animais é muitas vezes seguida por anemia em outros animais dentro do mesmo rebanho. *M. wenyonii* em bovinos é menos patogênico do que *M. ovis* e *M. suis* em ovinos e suínos, respectivamente. A infecção por *M. wenyonii* parece ser amplamente disseminada, mas raramente causa doença. Os sinais clínicos em animais com doença aguda incluem letargia, febre e palidez. Animais afetados normalmente apresentam hiperbilirrubinemia leve a moderada e podem estar ictéricos. Os animais provavelmente permanecem cronicamente infectados após a recuperação, mesmo se tratados com antibióticos adequados. Bovinos, ovinos e suínos cronicamente infectados podem apresentar decréscimo na produção. Cães e gatos cronicamente infectados são tipicamente assintomáticos. Em cães imunocompetentes, a infecção por *M. haemocanis* é normalmente subclínica, mas causa anemia hemolítica quando os cães infectados são submetidos à esplenectomia. Sabe-se que duas formas de hemoplasmas infectam os gatos. Como mencionado previamente, *M. haemofelis*, a variante grande, causa anemia hemolítica aguda em animais imunocompetentes. Gatos infectados com a variante pequena, que tem sido nomeada *M. haemominutum*, são tipicamente assintomáticos ou apresentam doença leve. Os organismos muitas vezes, mas nem sempre, são detectados em avaliações rotineiras de esfregaços sanguíneos de animais com doença aguda. A metodologia de diagnóstico mais sensível é a técnica de PCR para a detecção da infecção em animais com baixos níveis de parasitemia. Em animais que morreram pela infecção por micoplasmas hemotrópicos, as alterações observadas são típicas de hemólise extravascular, com palidez, icterícia, esplenomegalia e distensão da vesícula biliar (Fig. 13-27). As lesões microscópicas no baço incluem congestão, eritrofagia, hiperplasia macrofágica, hematopoiese extramedular e aumento do número de plasmócitos. Na medula óssea,

podem ser observados diferentes graus de hiperplasia eritroide, dependendo da duração da hemólise.

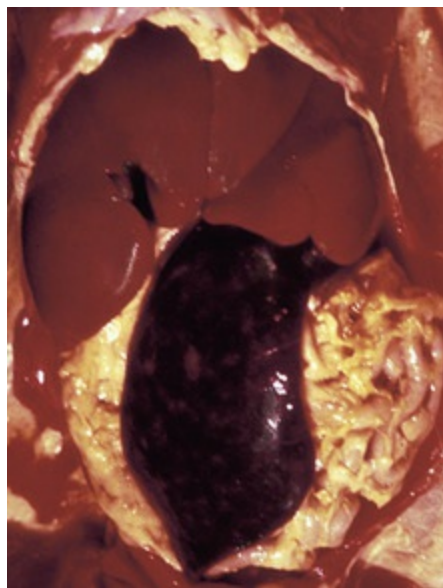



Fig. 13-27 *Mycoplasma haemofelis*, gato.

Observe esplenomegalia, hepatomegalia e icterícia causadas pela infecção dos eritrócitos por esse parasito hemotrópico. Esplenomegalia e icterícia são resultantes da acentuada destruição dos eritrócitos infectados (hemólise extravascular).

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Distúrbios imunomediados

Anemia Hemolítica Imunomediada

A AHIM é uma condição caracterizada pelo aumento na destruição dos eritrócitos devido à ligação de imunoglobulina a antígenos de superfície celular. Essa alteração hematológica é uma condição comum e que causa risco de morte em cães, sendo também descrita em equinos, bovinos e gatos. Apesar de o quadro clínico da AHIM ser variável, é tipicamente de aparecimento agudo e causa anemia acentuada. Em alguns estudos, relata-se que certas raças de cães (Cocker spaniel e outras) apresentam predisposição para o desenvolvimento de AHIM, sugerindo a possibilidade de um componente genético; a doença é mais comum em cadelas jovens e de meia-idade. Em muitos casos, o anticorpo reativo é a IgG e a hemólise é extravascular (*i.e.*, eritrócitos ligados a anticorpos são fagocitados pelos macrófagos, principalmente no baço). A IgM e/ou as proteínas do complemento podem, também, contribuir para a AHIM. O complemento normalmente age como uma opsonina (C_3b) que promove a fagocitose. Entretanto, a formação do complexo de ataque à membrana do complemento, e a resultante hemólise intravascular, são também um mecanismo reconhecido que, mais provavelmente, ocorre com autoanticorpos IgM. A

maioria das imunoglobulinas implicadas na AHIM é reativa à temperatura corporal (hemoaglutininas quentes). Uma porção menor, normalmente de IgM, é mais reativa em temperaturas mais baixas e pode levar a uma condição conhecida como *doença das hemoaglutininas frias,* que causa necrose isquêmica de extremidades (p. ex., pontas das orelhas), onde o resfriamento da circulação gera autoaglutinação dos eritrócitos e oclusão da microvasculatura. Tipicamente, os alvos da AHIM são eritrócitos maduros, e a anemia é acompanhada por uma resposta regenerativa acentuada. Entretanto, como discutido anteriormente neste capítulo, a destruição imunomediada de eritrócitos imaturos na medula óssea também pode ocorrer, resultando em anemia não regenerativa.

Na medicina veterinária, a AHIM é normalmente idiopática (também denominada *AHIM primária* ou *anemia hemolítica autoimune*), e o gatilho específico para a reação autoimune não é conhecido. Fatores envolvidos na AHIM secundária incluem infecção, administração de medicamentos, vacinação, neoplasia e envenenamento por ferroada de abelhas. O diagnóstico da AHIM secundária é frequentemente fundamentado em evidências circunstanciais e na exclusão de outras causas conhecidas de anemia hemolítica, e não se baseia em evidências fundamentais que fornecem uma relação causal direta. Os agentes infecciosos que afetam as células sanguíneas serão discutidos em mais detalhes adiante. Medicamentos ou agentes químicos associados ou suspeitos de causarem AHIM em animais incluem antibióticos (cefalosporinas, penicilina e sulfonamidas), levamisol, propiltiouracil e o inseticida pirimicarbe. Acredita-se que a maioria dos casos de AHIM induzida por medicamentos ocorra porque o medicamento ou o metabólito do fármaco interage com a membrana plasmática do eritrócito. Outros mecanismos propostos incluem a ligação de imunocomplexos medicamento-anticorpo à membrana do eritrócito ou a indução de um autoanticorpo verdadeiro direcionado contra um antígeno do eritrócito. Um caso suspeito de AHIM associada com vacina foi relatado em bovino. Certas vacinas utilizadas em bovinos têm sido incriminadas no desenvolvimento de uma forma específica de AHIM em bezerros recém-nascidos: isoeritrólise neonatal, discutida adiante. Estudos retrospectivos, investigando a relação entre a história de vacinação e o desenvolvimento de AHIM em cães, apresentam resultados conflitantes e são inconclusivos.

Outros achados clínicos comuns em pacientes com AHIM incluem hiperbilirrubinemia e esplenomegalia (Fig. 13-9), pirexia e neutrofilia inflamatória. Essas anormalidades variam em magnitude dependendo da gravidade e da duração da doença. Cães com AHIM também estão predispostos a desenvolver anormalidades hemostáticas (tempos de coagulação prolongados, concentração plasmática diminuída de antitrombina [AT], concentração plasmática aumentada de PDFs/dímero D,

trombocitopenia e CID). A gravidade das lesões pós-mortais observadas em cães com AHIM tem relação com a intensidade da leucocitose e inclui necrose isquêmica de órgãos vitais (fígado, rins, coração e pulmão) e do baço em consequência de tromboembolismo ou hipóxia. A hemólise intravascular (HI) desempenha papel relativamente insignificante na maioria dos casos de AHIM, mas evidência de HI (hemoglobinemia e hemoglobinúria) é observada ocasionalmente, presumivelmente naqueles casos em que IgM e complemento são os maiores mediadores da hemólise.

Isoeritrólise Neonatal

Uma forma de AHIM cuja patogênese específica está bem entendida é a isoeritrólise neonatal (IN), uma condição em que o recém-nascido recebe anticorpos maternos através do colostro, que reagem contra seus próprios eritrócitos. A IN é comum em equinos (Fig. 13-28) e tem sido relatada em bovinos, gatos e algumas outras espécies domésticas e selvagens. Em equinos, essa situação ocorre como resultado da imunossensibilização da fêmea pela exposição a um tipo de sangue incompatível herdado do garanhão (p. ex., exposição transplacentária ao sangue fetal durante a prenhez ou mistura do sangue materno com o fetal durante o parto). Transfusão prévia de sangue incompatível produz os mesmos resultados. Alguns grupos sanguíneos equinos são mais antigênicos que outros; em particular, tipos Aa e Qa são muito imunogênicos em éguas. Potros gravemente afetados tornam-se letárgicos e fracos logo nas 8-10 horas após o nascimento ou nos próximos 4-5 dias subsequentes. Eles têm membranas mucosas pálidas e ictéricas, e podem ter hemoglobinúria. As concentrações séricas de bilirrubina estão frequentemente aumentadas, e potros que morrem durante uma crise hemolítica apresentam notável icterícia e têm esplenomegalia. Em bovinos, a IN tem sido associada à vacinação com produtos de sangue total ou produtos contendo fragmentos de membrana eritrocitária. Em gatas, a forma conhecida de IN não depende da imunossensibilização materna prévia, mas da ocorrência natural de anticorpos anti-A em fêmeas com sangue tipo B. A IN foi produzida experimentalmente em cães, mas não há relatos de ocorrência natural da doença. A IN pode ser prevenida pela tipagem sanguínea materna e paterna, não permitindo que recém-nascido originário de acasalamentos incompatíveis tenha acesso ao colostro materno ou não permitindo o cruzamento de animais com tipos de sangue altamente incompatíveis.

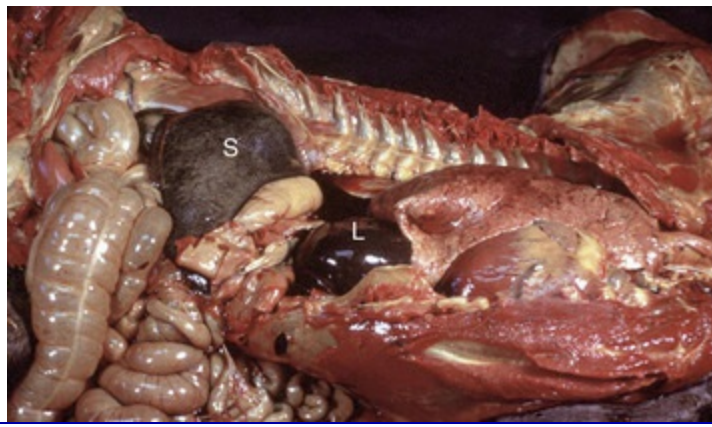



Fig. 13-28 Isoeritrólise neonatal, potro.

Observe o baço (*S*) e o fígado (*L*) aumentados de volume e icterícia. O potro recém-nascido apresentava anticorpos maternos oriundos do colostro, que reagiram contra os seus próprios eritrócitos. Os macrófagos da polpa vermelha do baço removeram os eritrócitos que continham anticorpos ligados às suas membranas.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Aplasia Eritroide Pura

A aplasia eritroide pura (AEP) é uma rara doença da medula óssea que se caracteriza pela ausência de eritropoiese e por anemia não regenerativa grave. As formas primária e secundária de AEP têm sido descritas em cães e gatos. AEP primária é aparentemente causada pela destruição imunomediada dos precursores eritroides em estágios iniciais, uma suposição baseada na resposta de alguns pacientes à terapia imunossupressora e na detecção de anticorpos que inibem a formação de colônias eritroides *in vitro* em alguns cães. A infecção pelo subgrupo C do FeLV está associada à aplasia eritroide secundária em gatos, provavelmente pelo fato de o vírus infectar os precursores eritroides em estágios iniciais. A infecção pelo parvovírus canino tipo II tem sido sugerida como possível causa de AEP secundária em cães. A administração de Epo recombinante humana (rhEpo) tem sido identificada como causa de AEP secundária em cães, gatos e equinos, presumivelmente causada pela indução de anticorpos contra rhEpo que apresentam reação cruzada contra Epo endógena. Experimentos com uso de Epo recombinante específica de espécie têm produzido resultados conflitantes. Cães tratados com Epo recombinante canina não desenvolveram AEP. Entretanto, em experimentos descritos até agora envolvendo gatos tratados com Epo recombinante felina, pelo menos alguns desenvolveram AEP.

Neutropenia Imunomediada

A neutropenia imunomediada é uma condição rara que tem sido relatada em equinos, cães e gatos. A gama de etiologias é, presumivelmente, semelhante à das citopenias imunomediadas mais bem caracterizadas (anemia e trombocitopenia). O diagnóstico

pode ser fundamentado pela detecção de imunoglobulina ligada a neutrófilos através de citometria de fluxo, mas é mais frequentemente feito com base na exclusão de outras causas de neutropenia e resposta à terapia imunossupressora.

Trombocitopenia Imunomediada

A trombocitopenia imunomediada (TIM) é uma condição caracterizada pela destruição imunomediada das plaquetas. Há numerosas semelhanças entre TIM e AHIM. A TIM é uma condição razoavelmente comum em cães (também tem sido descrita em equinos e gatos). É mais comum em animais de meia-idade, fêmeas e, talvez, em algumas raças de cães. A doença é, normalmente, idiopática e tipicamente resulta em trombocitopenia grave (com frequência, $<$10.000 plaquetas/μL), apesar de formas menos graves da doença também ocorrerem. Os animais afetados apresentam graus variados de tendência clínica a sangramento. A TIM ocorre algumas vezes juntamente com AHIM, em uma condição conhecida como *síndrome de Evans*.

As condições subjacentes associadas à TIM secundária incluem infecção (p. ex., vírus de anemia infecciosa equina [EIAV] e erliquiose), administração de medicamentos, neoplasia e outras doenças imunomediadas. Muitos tipos de agentes infecciosos (vírus, bactérias, fungos e protozoários) são associados à TIM, alguns dos quais podem também causar trombocitopenia por outros mecanismos. Em seres humanos, foi demonstrado, por exemplo, que a erliquiose está associada à produção de anticorpos que apresentam reação cruzada com os antígenos de plaquetas. Os agentes suspeitos de causar TIM em animais incluem cefalosporinas e sulfonamidas.

Trombocitopenia Neonatal Aloimune

Uma forma de trombocitopenia imunomediada conhecida como trombocitopenia neonatal aloimune é reconhecida em leitões e potros recém-nascidos. A patogênese dessa doença é virtualmente idêntica à da isoeritrólise neonatal: um recém-nascido que herde antígenos de plaquetas paternas absorve anticorpos maternos contra esses antígenos por meio do colostro. Em princípio, uma situação similar pode ocorrer após transfusão de sangue incompatível com plaquetas ou produtos sanguíneos contendo plaquetas.

Distúrbios inflamatórios

Síndrome Hemofagocítica

Síndrome hemofagocítica é uma expressão utilizada para descrever a proliferação de macrófagos não neoplásicos (*i.e.*, policlonais) bem diferenciados, mas altamente

eritrofágicos. A condição é rara, mas tem sido observada em cães e gatos. Diferentemente do sarcoma histiocítico, que é neoplástico e, em algumas formas, também caracterizado por macrófagos altamente eritrofágicos, a síndrome hemofagocítica é uma condição secundária, ocorrendo como sequela de neoplasia, infecção ou outras doenças subjacentes. A proliferação de macrófagos e sua hiperativação é uma resposta à produção elevada de citocinas estimulatórias que ocorre como parte do processo primário da doença. Os macrófagos são encontrados em grande quantidade na medula óssea e comumente em outros tecidos, incluindo linfonodos, baço e fígado. Os animais afetados usualmente apresentam citopenia de duas ou mais linhagens celulares. As alterações de medula óssea relatadas em animais com síndrome hemofagocítica variam grandemente entre hipoplasia e hiperplasia das linhagens celulares com citopenias periféricas e podem, também, incluir detecção de macrófagos contendo células precursoras hematopoiéticas fagocitadas juntamente com eritrócitos maduros.

Neoplasia hematopoiética

A expressão *neoplasia hematopoiética* engloba um grupo grande e diverso de doenças proliferativas clonais de células hematopoiéticas. Esta seção pretende ajudar o estudante a compreender a biologia celular básica (tipo de célula, distribuição anatômica e comportamento biológico) e o diagnóstico da neoplasia hematopoiética em medicina veterinária com ênfase naquelas formas que, predominantemente, afetam a medula óssea, o sangue e os tecidos linfoides. Os tumores de origem hematopoiética que predominantemente afetam outros tecidos, como a pele, são também comentados sucintamente. Antes de listar essas doenças específicas, vale a pena considerar a classificação básica das neoplasias hematopoiéticas e mencionar algumas das técnicas emergentes de diagnóstico utilizadas em medicina veterinária.

As neoplasias hematopoiéticas podem ser incluídas em uma classificação ampla como distúrbios linfoproliferativos (linfoides) ou mieloproliferativos (mieloides). Essa classificação baseia-se no fato de que uma célula-tronco hematopoiética pluripotente inicialmente diferencia-se em linfoide ou não linfoide (Fig. 13-3). Assim, proliferações clonais de células anormais de linhagem linfoide são exemplos de neoplasia linfoide, incluindo as várias formas de linfoma (linfossarcoma), leucemia linfoide (linfocítica) e tumores de plasmócitos. As proliferações clonais de células anormais de linhagem hematopoiética não linfoide (eritroide, granulocítica, monocítica e/ou histiocítica e megacariocítica) são consideradas neoplasmas mieloides, incluindo as várias formas de leucemia mieloide (ou mielógena), síndrome mielodisplásica e neoplasia histiocítica. Os tumores de mastócitos não são convencionalmente considerados neoplasmas hematopoiéticos, mas tecnicamente também são uma forma de neoplasia

mieloide.

Várias técnicas para diagnóstico e classificação de neoplasia hematopoiética estão, de modo crescente, tornando-se disponíveis para uso rotineiro em medicina veterinária. Por exemplo, a imunofenotipagem refere-se ao uso de anticorpos que reconhecem tipos específicos de moléculas expressas sobre diferentes tipos de células para determinar a identidade de uma população celular de interesse. A imunofenotipagem com base nos marcadores de linhagem específica ou de linhagens associadas pode ser realizada sobre cortes histológicos (imuno-histoquímica), esfregaço citológico secado ao ar (imunocitoquímica) ou análise por meio de *laser* de células em suspensão em soluções sanguíneas ou soluções-tampão (citometria de fluxo). Outra técnica emergente de diagnóstico é o ensaio de clonalidade, um teste de PCR que pode ajudar a identificar proliferações neoplásicas linfoides com base em genes clonais rearranjados que codificam receptores de antígenos em linfócitos. Em termos de aplicação prática, o ensaio clonal é muito útil na distinção entre neoplasia linfoide e proliferações linfoides não neoplásicas que mimetizam neoplasia.

Nas últimas décadas, como novas técnicas de diagnóstico se tornaram disponíveis, numerosos sistemas de classificação para neoplasia hematopoiética em seres humanos têm sido propostos. Esses sistemas não têm sido aplicados com regularidade em medicina veterinária, mas têm auxiliado na demonstração da diversidade dos subtipos da doença em animais. Alguns desses sistemas (os sistemas de Rappaport e Kiel) não tentam correlacionar a classificação do neoplasma com base nos aspectos microscópicos com o curso clínico da doença, enquanto outros (Working Formulation para a classificação de linfomas, patrocinada pelo National Cancer Institute) tentam correlacionar dados de sobrevida a critérios morfológicos, mas não levam em conta a origem das células (*i.e.*, linfócitos B ou linfócitos T) do tumor. Um sistema recentemente publicado (2002) para classificação de neoplasia hematopoiética em animais é uma adaptação do sistema da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2001 para seres humanos. Está sendo realizado um esforço por um grupo de patologistas veterinários para coordenar a classificação de neoplasia hematopoiética em seres humanos e animais de forma consistente e clinicamente relevante. O objetivo final dessa tarefa é correlacionar achados patológicos (morfologia da célula, imunofenotipagem, arquitetura do tecido e localização anatômica) de forma mais precisa ao comportamento clínico do neoplasma (prognóstico e resposta à terapia).

A próxima seção sobre neoplasia hematopoiética inicia com leucemias e síndromes mielodisplásicas, depois cobre o grupo de malignidades linfoides conhecidas como linfomas e termina mencionando alguns outros tipos de neoplasia linfoide e mieloide.

Leucemia é um termo abrangente que se refere a neoplasmas hematopoiéticos malignos originados na medula óssea e que tipicamente apresentam número significativo de células neoplásicas no sangue. Os neoplasmas hematopoiéticos que se originam no baço, mas se manifestam principalmente no sangue, são considerados por alguns autores formas de leucemia primária. O termo *leucemia* é, algumas vezes, usado para referir-se a outras formas de neoplasia originadas fora da medula óssea ou do baço, como linfoma, que podem progredir até causarem complicações significativas na medula óssea e no sangue. Para os propósitos deste capítulo, casos de complicações secundárias na medula óssea ou no sangue não são considerados leucemia, mas, em vez disso, a "fase leucêmica" de outro neoplasma primário. Apesar de leucemias primárias terem alto número de células neoplásicas circulantes, esse nem sempre é o caso. Algumas formas de leucemia (especialmente leucemia linfoide aguda em gatos) apresentam número muito baixo de células neoplásicas circulantes. Essa situação é algumas vezes descrita como *leucemia aleucêmica,* apesar de um exame minucioso do esfregaço sanguíneo normalmente revelar a doença. O diagnóstico pode precisar de uma confirmação por meio do exame da medula óssea, que, em casos de leucemia, mostra número desproporcionalmente alto de células neoplásicas.

As leucemias são convencionalmente classificadas de acordo com dois critérios: linfocítica (linfoide) ou mielógena (mieloide), com base na origem das células; e aguda ou crônica, com base no grau de diferenciação das células neoplásicas e em seu comportamento biológico. Esse esquema de classificação é resumido na Tabela 13-3. Existem subcategorias dentro de cada um desses grupos (p. ex., leucemias linfoides originárias de linfócitos B ou T e leucemias mieloides de origem eritroide, granulocítica, monocítica ou megacariocítica), conforme discutido em mais detalhes a seguir.

Tabela 13-3 Classificação Básica das Leucemias

	Linfoide	**Mieloide**
Crônica	LLC	LMC
Aguda	LLA	LMA

LLA, leucemia linfoide aguda; *LLC*, leucemia linfoide crônica; *LMA*, leucemia mieloide aguda; *LMC*, leucemia mieloide crônica.

As *leucemias crônicas* são proliferações de células bem diferenciadas e doenças tipicamente indolentes, ou seja, lentamente progressivas. Com frequência, o número

de células neoplásicas circulantes é muito alto. Não é raro que a concentração seja de centenas de milhares por microlitro de sangue. Anemia não regenerativa entre leve e moderada é comum, mas outras citopenias não estão geralmente presentes. Em casos de leucemia crônica, é fácil identificar a linhagem celular por meio de exame rotineiro de esfregaço sanguíneo ou de medula óssea. As células parecem normais ou relativamente normais na microscopia. Entretanto, isso pode constituir um desafio diagnóstico, pois frequentemente não é fácil dizer se as células pertencem a uma população maligna (*i.e.*, leucemia) ou a uma população reativa benigna (como nos casos de neutrofilia inflamatória acentuada, linfocitose reativa ou eritrocitose secundária), particularmente quando a concentração de células no sangue é compatível, tanto com doenças neoplásicas quanto não neoplásicas. O diagnóstico de leucemia crônica em animais domésticos é, tipicamente, feito por exclusão. Uma exceção ocorre quando a concentração de células no sangue é tão alta que razoavelmente exclui a possibilidade de doença não neoplásica (p. ex., a concentração de linfócitos em casos de leucemia linfocítica crônica frequentemente excede 100.000 células/μL de sangue). Os achados de necropsia dependem do estágio da doença. Em casos avançados com acentuada infiltração de células neoplásicas no órgão, há frequentemente esplenomegalia, hepatomegalia e linfadenopatia difusa. A medula óssea é altamente celular (Fig. 13-29) e, histologicamente, está densamente povoada por células neoplásicas bem diferenciadas. Nos linfonodos, pode haver hiperplasia folicular linfoide e células neoplásicas nos sinusoides e cordões medulares. Da mesma forma, o baço pode ter hiperplasia linfoide folicular e acúmulo de células neoplásicas na polpa vermelha. O fígado pode ter acúmulo de células neoplásicas nos sinusoides e nas áreas periportais.

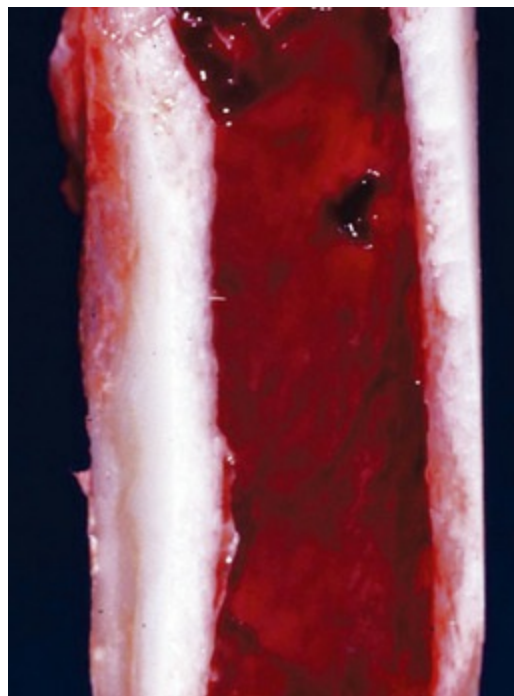



Fig. 13-29 Leucemia crônica, hipercelularidade, medula óssea, cão.

Macroscopicamente, a medula consiste inteiramente em tecido hematopoiético (*vermelho*) e sem gordura. Nesse caso, hipercelularidade da medula óssea é atribuível à proliferação neoplásica, mas a hiperplasia pode causar aspecto macroscópico semelhante.

(Cortesia de Dr. B.C. Ward, College of Veterinary Medicine, University of Mississippi; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

As leucemias linfoides crônicas (LLC) são incomuns em animais domésticos. A doença é raramente relatada em equinos e mal caracterizada em bovinos. Em cães, a LLC é predominantemente uma doença que afeta cães desde a meia-idade até idosos. As evidências indicam que a maioria dos casos de LLC em cães é de origem de linfócitos T e que um subtipo de linfócitos T granulares que expressam CD8 (compatível com a linhagem de linfócitos T citotóxicos) é a forma mais comum. De maneira interessante, a maioria dos casos aparentemente se origina no baço, com o envolvimento detectável da medula óssea ocorrendo relativamente tarde no desenvolvimento da doença. Em gatos, as evidências indicam que a maioria dos casos de LLC tem imunofenótipo de linfócitos T auxiliares.

As leucemias mieloides crônicas (LMC) são raras em animais, com a maioria dos casos descritos ocorrendo em cães e gatos. Os tipos de LMC relatados em animais incluem leucemia granulocítica crônica de neutrófilos, eosinófilos e basófilos; leucemia mielomonocítica crônica; leucemia de mastócitos; trombocitemia essencial (LMC de linhagem plaquetária); e policitemia vera (LMC de linhagem eritrocitária).

Em contraste com as leucemias crônicas, as leucemias agudas são proliferações de células pouco diferenciadas (Fig. 13-30) e tipicamente apresentam curso clínico rápido e agressivo. A distinção entre leucemia crônica e aguda nem sempre é perfeitamente clara tanto em termos de morfologia celular quanto de comportamento biológico, e alguns casos ficam no meio-termo. Além disso, a leucemia crônica pode transformar-se em uma forma mais aguda (presumivelmente em razão de mutações adicionais), situação algumas vezes referida como "crise blástica". A leucemia aguda tem sido classicamente definida pela presença de mais de 30% de blastos (células grandes e imaturas) na medula óssea ou sangue, apesar de, em seres humanos (e mais recentemente em animais), o limite ter sido baixado para 20%. Em geral, a concentração de células neoplásicas circulantes em casos de leucemia aguda não tende a ser tão alta quanto em leucemias crônicas. A maioria dos animais com leucemia aguda apresenta citopenias de duas ou mais linhagens, e pancitopenia (anemia, neutropenia e trombocitopenia) é comum. Com a leucemia aguda, é óbvio que, devido à presença de muitas células imaturas e grandes em circulação, o paciente tenha neoplasia hematopoiética. Entretanto, a origem da célula

normalmente não pode ser determinada por meio de um exame microscópico de rotina porque as células são pouco diferenciadas. A identificação dos tipos específicos de célula é feita de maneira mais efetiva por meio de imunofenotipagem e/ou coloração citoquímica. Na necropsia, animais com leucemia aguda apresentam membranas mucosas pálidas causadas por anemia, e a medula óssea é altamente celular. Outros achados dependem do grau em que as células neoplásicas tenham se infiltrado nos órgãos. Há esplenomegalia difusa, algumas vezes com infartos. Histologicamente, a medula óssea é densamente celular, com células neoplásicas pouco diferenciadas. A polpa vermelha esplênica pode estar extensivamente infiltrada com células neoplásicas. Os linfonodos podem apresentar envolvimento menos acentuado dos cordões medulares ou envolvimento difuso do linfonodo.

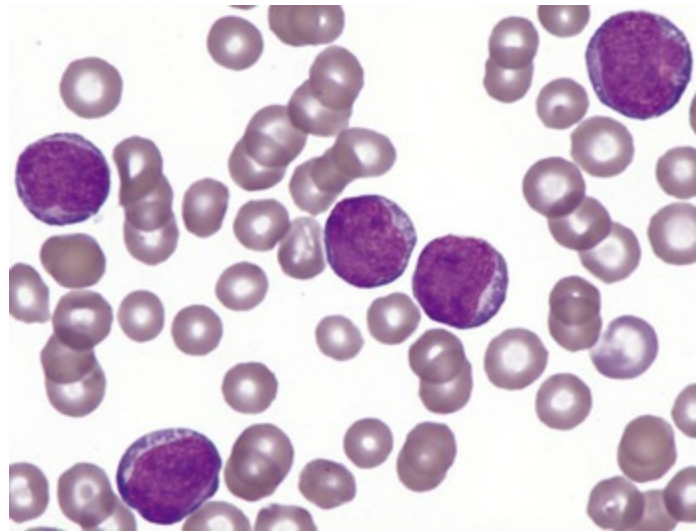



Fig. 13-30 Leucemia aguda, esfregaço sanguíneo de cão.

A linhagem específica de grandes células imaturas não é determinada facilmente em esfregaços corados com colorações de rotina. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Síndrome mielodisplásica (SMD) refere-se a um grupo de doenças proliferativas mieloides clonais caracterizado pela hematopoiese ineficaz. A SMD preenche critérios para definição tradicional de LMA, mas é classicamente diagnosticada com base nestes achados: menos de 30% de blastos na medula óssea, citopenias de mais de uma linhagem celular e evidência morfológica de disematopoiese. Em estudos realizados com seres humanos, têm-se mostrado que a SMD também difere da LMA em nível molecular (a SMD é caracterizada por apoptose aumentada quando comparada à LMA). A SMD pode levar a uma doença clínica e à morte como resultado de citopenias e/ou por causa da transformação do neoplasma em LMA. A SMD é rara em medicina veterinária, ocorrendo talvez com mais frequência em gatos infectados pelo FeLV.

O sistema existente para classificação de LMA e SMD em gatos e cães, uma adaptação do sistema de classificação franco-americano-britânico (FAB) em seres humanos, foi proposto pelo Grupo de Estudo da Leucemia Animal (ALSG, do inglês Animal Leukemia Study Group) em 1991 e tem sido geralmente aceito desde então. Entretanto, o sistema não inclui imunofenotipagem ou características de coloração citoquímica, que podem se tornar aspectos-chave de classificação de neoplasia mieloide em seres humanos.

O sistema ALSG existente para animais e o sistema de classificação da OMS para seres humanos de 2008 são referenciados no Quadro Web 13-2, no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult e na lista de Leituras Sugeridas.

A *leucemia linfoide aguda* (LLA) é uma alteração rara, reconhecida em equinos e bovinos. Os bovinos com neoplasia linfoide causada por infecção pelo BLV frequentemente têm altos números de células neoplásicas circulantes, mas a doença é, em geral, considerada uma forma de linfoma, sendo discutida na próxima seção, que trata desse tema. Em recente estudo imunofenotípico de 38 casos de leucemia aguda em cães, seis se originaram de linfócitos B e três se originaram de linfócitos T granulares $CD8^+$. Os gatos com LLA frequentemente apresentam baixo número de células neoplásicas circulantes, e o exame da medula óssea pode ser necessário para realizar o diagnóstico.

A LMA ocorre com mais frequência em cães e gatos, mas tem sido relatada em outros animais domésticos e em animais selvagens. Em cães, a maioria das leucemias agudas é de origem mieloide ou provavelmente mieloide (21 de 38 casos em um estudo recente). A SMD é reconhecida mais frequentemente em gatos, especialmente em animais infectados pelo FeLV, mas também foi relatada em cães e equinos.

Linfoma (Linfossarcoma)

O termo *linfoma* (também conhecido como *linfossarcoma* ou *linfoma maligno*) engloba um grupo diverso de tumores malignos que surgem do tecido linfoide fora da medula óssea. Há muitas formas diferentes de linfoma, com notável variabilidade nos seguintes aspectos:

- Localização anatômica — multicêntrica, alimentar, mediastínica/tímica e outras
- Imunofenótipo — linfócito B, linfócito T, linfócito não T/não B
- Morfologia celular — tamanho, características nucleares e taxa mitótica
- Padrão histológico — difuso ou folicular
- Comportamento biológico – de tumores desde baixo grau (indolentes) até alto grau (agressivos)

Conforme mencionado anteriormente, há um esforço em curso para desenvolver um sistema atualizado para classificar a neoplasia hematopoiética de animais. Esse esforço inclui um projeto específico voltado para a classificação de linfoma em cães. O princípio básico desse esforço é que cada categoria deve constituir uma doença distinta com base na morfologia da célula, arquitetura tecidual, imunofenótipo, distribuição anatômica, resenha e histórico clínico completo. Um componente fundamental desse esforço é testar a variabilidade de interpretação entre observadores e no mesmo observador.

A suspeita de linfoma sempre se baseia no aumento de volume dos órgãos (p. ex., aumento de tamanho dos linfonodos) ou em dados anormais de ultrassonografia (p. ex., intestino com a parede espessada com ecogenicidade anormal). O diagnóstico inicial tipicamente é feito por punção aspirativa para citologia e/ou biópsia do órgão afetado ou ambos. Tanto na preparação histológica quanto na citológica, o linfoma é caracterizado por população monomórfica de linfócitos morfologicamente atípicos. Histologicamente, os linfomas são caracterizados pela alteração da arquitetura normal do tecido. Em geral, linfomas de células pequenas, bem diferenciadas e com baixa taxa mitótica são doenças de baixo grau (indolentes, lentamente progressivas), enquanto os linfomas de células grandes, pouco diferenciadas e com alta taxa mitótica são doenças de alto grau (agressivas, rapidamente progressivas) (Fig. 13-31). O tipo de tumor e a extensão da doença podem ser adicionalmente caracterizados por imunofenotipagem e estadiamento clínico, respectivamente. A imunofenotipagem é feita para determinar se o tumor origina-se em linfócitos B ou T (essa distinção não pode ser feita com base em colorações de rotina) (Fig. 13-31). Os linfomas de linfócitos B não apresentam necessariamente prognóstico mais favorável do que aqueles de linfócitos T porque linfomas de ambos os tipos de células ocorrem como tumores de baixo e alto grau. O estadiamento clínico inclui o exame de aspirados de medula óssea e de outros órgãos aumentados de tamanho (p. ex., baço, fígado e outros linfonodos).

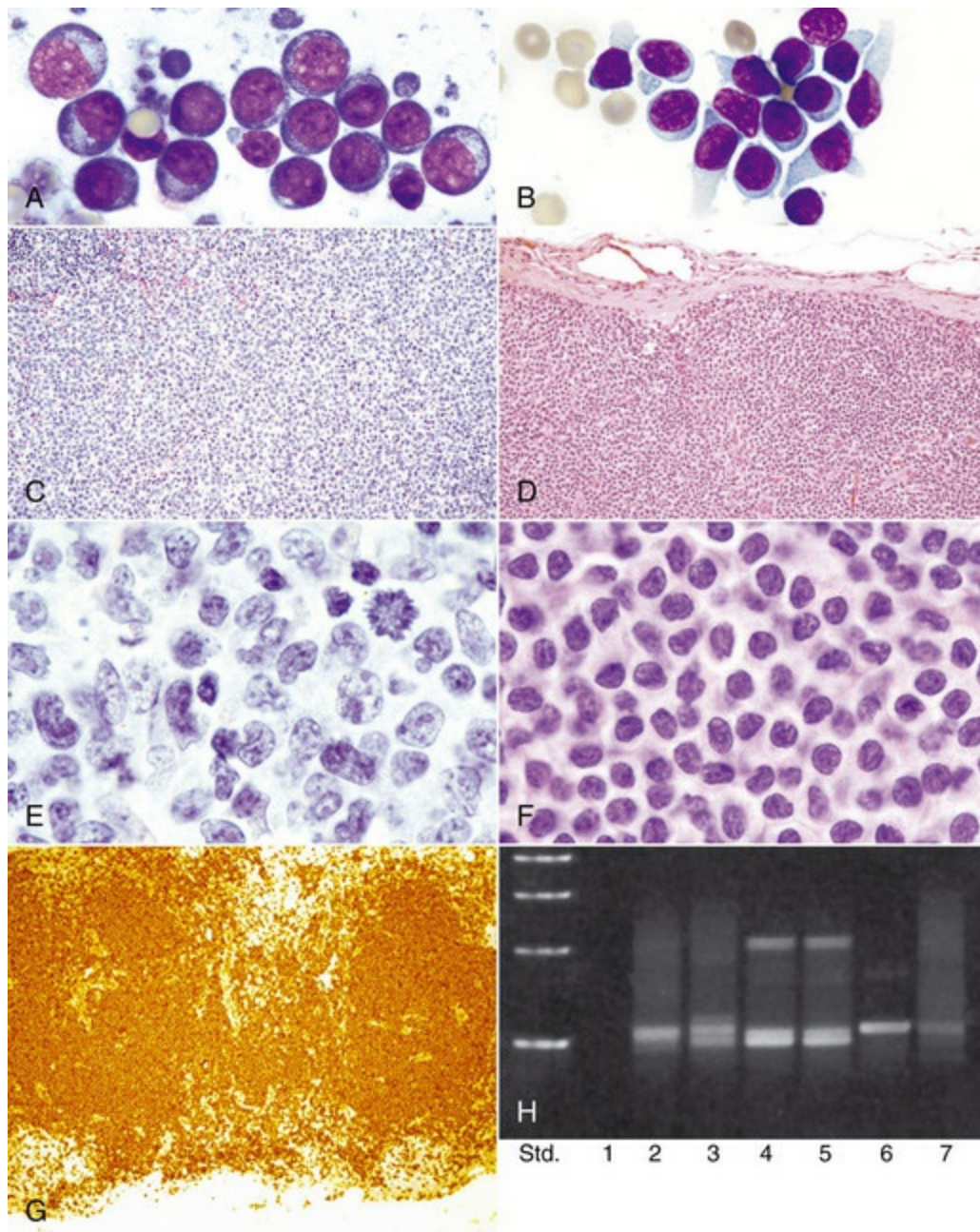



Fig. 13-31 Exemplos de linfomas (linfossarcomas) de alto e baixo graus, linfonodo, cão.

Linfoma de alto grau: aspirado por agulha fina **(A)** e espécime de biópsia excisional (**C** e **E**). **C** e **E** são imagens de menor e maior aumento da mesma amostra, respectivamente. Os linfócitos neoplásicos são grandes, têm núcleos grandes com cromatina dispersa e nucléolos proeminentes; uma figura mitótica está evidente no quadrante superior direito de **C**. Linfoma de baixo grau: aspirado por agulha fina (**B**) e espécimes de biópsia excisional (**D, F** e **G**), e resultados da reação da polimerase em cadeia (PCR) para detecção do DNA extraído da biópsia excisional. **D** e **F** são imagens de menor e maior aumento da mesma amostra, respectivamente. Nessa amostra, os linfócitos neoplásicos são pequenos a médios e têm cromatina parcialmente condensada; **G** mostra expansão acentuada de linfócitos T. Os resultados da PCR (**H**) confirmam que essas células têm um rearranjo para o gene receptor de linfócito T clonal: faixa 1, controle negativo sem DNA; faixas 2 e 3, dupla de faixa de um caso diferente de linfoma de linfócitos T; faixas 4 e 5, dupla faixa desse caso; faixa 6, controle positivo; faixa 7, controle policlonal (ou seja, normal). Coloração de Wright (**A** e **B**), coloração H&E (**C-F**), imuno-histoquímica para marcador CD3 de linfócito T (**G**).

*(**A,** cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B,** cortesia de Dr. D.F. Edwards, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C-G,** cortesia de Dr. S.J. Newman, College of Veterinary*

Medicine, University of Tennessee. ***H,*** *cortesia de Dr. W. Vernau, School of Veterinary Medicine, University of California, Davis.)*

Nos casos avançados da doença, pode haver envolvimento marcado da medula óssea e do sangue, e a distinção entre linfoma e leucemia linfoide pode, por vezes, ser difícil. A distinção pode, com frequência, ser realizada com base na imunofenotipagem, especialmente para CD34, que é geralmente expresso por células neoplásicas em leucemias agudas, mas não em linfomas. Outros dados laboratoriais em casos de linfomas são variáveis. Anemia não regenerativa leve a moderada é provavelmente a anormalidade hematológica mais comum. A linfopenia é notada com mais frequência que a linfocitose, presumivelmente por causa do tráfego anormal de linfócitos normais e não neoplásicos. A hipercalcemia está frequentemente associada ao linfoma devido à produção pelas células neoplásicas de um peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide (PTHrP). Tal hipercalcemia paraneoplásica (hipercalcemia humoral maligna) pode levar à calcificação patológica e a complicações relacionadas (p. ex., falência renal).

Achados de necropsia em casos de linfoma multicêntrico incluem linfonodos aumentados de tamanho que protraem na superfície de corte e são branco-acinzentados, marrom-claros ou avermelhados (Fig. 13-80). Em casos avançados, a arquitetura normal entre o córtex e a medula está obliterada. A infiltração do baço e do fígado pode resultar em aumento difuso ou nodular. Em linfomas alimentares, as porções afetadas do trato GI estão espessadas e podem ser nodulares. As lesões podem ser ulceradas. Linfonodos mesentéricos aumentados de volume podem coalescer e formar grandes massas. A aparência macroscópica do linfoma tímico é de massa grande, cinza e de consistência macia e localizada no mediastino cranial (Fig. 13-49). Os linfomas renais frequentemente afetam ambos os rins e são evidentes como nefromegalia bilateral difusa. O envolvimento do sistema nervoso central e da medula óssea no linfoma pode ser difícil de ser detectado na necropsia devido à aparência macroscópica semelhante entre os tecidos normais e neoplásicos. Em qualquer uma das várias formas de linfoma, grandes massas podem ter áreas de necrose central.

O linfoma é o tumor maligno hematopoiético mais comum em animais e tem sido relatado em todas as espécies domésticas.

O linfoma é incomum em equinos, representando 5% ou menos de todos os neoplasmas. Linfoma multicêntrico é a forma mais comum, com lesões que ocorrem com maior frequência nas cavidades abdominal e torácica do que em linfonodos periféricos. As formas cutâneas e outras também podem ocorrer. Os linfonodos em diferentes regiões anatômicas (p. ex., superficiais, mediastínicos e alimentares) são

frequentemente afetados de forma similar, e a infiltração do fígado e do baço é comum. Os relatos da frequência de envolvimento concomitante do sangue são altamente variáveis. A forma alimentar do linfoma equino é uma síndrome consuntiva, presumivelmente devido ao envolvimento do intestino delgado, resultando em má absorção. O linfoma cutâneo em equinos, como em outras espécies, é uma doença crônica sem envolvimento de sangue ou órgãos internos. Um recente estudo de 37 casos de linfoma equino relata que linfomas de linfócitos T são mais comuns do que linfomas de linfócitos B. Perda de peso e edema ventral foram os sinais clínicos mais comuns. As anormalidades laboratoriais presentes em pelo menos um terço dos casos incluíam hiperfibrinogenemia, hipoalbuminemia, hiperglobulinemia, anemia, trombocitopenia e células neoplásicas na circulação. Em todos os tumores, a arquitetura nodal normal foi difusamente apagada. Necrose extensa era comum. Muitos dos tumores eram compostos de células morfologicamente heterogêneas, e um grupo menor de tumores tinha marcada infiltração com histiócitos e células gigantes multinucleadas. A maioria dos tumores de linfócitos T era composta de células pequenas ou médias, e a maioria dos tumores de linfócitos B foi classificada como neoplasma de linfócitos B rico em linfócitos T.

Em bovinos adultos, o linfoma é primariamente uma doença multicêntrica de linfócitos B e está associado à infecção por BLV e à linfocitose persistente induzida por BLV. Aproximadamente 30% dos bovinos infectados por BLV desenvolvem linfocitose persistente não neoplásica e menos de 5% desenvolvem linfoma. A forma do linfoma induzida por BLV é conhecida como *leucose enzoótica bovina.* O BLV é um retrovírus que persiste nos linfócitos durante a vida do animal infectado. A transmissão do vírus é, na maioria das vezes, horizontal e causada por transmissão de linfócitos infectados, em vez de vírus livre em secreções. Artrópodes hematófagos ou outros meios mecânicos de transferência de pequenas quantidades de linfócitos infectados (como agulhas contaminadas) são o principal meio de disseminação. A infecção por BLV é mais comum em gado leiteiro do que em gado de corte; presumivelmente, o manejo dos bovinos de leite favorece a transmissão viral. A incidência da infecção varia grandemente entre regiões e entre rebanhos. Anticorpos contra o antígeno viral podem ser detectados por meio de testes de imunodifusão em ágar gel, e alguns rebanhos permanecem livres da infecção por BLV através do teste e descarte de animais infectados. Além dos linfonodos, o linfoma dos bovinos frequentemente envolve outros locais, como abomaso, canal vertebral, rim, coração, espaço retro-orbital e útero (Fig. 13-86). O aumento de tamanho dos linfonodos superficiais é comum, e linfonodos pélvicos e abdominais aumentados são frequentemente encontrados sob palpação retal. O envolvimento do trato digestivo e do coração pode resultar em indigestão vagal ou diarreia e insuficiência cardíaca

congestiva, respectivamente. O linfoma do sistema nervoso central manifesta-se mais comumente como paresia ou paralisia motora parcial posterior devido à compressão pela massa extradural sobre a cauda equina ou sobre a medula espinhal lombar. Outras formas esporádicas de linfoma que não são associadas à infecção por BLV também podem ocorrer em bovinos, incluindo as formas tímica, multicêntrica e cutânea, que afetam animais jovens. A forma tímica do linfoma esporádico bovino é caracterizada por grande massa torácica cranial e cervical caudoventral, angústia respiratória e perda de peso em bovinos com menos de 2 anos de idade. A forma esporádica multicêntrica é caracterizada pela doença disseminada em bezerros de 3-6 meses de idade. Os bezerros afetados frequentemente apresentam aumento de tamanho disseminado dos linfonodos, além de envolvimento hepático, esplênico e renal. Envolvimento pronunciado do sangue e da medula óssea também pode ocorrer. A forma cutânea é rara, ocorre em bovinos jovens e consiste em placas cutâneas bem definidas ou grandes lesões crostosas.

Em cães, o linfoma é um tipo comum de neoplasia, representando aproximadamente 7-9% de todos os tumores malignos e a grande maioria dos neoplasmas hematopoiéticos malignos. Nenhum retrovírus ou outra causa está associada a essa doença. O linfoma é, tipicamente, uma doença de cães de meia-idade ou idosos. Linfomas multicêntricos com aumento de tamanho generalizado dos linfonodos são a forma mais comum (80-85% de todas as formas de linfoma canino) e a maioria deles (aproximadamente 80%) é de tumores de grau intermediário ou alto. Outras formas de linfoma canino menos comuns incluem as formas alimentar, tímica e cutânea; esporadicamente, o linfoma pode ocorrer em virtualmente qualquer localização anatômica. Aproximadamente 70-80% dos linfomas caninos originam-se de linfócitos B. Embora os casos remanescentes sejam, na sua maioria, originários de linfócitos T, linfomas de células “nulas” (não B, não T, possivelmente de origem em células *natural killer*) também podem ocorrer. Os sinais clínicos são relacionados aos órgãos afetados, mas comumente estão ausentes ou são inespecíficos no momento do diagnóstico. Aproximadamente 15% dos cães com linfoma e aproximadamente 40% daqueles com linfoma mediastínico são hipercalcêmicos. Na maioria dos casos de linfoma canino, complicações significativas no sangue e na medula óssea não são detectadas por exames de rotina quando do diagnóstico, mas podem ser observadas em casos de doença avançada. Envolvimento do baço e do fígado é comum em casos de linfoma canino multicêntrico.

Em gatos, o linfoma está entre as muitas anormalidades hematopoiéticas causadas por FeLV, e a epidemiologia do linfoma felino tem mudado com a adoção de vacinação rotineira e testes para detectar a infecção por FeLV. Os gatos infectados por FeLV, diferentemente dos gatos FeLV negativos, tendem a desenvolver linfoma

quando jovens e são mais suscetíveis a certos tipos de linfoma, especialmente linfomas de linfócito T mediastínico e multicêntrico. Essas afirmações quanto à predisposição são ainda válidas, mas a porcentagem de gatos infectados por FeLV tem diminuído drasticamente. Como resultado, as formas mediastínica (tímica) e multicêntrica do linfoma, que representavam no passado a maioria dos casos, têm se tornado relativamente incomuns. Atualmente, 80-90% dos gatos com linfoma são FeLV negativos e a maioria dos casos de linfoma é da forma alimentar. Outras localizações menos comuns em gatos incluem mediastínico, multicêntrico, renais e outros locais extranodais. Os gatos FeLV positivos com linfoma tendem a ser mais jovens, e seus tumores são mais frequentemente originários de linfócitos T quando comparados aos gatos FeLV negativos. A grande maioria (>80%) dos gatos com linfoma mediastínico e aproximadamente um terço dos gatos com linfoma multicêntrico são FeLV positivos. As formas mediastínica e multicêntrica, apesar de menos comuns agora, ainda são mais prováveis de ocorrer em gatos mais jovens, enquanto a forma alimentar tipicamente se desenvolve em gatos mais velhos (>10 anos de idade). O tipo de célula neoplásica também tende a variar pela localização anatômica. Linfoma alimentar em gatos é predominantemente uma doença de linfócitos B, enquanto o linfoma mediastínico é predominantemente uma doença de linfócitos T (compatível com a origem tímica). Um subtipo de linfoma intestinal em gatos, o linfoma de grandes linfócitos granulares (LGL), é predominantemente uma doença de linfócito T, com comportamento biológico altamente agressivo. Ao contrário dos cães, os gatos estão clinicamente doentes quando o linfoma é diagnosticado. Além de sinais inespecíficos, como perda de peso, anorexia e diminuição dos hábitos de limpeza, os gatos frequentemente têm sinais relacionados aos órgãos afetados. Por exemplo, animais com linfoma alimentar muitas vezes têm diarreia crônica e vômitos, e podem ter massas abdominais palpáveis, enquanto aqueles com linfoma mediastínico são muitas vezes dispneicos.

O linfoma é o tumor maligno mais comumente descrito em suínos e tende a afetar mais as fêmeas do que os machos. A forma de apresentação mais comum em suínos é a do linfoma multicêntrico. Linfadenomegalia é mais comum nos linfonodos viscerais do que nos periféricos. Outros órgãos comumente afetados incluem baço, fígado, rim e medula óssea. O linfoma frequentemente afeta suínos de menos de 1 ano de idade; a forma mediastínica tende ocorrer em suínos mais jovens mais comumente do que a forma multicêntrica. Uma causa viral (retrovírus tipo C) para linfomas em suínos tem sido sugerida, mas faltam estudos sobre transmissão. Uma forma hereditária do linfoma multicêntrico foi também relatada em rebanhos consanguíneos.

Neoplasia de Plasmócitos

Há duas formas principais de tumores de plasmócitos reconhecidas em animais domésticos: *mieloma múltiplo* (MM) e *plasmocitoma.*

O MM é um tumor maligno de plasmócitos que se origina na medula óssea e comumente secreta grande quantidade de Ig. A presença de células neoplásicas no sangue não é uma característica dessa doença. O MM é uma doença rara em animais. Os cães são afetados mais frequentemente do que outras espécies, mas o MM também tem sido relatado em equinos, bovinos, gatos e suínos. O achado laboratorial característico observado em pacientes com MM é a hiperglobulinemia, que ocorre devido à produção de grande quantidade de Ig ou subunidades de Ig pelas células neoplásicas. Essa fração homogênea da proteína é frequentemente chamada de paraproteína ou proteína M. As concentrações de outras Igs são frequentemente diminuídas.

O diagnóstico de MM está baseado no achado de, no mínimo, duas ou três (as opiniões variam) das seguintes anormalidades:

- Número de plasmócitos acentuadamente aumentado na medula óssea, especialmente na forma de agregados (Fig. 13-32, *A*). Um valor mínimo de plasmócitos na medula óssea constituindo 30% do total de células nucleadas foi proposto como critério de diagnóstico. As células neoplásicas constituintes do tumor podem ser plasmócitos bem diferenciados ou células pouco diferenciadas com anisocitose e anisocariose aumentadas, nucléolos conspícuos e multinucleação.
- Gamopatia monoclonal devido à produção clonal de Ig ou fragmentos de Ig pelas células neoplásicas. A monoclonalidade é demonstrada por eletroforese das proteínas séricas (Fig. 13-32, *B*) e pode ser caracterizada ainda por imunodiagnóstico (ver discussão posterior). O termo *gamopatia* é usado porque a maioria dos Igs migra para a região γ em um gel de eletroforese, apesar de algumas (especialmente IgA e IgM) poderem migrar para a região β. Ocasionalmente, padrões eletroforéticos biclonais ou outros padrões atípicos podem ser observados em casos de MM como resultado da degradação da proteína, formação de complexo, ligação a outras proteínas ou quando os tumores incluem mais de um tipo de clone celular. É importante notar que gamopatia monoclonal não é específica de MM, mas tem sido relatada também em casos de linfomas de linfócito B e em algumas condições não neoplásicas, como erliquiose e leishmaniose. O que parece ser um padrão monoclonal na região γ na rotina de eletroforese sérica pode, na verdade, ser oligoclonal (*i.e.*, pode incluir várias Igs com padrões de migração muito similares que estão aumentadas devido à resposta imunológica ao estímulo antigênico). É

improvável que isso explique os “espigões” na região β porque as condições não neoplásicas geralmente não resultam em altas concentrações de IgA ou IgM. Definitivamente, distinguir padrões monoclonais de oligoclonais na região β exige imunoeletroforese ou imunofixação usando anticorpos específicos de espécie reconhecendo subclasses e subunidades diferentes de Ig.

- Evidências radiográficas de osteólise. Em trabalhos com culturas de células humanas, tem-se observado que osteoclastos facilitam o crescimento de células de mieloma e que o contato direto entre esses dois tipos de células aumenta a proliferação das células de mieloma e promove a sobrevivência dos osteoclastos.
- Proteinúria de cadeia leve. Cadeias leves livres da molécula de Ig (proteínas de Bence-Jones) são de baixo peso molecular e atravessam o filtro glomerular, sendo eliminadas na urina. Essas proteínas não reagem às fitas indicadores de proteína na urina e são especificamente detectadas pela eletroforese e imunoprecipitação.

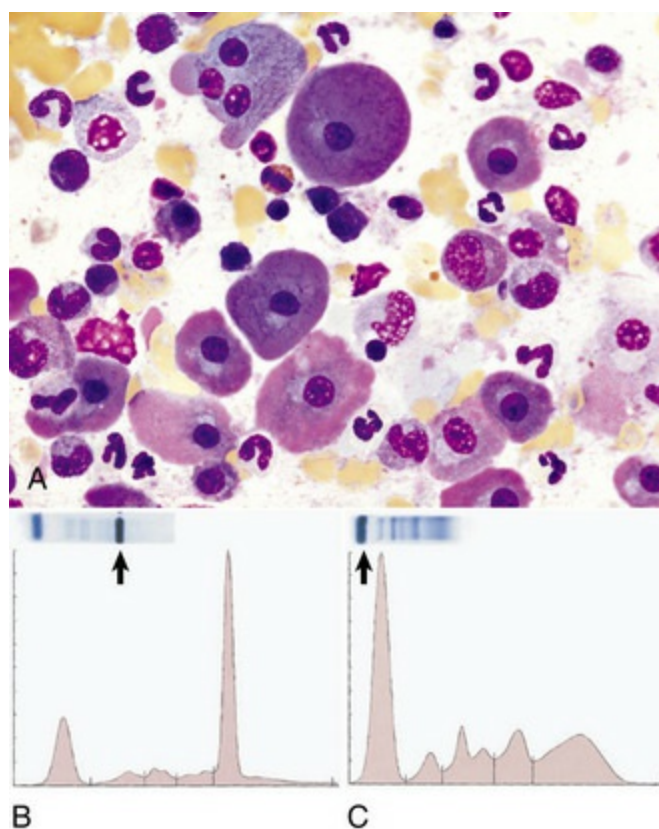



Fig. 13-32 Mieloma múltiplo e gamopatia monoclonal.

A, Aspirado de medula óssea de cão. Muitos dos plasmócitos neoplásicos no aspirado de medula óssea apresentam citoplasma corado de róseo, que é resultado de alta concentração de imunoglobulina. Coloração de Wright. **B**, Mieloma múltiplo, gato. Observa-se, no gel de agarose e no traçado densitométrico, o resultado da eletroforese do soro sanguíneo. O soro tem alta concentração de imunoglobulina monoclonal (a banda escura [*seta*] no lado direito do gel, correspondendo ao pico mais alto localizado no lado direito do traçado). **C**, Gato normal. Observa-se, no gel de agarose e no traçado densitométrico, o resultado da eletroforese do soro sanguíneo. O soro apresenta distribuição

normal das frações de proteínas, sendo a albumina a proteína mais abundante (a banda escura [*seta*] no lado esquerdo do gel, correspondendo ao pico mais alto localizado no lado esquerdo do traçado).

*(**A**, cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** e **C**, cortesia de Dr. S.A. Kania, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Outros achados patológicos observados em pacientes com MM podem incluir os seguintes:

- Hipercalcemia, muito provavelmente causada por atividade osteoclástica aumentada
- Lesões associadas com hiperglobulinemia acentuada (hemorragia causada pela disfunção plaquetária secundária, amiloidose renal e síndrome de hiperviscosidade)
- Citopenias causadas por obliteração da medula óssea por grande número de células neoplásicas

O MM tipicamente tem um curso clínico lentamente progressivo. Os locais comuns de metástase incluem baço, fígado, linfonodos e rins.

Plasmocitomas cutâneos são tumores sólidos originários de plasmócitos que envolvem a pele ou as membranas mucosas. As massas podem ser solitárias ou múltiplas. Esses tumores são comumente benignos, e a excisão é quase sempre curativa, mas formas agressivas podem ocorrer. Plasmocitoma cutâneo é discutido em mais detalhe no Capítulo 17. Plasmocitoma extramedular (PEM) é um tumor sólido e maligno de plasmócitos que se originam em outros locais que não a medula óssea. O tumor é raro em animais, ocorrendo mais frequentemente em cães e também relatado em equinos e gatos. Há um estudo em que uma porcentagem desproporcionalmente alta de casos PEM ocorreu em Cocker spaniels. Os tumores ocorrem mais frequentemente no trato GI, mas podem também ocorrer na traqueia, baço, rim, útero, sistema nervoso central e em outros locais. Macroscopicamente, os tumores podem ser multinodulares ou causar o espessamento da parede intestinal. Metástase para o linfonodo regional é comum. Assim como ocorre em MM, as células neoplásicas que compõem o tumor podem ser bem diferenciadas ou pouco diferenciadas (Fig. 13-33). Plasmocitomas extramedulares produzem imunoglobulinas monoclonais, e gamopatia monoclonal tem sido descrita em alguns casos. Se houver envolvimento do osso ou da medula óssea por tumor maligno de plasmócitos, ele é considerado MM. Amiloidose está associada com o PEM em muitos relatos e pode ser útil na distinção de plasmocitoma extramedular de outros tumores. A distinção entre plasmocitoma cutâneo e plasmocitoma extramedular não está bem determinada e os

plasmocitomas benignos da pele também têm sido referidos como plasmocitomas extramedulares cutâneos.

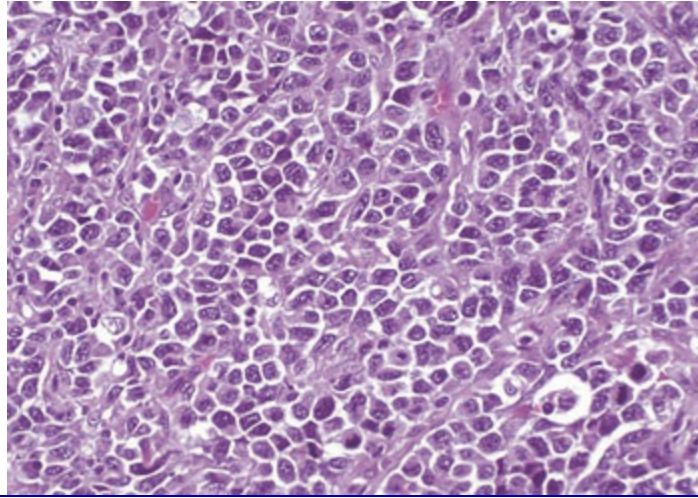



Fig. 13-33 Plasmocitoma, mucosa oral, cão.

Observe os plasmócitos moderadamente bem diferenciados dispostos em pequenos agrupamentos separados por estroma fibrovascular. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Neoplasia Histiocítica

O sarcoma histiocítico (SH) é um neoplasma maligno incomum de origem histiocítica (macrófago ou célula dendrítica). Ocorre mais frequentemente em cães, mas também foi relatado em gatos. Acredita-se que cães das raças Rottweiler e Boiadeiro Montanhês de Berna apresentem risco maior para SH, apesar de não haver dados epidemiológicos confiáveis até o momento. Alguns têm denominado a forma disseminada da doença, com envolvimento de múltiplos órgãos, pela expressão *histiocitose maligna*, reservando *sarcoma histiocítico* para o caso de tumores únicos e sólidos, mas há um consenso emergente de que o último nome engloba ambas as formas da doença. A forma disseminada da doença apresenta curso clínico rápido e agressivo. Os locais comumente envolvidos incluem baço, pulmão, linfonodos, medula óssea, pele e tecido subcutâneo. O envolvimento do fígado ocorre secundariamente à doença no baço. A forma solitária de SH pode ocorrer em qualquer dos locais anteriormente mencionados e também em articulações (em localização subsinovial) ou encéfalo. A maioria dos casos de SH tem origem nas células dendríticas apresentadoras de antígenos, com imunofenótipo similar (mas com comportamento biológico bastante diferente) ao histiocitoma cutâneo. Poucos casos de SH têm origem nos macrófagos. Essas células malignas têm imunofenótipo característico de macrófagos residentes na polpa vermelha esplênica e na medula óssea, e frequentemente apresentam pronunciada fagocitose de eritrócitos (eritrofagocitose). Cães com essa forma de SH frequentemente apresentam síndrome hemofagocítica caracterizada por anemia não regenerativa grave a anemia levemente regenerativa (presumivelmente como resultado de grande destruição de eritrócitos pelas células neoplásicas), esplenomegalia, hepatomegalia e hematopoiese extramedular no baço e em outros locais. Microscopicamente, as células tumorais são grandes, redondas ou fusiformes, e variam de morfologia histiocítica relativamente bem diferenciada a células com notáveis características malignas (Fig. 13-34).

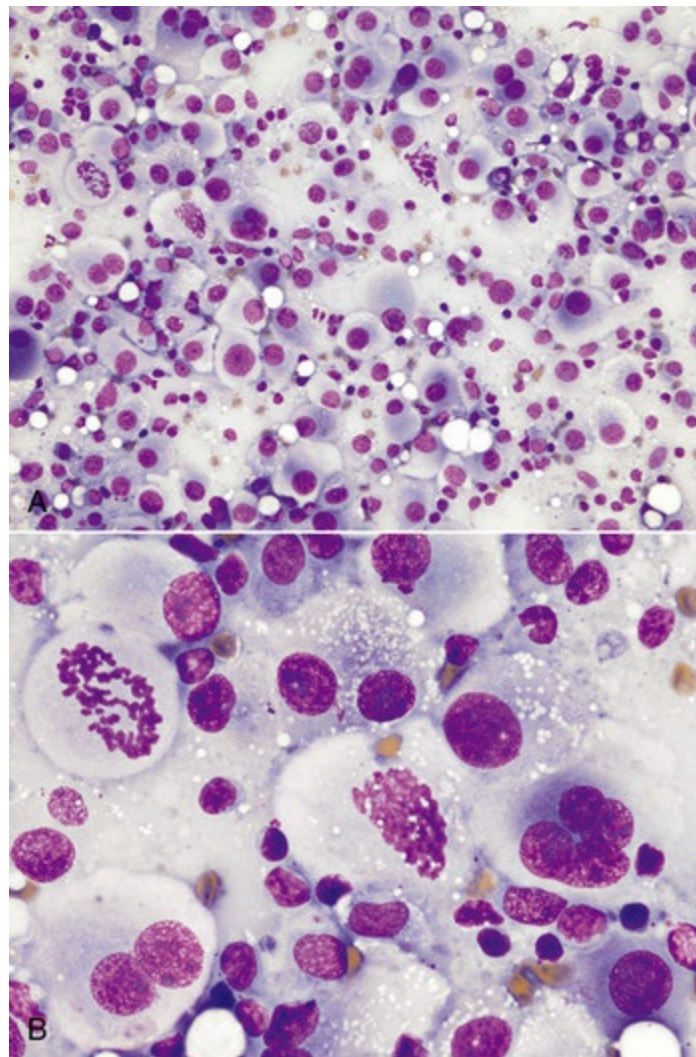



Fig. 13-34 Sarcoma histiocítico, aspirado de linfonodo mesentérico de cão.

As células neoplásicas são redondas e têm citoplasma cinza-azulado abundante. Observe as seguintes características de malignidade: **A**, O menor aumento mostra notável variação no tamanho das células e de seus núcleos. **B**, O maior aumento mostra células multinucleadas, nucléolos proeminentes e figuras de mitose com linfócitos esparsos entremeados. Coloração de Wright.

(Cortesia de Dr. M.M. Fry, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A *histiocitose cutânea* (HC) e a histiocitose sistêmica (HS), distúrbios reativos não neoplásicos caninos que compartilham algumas características clínicas com tumores malignos histiocíticos, serão tratadas na seção sobre doenças imunomediadas de cães, e a HC é discutida em mais detalhe no Capítulo 17.

O histiocitoma cutâneo canino, um neoplasma benigno originário das células de Langerhans da epiderme, e a histiocitose progressiva felina, um neoplasma cutâneo inicialmente indolente, que provavelmente se origina de células dendríticas, são discutidos em detalhe no Capítulo 17.

Neoplasia de Mastócitos

Tumores de mastócitos (TMs) da pele e de outros órgãos são relativamente comuns em animais, especialmente em cães, e são abordados no Capítulo 6. Leucemia

primária originária de mastócitos é uma forma rara de leucemia mieloide. Os mastócitos normalmente não estão presentes na circulação, mas encontrar mastócitos no sangue (mastocitemia) não indica necessariamente neoplasia mieloide. De fato, em um estudo foi observado que a gravidade da mastocitemia em cães era frequentemente mais alta em animais sem TMs do que naqueles com TMs e que a detecção aleatória de mastócitos no esfregaço sanguíneo não é indicativo de TM subjacente.

Sarcoma Granulocítico

São raros os relatos de tumores sólidos extramedulares de origem granulocítica em animais, conhecidos como *sarcomas granulocíticos* ou *mieloides*. Esses tumores estão precariamente caracterizados.

Hemostasia

Esta seção aborda distúrbios de outros componentes da hemostasia, como fatores de coagulação. Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult. Distúrbios plaquetários são abordados nas seções sobre doenças de medula óssea e células sanguíneas.

Distúrbios congênitos

Hemofilia

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Outras Deficiências Hereditárias de Fatores da Coagulação

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Outras Coagulopatias Hereditárias

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Doença de von Willebrand

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Intoxicações

Avitaminose K

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 13-2, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Coagulação intravascular disseminada (cid)

A CID é uma síndrome caracterizada pela ativação contínua tanto da coagulação como das vias fibrinolíticas, e é também conhecida como coagulopatia de consumo. Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 13-3, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult e no Capítulo 2.

Doenças de equinos

Doenças congênitas

Deficiência do Dinucleotídeo de Flavina-Adenina

O dinucleotídeo de flavina-adenina (FAD) é um cofator para a enzima citocromo b_5 redutase, que mantém a hemoglobina em seu estado funcional reduzido, e para a reação da glutationa redutase, que também ajuda a proteger os eritrócitos do dano oxidativo. A deficiência do FAD eritrocitário causada por metabolismo anormal de riboflavina nos eritrócitos foi recentemente relatada em uma égua da raça Mustang espanhola com metaemoglobinemia e excentrocitose, e foi reconhecida em um equino de sela das montanhas de Kentucky.

Doenças infecciosas

Anemia Infecciosa Equina

O EIAV é um lentivírus que infecta as células do sistema monocítico-macrofágico de equinos (também em pôneis, jumentos e mulas) em todo o mundo. A transmissão

natural ocorre por meio de artrópodes, e o vírus também pode ser transmitido por via transplacentária. A doença ocorre tanto na forma aguda, potencialmente fatal após a infecção inicial, quanto na forma crônica intermitente associada à viremia recorrente. Episódios recorrentes ocorrem principalmente no 1º ano após a infecção e tendem a diminuir em frequência e gravidade com o tempo. A infecção persiste pela vida toda, e o equino pode tornar-se portador assintomático Os antígenos virais são encontrados principalmente no fígado, baço, soro sanguíneo, e também na medula óssea, linfonodos, timo, células mononucleares circulantes e outros. EIAV causa anemia tanto por hemólise imunomediada quanto por redução da eritropoiese. A hemólise é tipicamente extravascular, mas pode ter um componente intravascular durante a fase aguda. A eritropoiese diminuída pode ser resultante da supressão direta pelo vírus das células eritroides em estágios iniciais, como ocorre na forma de anemia da inflamação. A trombocitopenia, provavelmente causada pela destruição imunomediada secundária, é também um aspecto clássico da infecção aguda por EIAV; episódios febris recorrentes são também característicos. As alterações clínicas associadas aos episódios virêmicos incluem febre, depressão, icterícia, petéquias, linfadenomegalia e edema de declive. A infecção por EIAV é diagnosticada com base no teste de Coggins, que é um teste de imunodifusão em gel de agarose que detecta a presença de anticorpos contra o vírus.

Os animais que morrem durante uma crise hemolítica apresentam icterícia, anemia e hemorragias disseminadas. O baço e o fígado estão aumentados, escuros e túrgidos; esses e outros órgãos apresentam hemorragias subcapsulares. No rim, as petéquias também são subcapsulares, mas se disseminam pelo córtex e medula. A medula óssea é vermelho-escura devido à substituição da gordura por tecido hematopoiético; a extensão da substituição é um indicativo da duração da anemia. A gravidade das lesões microscópicas depende da cronicidade da doença e é mais significativa no baço, no fígado e na medula óssea. Como esperado, as alterações microscópicas do baço são predominantemente influenciadas pelo número e pela atividade de macrófagos, que são um reflexo da duração da doença e da frequência das crises hemolíticas. Macrófagos carregados de hemossiderina persistem por meses

a anos; portanto, grande número dessas células é compatível com cronicidade. Hiperplasia das células de Kupffer carregadas de hemossiderina e infiltrados periportais de linfócitos são as alterações mais significativas observadas no fígado. As alterações histológicas da medula óssea variam dependendo da duração da doença. Na maioria dos equinos afetados, a medula óssea é hiperplásica devido à substituição de gordura por intensa eritropoiese ordenada. Os granulócitos são relativamente menos numerosos e o número de plasmócitos é elevado. Nos casos crônicos, assim como no baço, macrófagos carregados de hemossiderina ocorrem em grande número. Em casos mais crônicos, os equinos emaciados apresentam atrofia serosa da gordura (consulte a Figura Web 13-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Distúrbios de ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

Doenças congênitas

Diseritropoiese Congênita em Bovinos Polled Hereford

A síndrome de diseritropoiese e alopecia congênitas ocorre em bezerros Polled Hereford. A doença é frequentemente fatal. Hematologicamente, a condição é caracterizada por anemia não regenerativa a levemente regenerativa (pobremente regenerativa, devido ao grau de anemia). Achados na medula óssea incluem predomínio eritroide marcante e anormalidades morfológicas, compatíveis com eritropoiese ineficaz. Os defeitos específicos não foram identificados.

Deficiência da Banda 3 dos Eritrócitos em Bovino Negro Japonês

O bovino negro japonês com ausência da banda 3, uma proteína integral de membrana eritrocítica que se conecta ao citoesqueleto, apresenta anemia hemolítica moderada e retardo no crescimento.

Doenças nutricionais e metabólicas

Anemia Hemolítica Hipofosfatêmica

A hipofosfatemia acentuada é reconhecida como causa de anemia hemolítica

intravascular em vacas que acabaram de parir. A hipofosfatemia desenvolve-se nesses bovinos devido à grande perda de fósforo pelo leite. Estudos bioquímicos sugerem que o mecanismo da hemólise envolve produção diminuída de ATP pelos eritrócitos, o que pode levar a comprometimento da integridade da membrana e do citoesqueleto. Diminuição na capacidade redutora associada a aumento na concentração de metaemoglobina também tem sido notada em estudos experimentais de anemia hemolítica hipofosfatêmica em bovinos de leite, sugerindo que mecanismos oxidativos podem, também, contribuir para a anemia. Vacas afetadas apresentam anemia e hemoglobinúria. Achados de necropsia incluem palidez, diminuição da viscosidade do sangue, fígado e rins intumescidos e amarelo-pálidos. Na microscopia, observa-se necrose tubular renal e hemoglobina intratubular. A hemólise também tem sido relatada em associação com a hipofosfatemia em cães e gatos.

Intoxicação por Água

Bezerros com acesso esporádico à água algumas vezes bebem excessivamente quando a água está disponível, tornando o plasma hipotônico e levando à hemólise intravascular osmótica. Hemoglobinúria é comumente observada nos bovinos afetados. A condição raramente é fatal.

Doenças infecciosas

Leucose Enzoótica Bovina

O BLV é discutido na seção anterior sobre linfoma.

Diarreia Viral Bovina

Trombocitopenia frequentemente grave é relatada em associação à infecção pelo BVDV em bezerros e bovinos adultos. A infecção com o BVDV tipo II tem sido especificamente associada a uma síndrome hemorrágica trombocitopênica. Os bezerros infectados com o BVDV tipo II também apresentam função plaquetária comprometida. Investigações acerca dos mecanismos da trombocitopenia induzida por BVDV têm resultado em conclusões variáveis e, algumas vezes, conflitantes. Em

mais de um estudo foram relatados antígenos virais associados tanto com megacariócitos da medula óssea quanto com plaquetas circulantes. As evidências de trombopoiese comprometida (degeneração e necrose de megacariócitos) e trombopoiese aumentada (hiperplasia megacariocítica e número aumentado de megacariócitos imaturos) na medula óssea são relatadas em estudos experimentais com bovinos infectados com BVDV tipo II. Até onde sabemos, a destruição de plaquetas mediada por anticorpos não foi observada.

Distúrbios de cães

Doenças congênitas

Hematopoiese Cíclica

A hematopoiese cíclica é uma doença hereditária de células-tronco hematopoiéticas pluripotentes reconhecida em cães e seres humanos. Em cães, a condição apresenta um padrão hereditário autossômico recessivo que está associado à diluição da cor da pelagem. Em cães, a hematopoiese cíclica (também conhecida como *doença letal do Collie cinza*) é caracterizada por flutuações previsíveis na concentração de células sanguíneas que ocorrem em ciclos de 14 dias. O padrão é uma neutropenia cíclica acentuada e, em uma fase diferente, reticulocitose, monocitose e trombocitose cíclicas. A produção de citocinas-chave envolvidas na regulação da hematopoiese é também cíclica. Acredita-se que a lesão específica que ocorre na hematopoiese cíclica envolva sinalização intracelular defeituosa, mas não está bem determinado como isso ocorre em nível molecular. A neutropenia predispõe os cães afetados à infecção e muitos morrem de causas infecciosas. Outras manifestações clínicas relacionadas incluem tendência a sangramento, atribuível, ao menos em parte, à função plaquetária defeituosa; e a amiloidose sistêmica, que ocorre por causa do aumento cíclico na concentração de proteínas da fase aguda durante as fases de monocitose.

Deficiência de Fosfofrutoquinase

A deficiência hereditária autossômica recessiva da enzima glicolítica do eritrócito, a

fosfofrutoquinase (PFK), é descrita em cães das raças Springer spaniel inglês, Cocker spaniel americano e cães mestiços. A enzima também está deficiente no músculo de cães afetados. Os eritrócitos de cães com deficiência de PFK apresentam produção de ATP e de 2,3-difosfoglicerato diminuída e maior fragilidade sob condições alcalinas. A doença é caracterizada por hemólise extravascular crônica com reticulocitose acentuada. A acentuada resposta regenerativa pode compensar a hemólise em andamento; dessa forma, cães afetados não se apresentam, necessariamente, anêmicos. Entretanto, episódios agudos de hemólise intravascular podem ocorrer com hiperventilação e resultante alcalemia. Há três genes que codificam as enzimas PFK, designados por M nos músculos e eritrócitos, L no fígado e P nas plaquetas. Uma mutação pontual no gene codificante da enzima M resulta em molécula instável e truncada. Existe um teste de DNA simples para detectar a mutação comum.

Anormalidades Estruturais dos Eritrócitos

Um grupo heterogêneo de condições conhecido como *estomatocitose hereditária* devido à área pálida central em forma de fenda nos eritrócitos observados em esfregaço sanguíneo corado tem sido descrito em várias raças de cães. As manifestações clínicas variam de acordo com os cães afetados, e os defeitos fundamentais específicos ainda não foram identificados. Entretanto, em todos os casos, os eritrócitos apresentam fragilidade osmótica aumentada e tempo de sobrevivência diminuído.

Outras anormalidades de eritrócitos em cães (presumivelmente hereditárias) que não estão associadas a sinais clínicos incluem eliptocitose causada pela deficiência da banda 4.1 ou mutação da espectrina β, e macrocitose familiar e disematopoiese em Poodles.

Síndrome Semelhante à de Scott

Uma trombopatia hereditária que lembra a síndrome de Scott em seres humanos, na qual as plaquetas carecem de atividade procoagulante, foi reconhecida em famílias de cães da raça Pastor alemão. Os cães afetados apresentam leve a moderada tendência clínica a sangramento, caracterizada por epistaxe, hifema, hematoma intramuscular e maior ocorrência de hemorragia associada a cirurgias. Os defeitos

específicos nesses cães não têm sido detectados em nível molecular, mas envolvem expressão comprometida de fosfatidilserina na superfície plaquetária.

Anormalidades Plaquetárias Relacionadas à Raça

Cães da raça Cavalier King Charles spaniel frequentemente apresentam concentração de plaquetas mais baixa que o normal, muitas das quais anormalmente grandes (condição conhecida como macrotrombocitopenia). A base molecular para essa característica é uma mutação no gene que codifica para tubulina β1. Em geral, cães afetados são assintomáticos. Em alguns estudos, cães dessa raça apresentam agregação plaquetária anormal nos testes *in vitro*, embora o significado clínico desses dados, incluindo uma possível relação causal entre anormalidades plaquetárias e doença da válvula mitral, não esteja bem determinado nessa raça.

Os cães da raça Greyhound tendem a ter menor concentração de plaquetas circulantes do que outras raças de cães, embora isso não tenha nenhum significado clínico. Outras características dos Greyhounds incluem concentrações mais baixas de neutrófilos, e proteína plasmática e hematócritos mais elevados do que outras raças de cães.

Distúrbios imunomediados

Histiocitoses Cutânea e Sistêmica

A HC, que é um distúrbio reativo raro causado por proliferação de células dendríticas dérmicas ativadas, é discutida em mais detalhes no Capítulo 17. A HS é um distúrbio familiar de cães da raça Boiadeiro Montanhês de Berna (também encontrada esporadicamente em outras raças) caracterizado por grandes e densas proliferações de células dendríticas intersticiais ativadas em múltiplos tecidos, incluindo pele, linfonodos periféricos, mucosa ocular e mucosa nasal. As células que proliferam são imunofenotipicamente idênticas àquelas da HC, e as lesões angiocêntricas da pele em HS são histologicamente idênticas às de HC. As lesões da HS em outros locais além da pele também são infiltrados angiocêntricos que consistem principalmente em histiócitos e linfócitos.

Distúrbios de gatos

Distúrbios congênitos

Aumento da Fragilidade Osmótica dos Eritrócitos

Uma condição caracterizada por aumento da fragilidade osmótica dos eritrócitos tem sido descrita em gatos Abissínio e Somali. O defeito específico não foi identificado, mas a deficiência de piruvato quinase (que foi relatada nessas raças) foi excluída como causa. Os gatos afetados apresentam grave anemia hemolítica crônica intermitente e, frequentemente, outras lesões secundárias à anemia hemolítica (p. ex., esplenomegalia e hiperbilirrubinemia).

Doenças infecciosas

Citauxzoonose

Cytauxzoon felis é um protozoário que causa doença grave e muitas vezes fatal em gatos. A citauxzoonose em gatos domésticos é relativamente comum na região centro-sul dos Estados Unidos, particularmente durante os meses de verão. Acredita-se que linces (*Lynx rufus*), e talvez outros felídeos selvagens, sejam o hospedeiro reservatório. Esses animais normalmente são assintomáticos, com parasitemia persistente e esquizogonia transitória. *Cytauxzoon felis* é transmitido pelo carrapato *Dermacentor variabilis,* que é, provavelmente, essencial para a infeciosidade do micro-organismo. A citauxzoonose apresenta uma fase esquizogônica em macrófagos por todo o organismo (especialmente do fígado, do baço, do pulmão, dos linfonodos e da medula óssea) que causa doença sistêmica e uma fase eritrocítica que causa anemia de intensidade variável. Os macrófagos que contêm os esquizontes (Fig. 13-35) estão aumentados de volume e acumulam-se na luz das veias, acabando por ocluí-las. Os merozoítos são liberados dos macrófagos e penetram nos eritrócitos. A parasitemia desenvolve-se relativamente tarde no curso da infecção. As inclusões eritrocíticas na forma de anéis de sinete (piroplasmas) de *Cytauxzoon felis* são muito semelhantes às pequenas babésias (Fig. 13-23, *A*) e alguns micro-organismos de *Theileria.* Gatos

tipicamente afetados tornam-se agudamente doentes, apresentando febre, palidez e icterícia, e normalmente morrem dentro de 2-3 dias. Por muito tempo, a citauxzoonose foi considerada quase sempre fatal. Entretanto, um estudo recente, em que numerosos gatos de uma sub-região de área endêmica nos Estados Unidos sobreviveram à infecção por um micro-organismo com mais de 99% de homologia para *Cytauxzoon felis*, sugere o aparecimento de uma cepa menos virulenta. Frequentemente, a eritrofagocitose é também uma alteração proeminente em tecidos na fase esquizogônica.

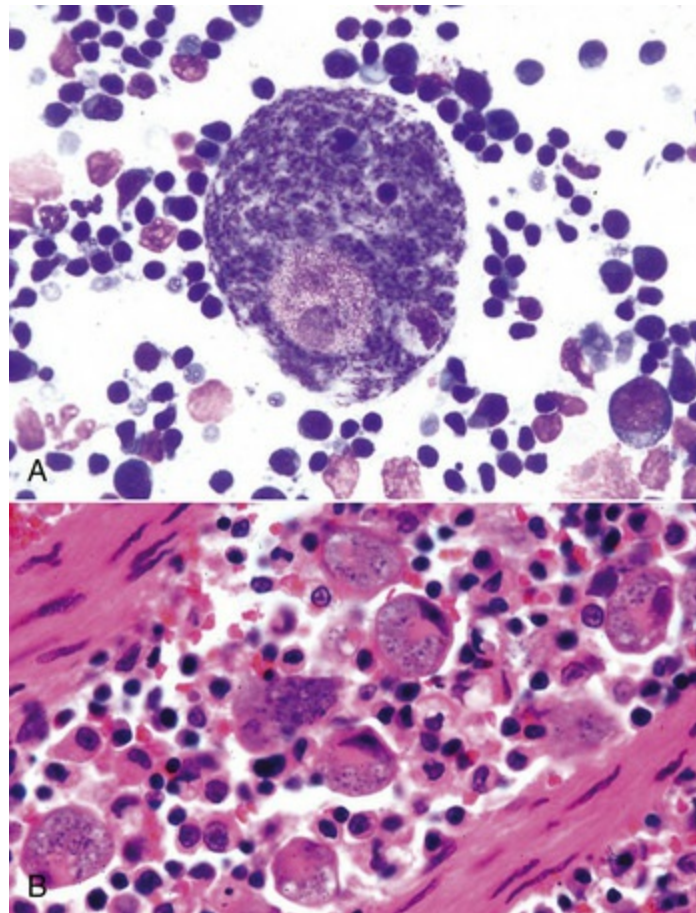



Fig. 13-35 Cytauxzoonose, aspirados de tecidos, gato.

A, Aspirado de linfonodo. Um grande macrófago (*centro da figura*) repleto de esquizontes de *Cytauxzoon felis*. Coloração de Wright. **B**, Macrófagos esplênicos repletos de *Cytauxzoon felis*. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. D.F. Edwards, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B,** cortesia de Dr. A.R. Doster, University of Nebraska; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Doenças Causadas pelo Vírus da Leucemia Felina

O FeLV é um lentivírus oncogênico e imunossupressor que está associado a uma

variedade de tipos e gravidades de alterações hematológicas na maioria dos gatos infectados, incluindo anemia. As manifestações da doença causada por infecção por FeLV variam dependendo do inóculo, da carga genética viral e de fatores do hospedeiro, mas a hematopoiese normal é provavelmente suprimida em algum grau em todos os casos. O vírus infecta as células precursoras hematopoiéticas logo após o gato ter sido exposto, e a replicação viral continua nos tecidos hematopoiéticos e linfáticos de gatos que permanecem persistentemente virêmicos. Gatos persistentemente virêmicos são imunossuprimidos e estão predispostos a desenvolver outras doenças, incluindo doenças infecciosas, distúrbios de medula óssea e linfoma (linfossarcoma).

A anemia induzida por FeLV é normalmente não regenerativa, presumivelmente causada por efeitos diretos do vírus nas células eritroides infectadas. Entretanto, macrocitose e normoblastemia (presença de precursores eritroides nucleados na circulação) são muitas vezes observadas na ausência de reticulocitose significativa — achados compatíveis com diseritropoiese, embora o mecanismo exato não esteja claro. A medula óssea de gatos com anemia induzida por FeLV muitas vezes apresenta evidências de interrupção da maturação ou maturação desordenada dos precursores hematopoiéticos. O subgrupo viral C, que é relativamente incomum, está associado à aplasia eritroide, provavelmente devido à infecção de precursores hematopoiéticos em estágio inicial. Frequentemente, também pode ocorrer anemia regenerativa durante a infecção por FeLV em decorrência da coinfecção com *Mycoplasma haemofelis*.

O FeLV infecta as células hematopoiéticas e pode produzir grande variedade de manifestações hematológicas e de outras doenças. O FeLV pode ser detectado em megacariócitos e plaquetas de gatos infectados e resultar em anormalidades plaquetárias, incluindo trombocitopenia, trombocitose, aumento de tamanho das plaquetas e função diminuída. Os mecanismos propostos da trombocitopenia induzida por FeLV incluem efeitos citopáticos diretos, mieloptise e destruição imunomediada. Foi demonstrado que o tempo de vida das plaquetas e sua função estão diminuídos em gatos FeLV-positivos.

Imunodeficiência Felina

FIV, outro lentivírus felino, está associado ao desenvolvimento de anemia em uma minoria de gatos infectados. Os efeitos imunossupressores do FIV que derivam da depleção tímica serão discutidos em outro local. Em geral, é aceito que a anemia não resulta diretamente da infecção por FIV, mas ocorre como consequência de doenças concomitantes, como a coinfecção com FeLV ou com micoplasmas hemotrópicos, outras infecções ou câncer. A gravidade e o tipo de anemia em gatos infectados por FIV dependem especificamente da doença concomitante.

Sistema linfático

A filosofia deste livro é descrever a resposta de um órgão ou tecido à agressão com base em seus componentes anatômicos e tipos celulares. Essa abordagem funciona bem com a maioria dos órgãos e facilita a compreensão do leitor sobre os processos patológicos. No entanto, no caso do sistema linfático, em que tanto as estruturas anatômicas como as funções imunológicas são complexas e inter-relacionadas, isso é mais difícil. O Capítulo 5, sobre as doenças da imunidade, descreve alguns desses processos e reduz a repetição; o leitor é referido a esse capítulo quando for o caso. Para entender a sequência de eventos em ambos os órgãos linfoides secundários normais e patológicos, é desejável que o leitor tenha uma compreensão da anatomia tridimensional do baço e linfonodo, e particularmente das rotas do fluxo de sangue, linfa e linfócitos através do linfonodo e sangue, e dos linfócitos através do baço.

Sob a classificação da *Nomina Anatomica Veterinaria,* o timo, o baço, os linfonodos e os nódulos linfáticos são partes do sistema linfático e também do sistema imune. Os órgãos linfoides primários são definidos como os locais em que as células componentes celulares (linfócitos B e T) do sistema imunológico são formadas. Na maioria dos animais, existem dois órgãos linfoides primários (timo e medula óssea), mas em ruminantes e aves as placas de Peyer (íleo) e bursa de Fabricius, respectivamente, são locais de produção de linfócitos B. O baço, os linfonodos e os nódulos linfáticos são órgãos linfoides secundários e, portanto, responsáveis pelas respostas imunes (*i.e.*, a produção de anticorpos e imunidade mediada por células). Portanto, as placas de Peyer de ruminantes são órgãos linfoides tanto primários quanto secundários. Entretanto, como o baço e os linfonodos contêm numerosas células do sistema monocítico-macrofágico, também possuem funções diferentes das que desempenham no sistema imune, como fagocitose de material particulado (p. ex.,

carbono e bactérias; e, no caso do baço, eritrócitos alterados e senescentes).

A medula óssea é descrita na primeira seção deste capítulo. O outro órgão linfoide primário, o timo, é descrito primeiro nesta seção, seguido dos órgãos linfoides secundários difusos e nodulares.

Timo

Estrutura e função

O timo é essencial para o desenvolvimento e função do sistema imunológico, especificamente para a diferenciação, seleção e maturação de linfócitos T. Isso é descrito em detalhes no Capítulo 5, e as inter-relações dos linfócitos T com os componentes do timo são descritas nesta seção. A forma e a localização do timo variam entre as espécies de animais domésticos jovens. Em ruminantes e suínos, o timo apresenta dois lobos: cervical e torácico. O lobo cervical é largo e estende-se ao longo das superfícies laterais da traqueia cervical. O tamanho do lobo cervical varia em gatos e equinos, mas é normalmente pequeno. Cães não apresentam lobo cervical. O lobo torácico está presente em todos os animais domésticos e localiza-se no mediastino cranial, ventralmente nos equinos, suínos e cães, e dorsalmente nos ruminantes.

O timo também tem sido chamado de *órgão linfoepitelial* porque, além de linfócitos, tem um componente epitelial. Histologicamente, é dividido em duas partes: a porção do estroma e a porção dos timócitos (linfócitos T em diferentes estágios de maturação e diferenciação). Todos os linfócitos T no timo são oriundos dos linfócitos progenitores na medula óssea. A cápsula, a trabécula e os vasos sanguíneos surgem do mesoderma do arco branquial. Parte do estroma é designado “retículo epitelial”, refletindo sua origem embrionária a partir de bolsas branquiais e da terceira fenda faríngea. Essa parte não produz fibras reticulares e, portanto, é diferente do retículo composto por uma malha de células especializadas semelhantes a fibroblastos com longas projeções de filamentos interdigitados (células reticulares), por meio do qual estão dispersos macrófagos e células mioides ocasionais (semelhante a músculo liso).

O componente linfoide consiste em linfócitos em diferenciação que, durante a gestação, originam-se de células progenitoras hematopoiéticas, inicialmente no fígado fetal, depois no baço e mais tarde na medula óssea fetal. Os componentes epiteliais consistem em células individuais na cortical e na medular, e em agregados de células epiteliais na medular. Esses agregados são denominados *corpúsculos de Hassall*, um componente histológico característico do timo. As células epiteliais

corticais e medulares contribuem para o microambiente e são essenciais para diferenciação, seleção e maturação de linfócitos T no timo de recém-nascidos e adultos.

Microscopicamente, o timo é dividido em lóbulos incompletos, cada um dos quais apresenta zonas cortical e medular, com as áreas medulares sendo centralmente confluentes (Fig. 13-36). Com base nos componentes epiteliais e funcionais, três zonas são reconhecidas: subcapsular, cortical e medular. Linfócitos derivados da medula óssea ganham a circulação, viajam para o timo e penetram na zona subcapsular (Fig. 13-37), onde iniciam os processos de diferenciação e seleção e se desenvolvem em linfócitos T virgens maduros à medida que atravessam a cortical em direção à medular. Na cortical, os linfócitos T que reconhecem as moléculas próprias (ou seja, moléculas do complexo de histocompatibilidade principal [MHC]), mas não autoantígenos, podem amadurecer por um processo denominado *seleção positiva.* Células que não reconhecem moléculas do MHC são removidas por apoptose. Os linfócitos T que reconhecem tanto moléculas do MHC quanto autoantígenos são removidos por macrófagos da junção corticomedular em um processo denominado *seleção negativa.* Por causa dos rígidos requisitos de diferenciação atribuíveis à restrição e tolerância de MHC (seleção positiva e negativa, respectivamente), apenas pequena fração (<5%) dos linfócitos T em desenvolvimento que chegam ao timo vindos da medula óssea sobrevive. Linfócitos T virgens maduros saem do timo através das vênulas pós-capilares na região corticomedular, ganham a circulação e recirculam pelos tecidos linfoides secundários de maneira altamente regulada. As regiões de linfócitos T de órgãos linfoides secundários são locais especializados onde esses linfócitos T circulantes virgens maduros (linfócitos T que ainda não tiveram seus receptores expostos a antígeno específico) são ativados. Quando expostos a seus antígenos específicos, os linfócitos T passam por fases adicionais de desenvolvimento e se diferenciam em células efetoras e de memória, algumas das quais permanecem localizadas nos linfonodos e outras migram para locais de infecção. O equilíbrio entre as taxas de produção e distribuição de linfócitos T é extremamente importante na manutenção da homeostase imune. Na verdade, imunodeficiência ou autoimunidade podem resultar de atividade inadequada ou zelosa demais, respectivamente, de um grupo específico de linfócitos T.

Fig. 13-36 Ilustração esquemática da organização do timo.

O timo consiste em vários lóbulos incompletos. Cada lóbulo contém uma região cortical externa independente, mas a região medular central é compartilhada por todos os lóbulos adjacentes. As trabéculas, extensões da cápsula para a região corticomedular, formam o limite de cada lóbulo. O córtex consiste em células do estroma, linfócitos T em desenvolvimento (timócitos), macrófagos e células epiteliais da cortical. Moléculas das classes I e II do complexo de histocompatibilidade principal estão presentes na superfície das células epiteliais da cortical. A coloração azul-escura dos núcleos, característica das células do córtex nas preparações histológicas, reflete a predominância da população de linfócitos T, o que pode ser comparado com a medular, que é menos basofílica e contém número menor de timócitos. Corpúsculos de Hassall são componentes característicos da medular e não são vistos no córtex.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed. 2, St Louis, 2007, Mosby.)

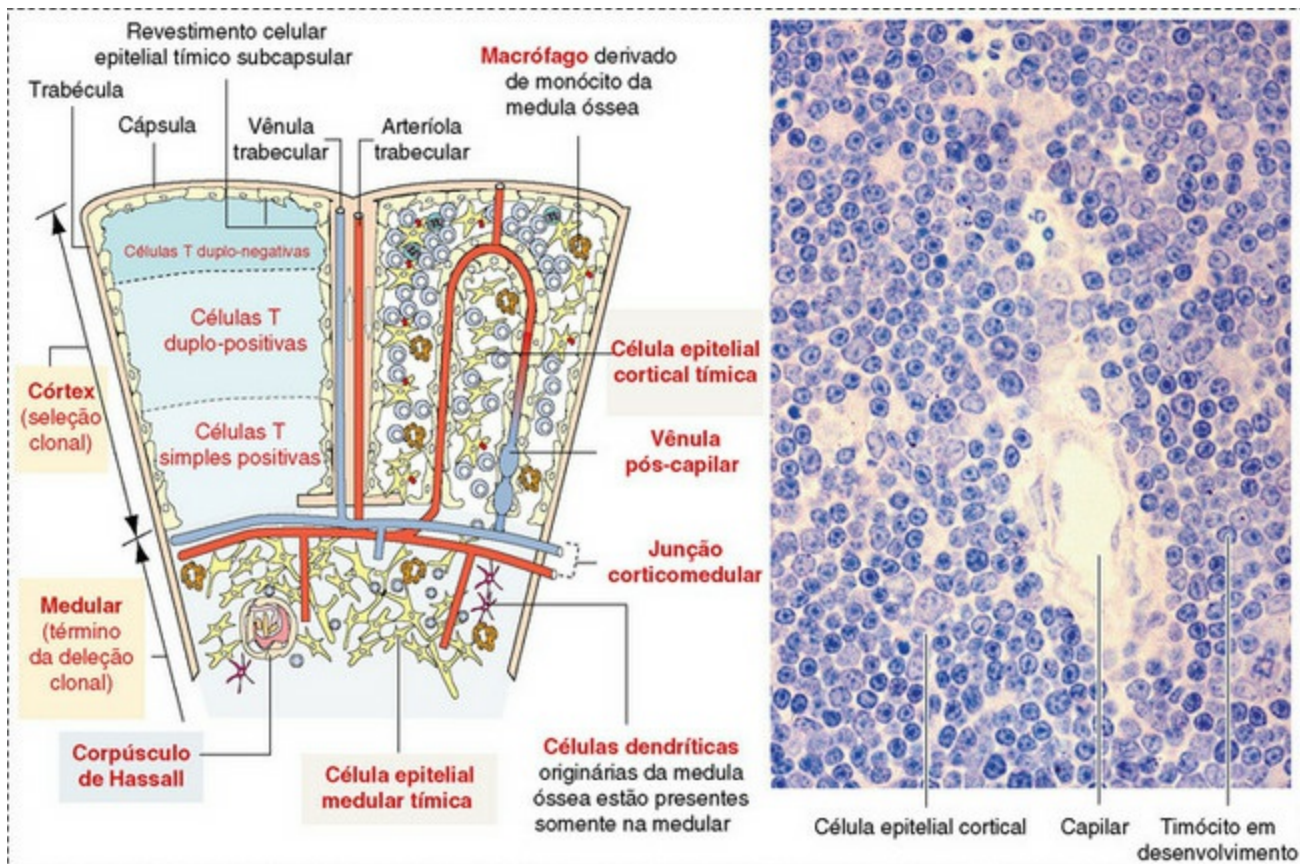



Fig. 13-37 Ilustração esquemática da histologia do timo.

O timo funcional consiste em duas populações celulares: as células do estroma e os timócitos. As células do estroma incluem (*1*) as células epiteliais subcapsulares que também revestem internamente os espaços trabeculares e perivasculares; (*2*) as células epiteliais corticais de origem ectodérmica; (*3*) as células epiteliais medulares de origem endodérmica, que originam os corpúsculos de Hassall; (*4*) macrófagos presentes tanto na medular quanto na cortical, envolvidos na remoção de timócitos apoptóticos eliminados durante a seleção clonal; e (*5*) células dendríticas originadas da medula óssea, confinadas na medular.

(Adaptada de Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed. 2, St Louis, 2007, Mosby.)

O timo atinge sua massa máxima em relação ao peso corporal no nascimento e involui após a maturidade sexual. Os componentes linfoides e epiteliais são gradualmente substituídos por tecido conjuntivo frouxo e gordura, embora permaneçam resquícios histologicamente, mesmo em animais idosos.

Respostas à agressão

As respostas do timo à agressão estão listadas no Quadro 13-4, e as mais comuns são atrofia linfoide, inflamação e neoplasia. A alteração mais comum é a atrofia linfoide causada por estresse físico e fisiológico, toxinas, medicamentos e infecções virais.

Quadro 13-4 Respostas do Timo à Agressão

Atrofia linfoide

Inflamação — muito rara

Hemorragia e hematomas

Neoplasia

Atrofia

As causas de atrofia linfoide estão listadas no Quadro 13-5. Como o timo não contém qualquer tecido linfopoiético, ele depende da medula óssea para o fornecimento de linfócitos. Portanto, a atrofia linfoide do timo pode ser o resultado de uma oferta inadequada de linfócitos a partir da medula óssea ou de lise de linfócitos (linfocitólise) no timo.

Quadro 13-5 Causas da Atrofia Linfoide

Ausência de estímulo antigênico

Toxinas

Agentes quimioterápicos

Agentes infecciosos

Vírus

Bactérias

Radiação ionizante

Desnutrição

Caquexia

Envelhecimento

A atrofia do timo precisa ser diferenciada da involução, que normalmente começa na maturidade sexual. Essa distinção é difícil de ser feita, a menos que a mudança seja extrema ou estejam disponíveis animais-controle de mesma idade. Vírus geralmente causam dano ao timo. Muitos vírus causam destruição da porção linfoide (p. ex., por linfocitólise na infecção por herpesvírus equino tipo 1 [EHV-1] em potros abortados e pelo vírus da panleucopenia felina em gatos).

Inflamação

A inflamação do timo é rara. Células inflamatórias (neutrófilos e, às vezes, macrófagos) estão muitas vezes presentes em corpúsculos queratinizados de Hassall durante a involução, e isso não deve ser confundido com timite verdadeira. Infiltração difusa de células inflamatórias no timo também tem sido relatada na doença do envenenamento pelo salmão em cães (Cap. 7) e infiltração difusa de macrófagos no aborto epizoótico de bovinos (Cap. 18). O circovírus suíno tipo 2,

agente etiológico da síndrome multissistêmica de definhamento pós-desmame dos suínos (PMWS), é pouco usual por causar inflamação granulomatosa em órgãos linfoides, que, no timo, afeta principalmente a medula (ver a seção Doenças de Suínos).

Aumento de Volume do Timo

O aumento de volume do timo é raro e, ocasionalmente, é o resultado de hemorragia, hematomas ou tumores, e é discutido na seção Doenças de Animais Domésticos.

Neoplasia

Os tumores malignos primários do timo são principalmente timomas e linfomas, e são discutidos adicionalmente na seção Doenças de Animais Domésticos. Os timomas se originam do epitélio tímico e, normalmente, possuem um componente linfoide proliferativo benigno. Eles são encapsulados, crescem de forma lenta e raramente metastatizam. Linfomas tímicos possuem um componente linfoide proliferativo maligno e são mais frequentes em bovinos, cães e gatos jovens. Histologicamente, são mal encapsulados e, normalmente, têm taxa mitótica aumentada. Metástases podem ser amplamente disseminadas, mas são raras.

Baço

Compreender as relações entre as estruturas anatômicas e as diferentes funções do baço é complicado. Há também diferenças anatômicas entre as espécies domésticas e uma terminologia confusa. A maior parte deste último aspecto é resultado da complicada estrutura vascular do baço e alterações na terminologia ao longo dos anos. Por exemplo, tanto "seio" quanto "sinusoide" têm sido aplicados para designar os "sinusoides esplênicos", que, em animais domésticos, ocorrem apenas nos cães. Baços que possuem sinusoides são, muitas vezes, designados "sinusais" em vez de "sinusoidais"; e baços sem sinusoides, sinusais. Para aumentar a confusão, a palavra "seio" tem sido usada para os *espaços vasculares de polpa vermelha*, que também foram chamados de espaços reticulares da polpa vermelha, interstícios da malha do retículo, e capilares. Da mesma forma, a polpa branca tem sido chamada de nódulos esplênicos, folículos esplênicos e corpúsculos de Malpighi.

Neste capítulo, usamos os seguintes termos: *sinusoide, espaço vascular da polpa vermelha, seio marginal, zona marginal, bainha linfoide periarteriolar (PALS), bainha periarteriolar de macrófago (PAMS), folículos esplênicos ou linfoides e cordões esplênicos.*

Estrutura

O baço, suspenso pelo ligamento gastroesplênico e recoberto pelo peritônio, está localizado na região hipogástrica cranial esquerda da cavidade abdominal entre o diafragma, o estômago e a parede do corpo, exceto nos ruminantes domésticos, nos quais está fortemente aderido à região dorsolateral esquerda do rúmen. O aspecto macroscópico (forma e tamanho) do baço varia notavelmente entre os animais domésticos, mas, geralmente, é um órgão achatado e alongado. O baço é coberto por fina cápsula fibromuscular, da qual numerosas trabéculas fibromusculares estendem-se para o interior do parênquima; essas trabéculas, junto com o retículo, formam o arcabouço de sustentação dos componentes do parênquima. O parênquima esplênico, diferentemente de muitos órgãos, não possui córtex e medula, mas é dividido em dois componentes estruturais e funcionais distintos: a polpa vermelha e a polpa branca. A polpa vermelha é constituída por células do sistema monocítico-macrofágico nos cordões esplênicos e nas PAMS, e por espaços vasculares de polpa vermelha e estroma associado (células reticulares, fibroblastos e miócitos nas trabéculas). A polpa branca é constituída de linfócitos das regiões de linfócitos B (folículos esplênicos), linfócitos T (PALS) e uma zona marginal, na qual estão macrófagos, células apresentadoras de antígenos e linfócitos B e T. Há pequenas diferenças em alguns dos componentes esplênicos de animais domésticos (p. ex., o gato tem seio marginal pequeno, mas uma PAMS bem desenvolvida).

As vasculaturas arterial e venosa têm pequenas diferenças entre os animais domésticos. As considerações a seguir são corretas para o baço de cães e, se os sinusoides, que estão apenas no baço de cães, forem omitidos, aplicam-se, em geral, para o baço não sinusoidal de outros animais domésticos. A artéria que supre o baço é a artéria esplênica, um ramo da artéria celíaca, que é um ramo maior da aorta abdominal. A artéria esplênica penetra a cápsula esplênica no hilo, ramifica-se e entra pelas trabéculas fibromusculares como artéria trabecular (Fig. 13-38). À medida que ela deixa a trabécula, a artéria trabecular torna-se a arteríola central da polpa branca e é cercada por um manguito de linfócitos T (PALS). Adjacente ou excentricamente embebido na PALS, há o folículo esplênico (linfócitos B). Um ramo da arteríola central vai para o seio marginal, que circunda o folículo esplênico e leva antígenos veiculados ao sangue, e linfócitos B e T em trânsito para um contato íntimo com o folículo (Fig. 13-39). No cão, o seio marginal drena para os sinusoides, mas em outros animais domésticos drena para os espaços vasculares de polpa vermelha. É importante que o primeiro ramo da arteríola central vá para o seio marginal. Como resultado, antígenos, bactérias, partículas e outros materiais são liberados para o seio marginal primeiro, antes de ser liberados nos sinusoides (no cão) ou nos espaços vasculares de polpa vermelha. Depois de sair da PALS, a arteríola é rodeada por uma bainha de macrófagos conhecida como PAMS. As PAMSs

são muito proeminentes em suínos. Torna-se então a arteríola penicilar e, em equinos, bovinos, suínos e gatos, seus ramos terminais se esvaziam no espaço vascular da polpa vermelha revestido pelas células reticulares, que se encontram dentro e entre os cordões esplênicos. A expressão *espaços vasculares da polpa vermelha* usada aqui tem a vantagem de ser descritiva e correta, e claramente os diferencia dos seios venosos e sinusoides. Em cães e seres humanos, os ramos da arteríola central da polpa branca entram em sinusoides venosos, que são revestidos por endotélio descontínuo, e estes desembocam nas vênulas esplênicas. O arranjo anatômico da abertura de arteríolas nos sinusoides é conhecido como *circulação fechada* porque o fluxo de sangue é por meio de arteríolas, capilares, sinusoides e vênulas, todos os quais revestidos por endotélio. O outro caminho é por meio dos espaços vasculares da polpa vermelha, que não são revestidos por endotélio, mas por células reticulares, e são designados "sistema aberto" (Fig. 13-38). Como os cães têm sinusoides e espaços vasculares da polpa vermelha, eles possuem ambas as circulações. O sangue que flui por sinusoides ou pelos espaços vasculares da polpa vermelha é exposto à vigilância de macrófagos. Estes estão localizados de forma perivascular em torno dos sinusoides, mas seus pseudópodes projetam-se para o lúmen sinusoidal por meio dos espaços no endotélio descontínuo. Na polpa vermelha, macrófagos estão presentes nos espaços vasculares, presos às paredes reticulares, e nos cordões esplênicos. O sangue então drena para as vênulas esplênicas, veias esplênicas e, finalmente, veia porta, que deságua no fígado.

1 A **artéria trabecular** penetra no baço através da trabécula de tecido conjuntivo (derivado da cápsula esplênica).

2 Quando a artéria trabecular deixa a trabécula, torna-se revestida por linfócitos T formando a **bainha linfoide periarteriolar** (PALS). A artéria trabecular é agora denominada **artéria/arteríola central** da polpa branca.

3 A polpa branca é composta de quatro componentes: (1) **arteríola central;** (2) **PALS**; (3) **coroa** formada por linfócitos B e células apresentadoras de antígenos; e (4) **centro germinativo.**

A polpa branca tem as características estruturais de um componente imunológico (linfócitos B e T, e células apresentadoras de antígenos).

4 A arteríola central dá origem aos ramos radiais e às **arteríolas radiais,** que terminam no **seio marginal** envolvendo a polpa branca.

5 Sangue do seio marginal e da arteríola central é transportado para as **arteríolas penicilares,** que terminam em uma rede capilar cercada por macrófagos. A rede capilar é chamada de **capilares embainhados por macrófagos.**

6 Os capilares embainhados por macrófagos drenam para os **sinusoides esplênicos** (**circulação fechada**) ou para o estroma da polpa vermelha (**circulação aberta**).

7 A **polpa vermelha** é formada por (1) **arteríola penicilar;** (2) **capilares embainhados por macrófagos;** (3) **sinusoides esplênicos;** (4) **células reticulares,** que formam o **estroma** dos **cordões esplênicos** (também chamados **de cordões de Billroth**); e (5) **todos os tipos de células sanguíneas circulantes.**

Fig. 13-38 Representação esquemática do baço humano.
O fluxo sanguíneo ilustrado na figura é aplicável, dentre os animais domésticos, apenas ao cão, que apresenta sinusoides esplênicos. As outras espécies domésticas não possuem sinusoides esplênicos.

(Adaptada de Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed. 2, St Louis, 2007, Mosby.)

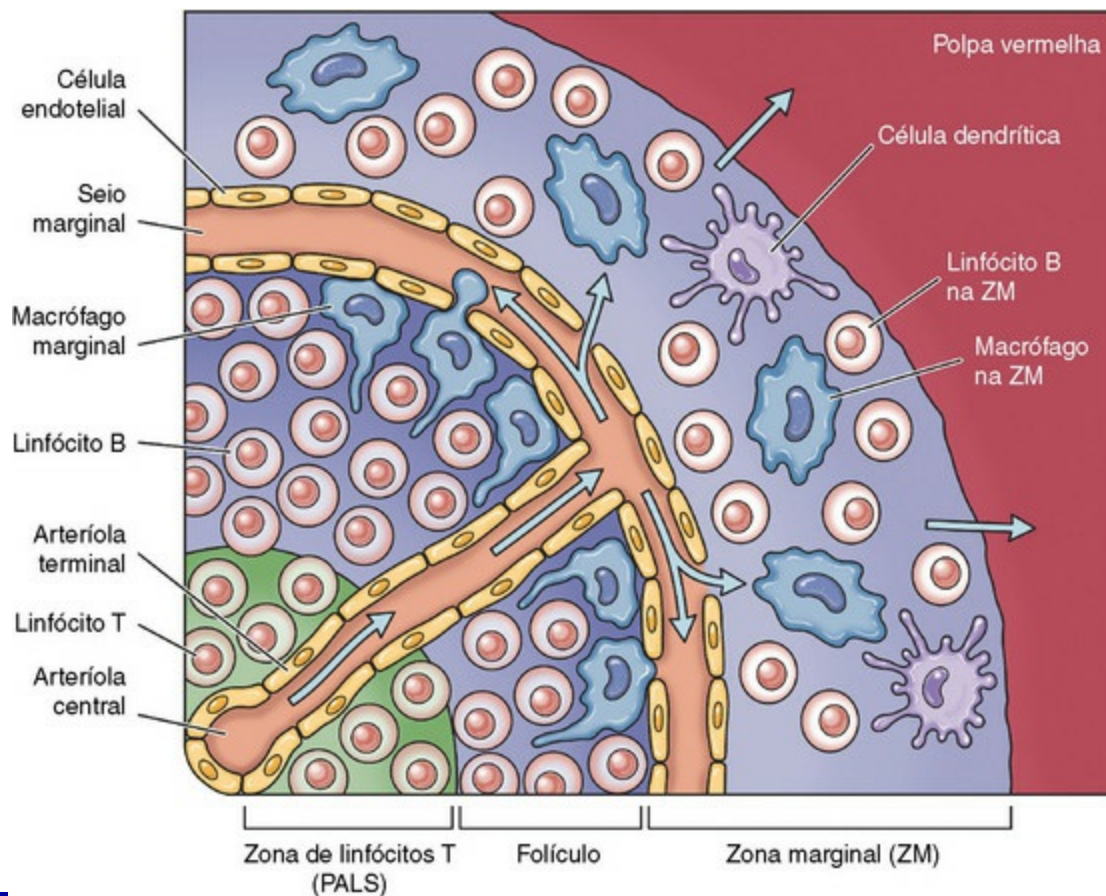



Fig. 13-39 Estrutura da zona marginal no folículo esplênico.

Os antígenos de micro-organismos infecciosos entram no folículo através das arteríolas centrais e alcançam os seios marginais onde são fagocitados por macrófagos. Os macrófagos do sistema monocítico-macrofágico no retículo da zona marginal, que é classificada como parte da polpa branca, formam um importante mecanismo de defesa no baço através da fagocitose, processamento de antígenos e apresentação de antígenos nos folículos esplênicos aos linfócitos B, resultando na formação de imunoblastos que amadurecem até plasmócitos.

Função

O baço filtra o sangue e remove partículas estranhas, bactérias e eritrócitos senescentes que têm anormalidades estruturais da membrana ou estão infectados com parasitas hemotrópicos. Suas funções imunológicas são as de um órgão linfoide secundário e incluem ativação de macrófagos para processar e apresentar antígeno, proliferação de linfócitos B, produção de anticorpos e moléculas biológicas, e interação entre linfócitos T e antígenos. Em algumas espécies, armazena quantidades significativas de sangue (Quadro 13-6). Essas funções são mais bem compreendidas considerando-se os dois componentes macroscopicamente visíveis no parênquima esplênico — polpa vermelha e polpa branca — e os sistemas anatômicos associados a eles: (1) sistema monocítico-macrofágico, espaços vasculares da polpa vermelha e hematopoiese na polpa vermelha; e (2) os sistemas de linfócitos B e T na polpa branca.

Quadro 13-6 Funções do Baço

Filtração

1. Remoção de eritrócitos
   a. Fisiológica — eritrócitos senescentes
   b. Patológica
      • Remoção de eritrócitos com anormalidades
      • Remoção de eritrócitos com parasitas hemotrópicos
2. Remoção de material particulado — material estranho, como partículas coloidais, bactérias e vírus associados a células

Funções imunológicas

1. Fagocitose e processamento de antígeno
2. Abrigo de linfócitos circulantes no sangue
3. Transformação e proliferação dos linfócitos
4. Produção de anticorpos e linfocinas
5. Ativação de macrófagos

Armazenamento

1. Armazenamento de sangue
2. Ferro e sua reciclagem

Hematopoiese

1. Eritropoiese extramedular no caso de demanda severa
2. Produção de linfócitos B, alguns linfócitos T e macrófagos

Modificado de Nieman RS, Attilo O: Disorders of the spleen in major problem in pathology, Philadelphia, 1999, WB Saunders.

Polpa Vermelha

Sistema Monocítico-Macrofágico

Os macrófagos estão localizados principalmente em dois locais na polpa vermelha do baço: espaços vasculares da polpa vermelha e cordões esplênicos (em cães, ao redor dos sinusoides). Espaços vasculares da polpa vermelha estão apoiados em uma fina malha de fibras reticulares composta de colágeno tipo III, na qual os macrófagos são dispersos. Esses macrófagos (e aqueles no retículo da zona marginal, que é classificada como parte da polpa branca) são responsáveis pela fagocitose de

material estranho veiculado ao sangue (Fig. 13-40), bactérias e eritrócitos senescentes e/ou danificados, como em anemias imunomediadas e infecções por parasitas hemotrópicos. Em cães, os macrófagos sinusoidais removem eritrócitos inteiros (eritrofagocitose), partes da membrana e inclusões citoplasmáticas, como restos nucleares e corpúsculos de Heinz, por um processo chamado "escavação". Realmente, a presença de grande número de remanescentes nucleares em eritrócitos no esfregaço sanguíneo de cães pode ser indicativo de funcionamento deficiente do baço. O processo de remoção dos eritrócitos senescentes normalmente não altera o tamanho do baço; mas, quando tem de remover grande número de eritrócitos defeituosos, como em casos de anemia hemolítica aguda, o baço apresenta-se marcadamente aumentado. Em baços não sinusoidais, os macrófagos dos cordões esplênicos da polpa vermelha realizam essas funções, embora o alcance e a localização dos locais de escavação não sejam claros. O baço de gatos é deficiente na escavação e, portanto, na remoção de corpúsculos de Heinz, presumivelmente porque não tem sinusoides. Além disso, não há fendas nos espaços vasculares da polpa vermelha, como aquelas presentes nas paredes dos sinusoides pelas quais os eritrócitos têm que se espremer para retornar à circulação, sofrer escavação ou ser fagocitados. A escavação ocorre no baço felino, mas o processo é lento.

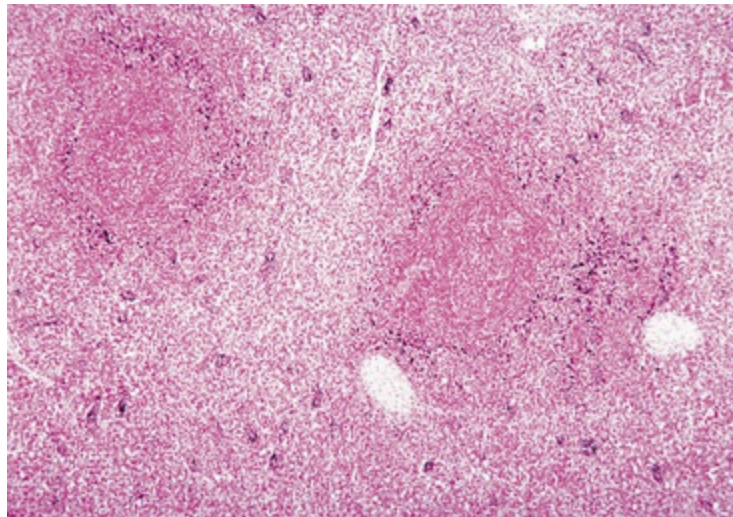



Fig. 13-40 Função da zona marginal, folículo esplênico, polpa branca, baço, bezerro injetado por via intravenosa com partículas micronizadas de carbono.

Partículas de carbono (*pigmento preto*) estão presentes em macrófagos da zona marginal. Macrófagos do sistema monocítico-macrofágico fagocitam material estranho, bactérias, vírus e eritrócitos senescentes e/ou eritrócitos danificados veiculados pelo sangue, como em anemias imunomediadas e nas infecções por parasitas hemotrópicos. Contracoloração de eosina.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Os macrófagos dos sinusoides, dos seios marginais e dos cordões esplênicos originam-se na medula óssea, circulam no sangue como monócitos e migram para o

baço. Macrófagos fixos em outras partes do corpo, no tecido conjuntivo, linfonodos (histiócitos sinusais), fígado (células de Kupffer), pulmão (macrófagos pulmonares intravasculares e macrófagos pulmonares alveolares) e encéfalo (células da micróglia residente e perivascular) são derivados de maneira semelhante (Caps. 5, 8, 9 e 14).

Espaços Vasculares da Polpa Vermelha

Baços de Armazenamento ou de Defesa

Os baços são classificados como baços de armazenamento ou de defesa com base em poderem ou não armazenar volumes significativos de sangue. O baço de animais domésticos apresenta tanto as funções de armazenamento como de defesa, mas é classificado como baço de armazenamento. Suas trabéculas e cápsulas contêm músculo liso, o que lhes permite expandir e contrair. O baço de equinos, cães e gatos apresenta considerável capacidade de armazenamento. Tem- se afirmado que o baço canino pode armazenar um terço dos seus eritrócitos enquanto o animal dorme, e o baço de equinos pode reter metade da massa de eritrócitos circulantes, o que é considerado uma vantagem, pois reduz a viscosidade do sangue circulante. O baço de ruminantes e suínos é intermediário na quantidade de músculo liso e possui capacidade limitada de armazenamento. O baço cujas cápsulas e trabéculas possuem baixa porcentagem de músculo liso e fibras elásticas e, portanto, não pode se expandir ou se contrair (coelhos e humanos), é designado baço de defesa. Baços de armazenagem expandem-se e contraem-se rapidamente sob influência do sistema nervoso autônomo (fibras simpáticas e vagais, que alcançam as paredes reticulares dos espaços vasculares da polpa vermelha; catecolaminas; reação de “fuga ou luta”) e outras perturbações circulatórias, como choque hipovolêmico e/ou cardiogênico (ver a seção Baços Pequenos). Assim, esses baços de armazenamento podem tanto estar macroscopicamente aumentados e congestos quanto pequenos, com superfície enrugada e parênquima seco (ver as seções Esplenomegalia Difusa e Baços Pequenos). Além disso, o baço responde à septicemia e doenças parasitárias hemotrópicas agudas pela hiperemia ou congestão aguda, respectivamente; no último caso, como resultado do armazenamento de eritrócitos infectados até que possam ser fagocitados. Macroscopicamente, os baços congestos podem ficar tão aumentados de volume que os focos da polpa branca ficam muito separados, tornando a aparência da polpa branca esparsa e, portanto, facilmente subestimada no exame macroscópico.

Tecido Hematopoiético

Embora o fígado seja o principal local de hematopoiese no feto em desenvolvimento,

o baço também dá pequena contribuição. Pouco antes ou após o nascimento, dependendo da espécie, a hematopoiese cessa no fígado e no baço, e a medula óssea torna-se o principal órgão hematopoiético. No entanto, muitas vezes, sob condições de demanda grave, por exemplo, em anemia grave e prolongada, esse aumento da demanda pode ser cumprido em parte pela reativação da hematopoiese esplênica. Esse desenlace é chamado *hematopoiese extramedular* (HEM). Está também presente como achado incidental na hiperplasia nodular esplênica (ver a seção Baços Nodulares com Consistência Firme).

Polpa Branca

A polpa branca é macroscopicamente visível na superfície de corte como focos distintos de tecido linfoide acinzentado. Cada foco é composto de uma bainha linfoide periarteriolar e um nódulo esplênico rodeado por zona marginal. Há uma confusão considerável em relação à terminologia dos nódulos ou folículos esplênicos. Livros de histologia evitam o uso de "linfoide" como em "nódulo linfoide" ou "folículo linfoide". Os termos usados incluem "folículo semelhante ao linfoide", "folículo esplênico", "nódulo esplênico" e até mesmo "polpa branca". No entanto, a literatura de patologia frequentemente usa a expressão "folículo linfático (ou linfoide) esplênico". Este capítulo usa as expressões *nódulo esplênico* e *folículo linfoide esplênico.*

Normalmente, focos de polpa branca são pequenos e não podem ser visíveis no exame macroscópico de uma seção transversal do baço. Entretanto, se os nódulos foram aumentados, tanto pela hiperplasia linfoide como por um processo neoplásico (p. ex, linfoma), esses focos inicialmente se tornam visíveis na superfície de corte como pontos brancos com 0,5-1 mm espalhados por toda a polpa vermelha. Além disso, nos animais com baço de armazenamento, a distensão da polpa vermelha pelo sangue armazenado pode separar a polpa branca, fazendo com que ela pareça esparsa.

A polpa branca esplênica é organizada ao redor de ramos da artéria esplênica, a arteríola central, na forma de PALS, que é preenchida principalmente por linfócitos T (Fig. 13-38). Folículos primários esplênicos estão localizados excentricamente em PALS e são compostos principalmente de linfócitos B. Quando expostos ao antígeno, estes últimos desenvolvem centros germinativos característicos de folículos linfoides secundários (ver a seção Linfonodos).

A zona marginal é o terceiro componente da polpa branca esplênica. Está localizada na interface da polpa branca e vermelha, e envolve o seio marginal, que é imediatamente adjacente ao folículo. O seio marginal é abastecido com sangue por ramos radiais da arteríola central, que drenam para o seio marginal (Fig. 13-38), e é o portal de entrada no baço para a recirculação de linfócitos T e B. A zona marginal

consiste em macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B, e é uma área de trânsito importante para linfócitos T e B, os quais, após deixarem a circulação, entram na zona marginal. Daí, os linfócitos T migram para a PALS. Aqueles linfócitos B que reconhecem antígenos para os quais tenham sido programados são ativados, entram no folículo e proliferam para formar plasmoblastos. As células dendríticas na zona marginal capturam antígenos veiculados pelo sangue, processam os antígenos e os apresentam aos linfócitos foliculares.

Os macrófagos da polpa branca ou da zona marginal são fenotipicamente distintos daqueles da polpa vermelha. Os últimos funcionam principalmente para fagocitar, de forma ativa, partículas, eritrócitos senescentes, eritrócitos contendo parasitas hemotrópicos (p. ex., *Babesia* spp.) e bactérias e fungos patogênicos, e, portanto, são responsáveis pela "filtragem" do sangue. Muitos dos macrófagos da zona marginal estão envolvidos na fagocitose e no processamento de antígeno. No entanto, alguns macrófagos da zona marginal fagocitam, de forma ativa, as partículas no sangue (Fig. 13-40) e bactérias em septicemias.

Respostas à agressão

As respostas do baço à agressão (Quadro 13-7) incluem inflamação aguda, hiperplasia do sistema monocítico-macrofágico, hiperplasia dos tecidos linfoides, atrofia dos tecidos linfoides, armazenamento de sangue ou contração para expelir a reserva de sangue e neoplasia. Essas respostas são reflexos dos três componentes anatômicos principais do baço: (1) sistema monocítico-macrofágico; (2) sistema linfoide (imune); e (3) vasculatura, principalmente os espaços vasculares da polpa vermelha e seu estroma reticular de suporte (retículo). Como o baço é examinado considerando as polpas vermelha e branca, essa abordagem é usada na descrição a seguir.

Quadro 13-7 Resposta do Baço à Agressão

Inflamação aguda — hiperemia, microabscessos, abscessos agudos

- Hiperplasia do sistema monocítico-macrofágico — doenças granulomatosas
- Hiperplasia linfoide — produção de plasmócitos e anticorpos, imunidade mediada por células
- Atrofia linfoide
- Armazenamento ou contração para expelir o sangue de reserva
- Neoplasia

Polpa Vermelha

Sistema Monocítico-Macrofágico

A distribuição e a função de macrófagos no baço são descritas anteriormente sob

Estrutura e Função. Essas interações são complexas, e suas relações, tanto para imunidade inata como adaptativa, bem como para o *turnover* celular, são áreas de estudo intenso (Cap. 5). O grau de fagocitose por macrófagos nos espaços vasculares da polpa vermelha — que estão presos ao retículo formando as paredes que revestem esses espaços, cordões esplênicos e seios marginais — depende da ordem em que eles recebem o sangue. Na maioria das espécies, o seio marginal é o primeiro e, consequentemente, partículas e bactérias tendem a estar mais concentradas inicialmente aí (Fig. 13-40). É bom lembrar, novamente, que há diferenças de espécies; por exemplo, em gatos, o seio marginal é pequeno e a PAMS desempenha um papel maior na fagocitose.

O baço é capaz de elaborar uma resposta muito forte a patógenos transmitidos pelo sangue. Em coelhos imunizados por injeção intravenosa com pneumococos, o sangue foi “limpo” de 98% dessas bactérias dentro de um período de 15 minutos, e 100% da inoculação de 1 bilhão de bactérias foi removida do sangue no período de 1 hora. O baço de coelhos também removeu 10 vezes mais bactérias por grama que o fígado. Quando 1 bilhão de pneumococos por aproximadamente 0,5 kg de peso corporal foram injetados na artéria esplênica de um cão pelo período de 5 minutos, todas as bactérias foram removidas do sangue dentro de 65 minutos. Após a esplenectomia, os organismos multiplicam-se rapidamente no sangue e são disseminados difusamente pelo corpo, podendo causar “infecção avassaladora pós-esplenectomia”. Também foi demonstrado que a função fagocitária do baço é fundamental no controle do plasmódio em seres humanos com malária e em bovinos com babesiose. Para facilitar a filtração, todo o sangue passa pelo baço ao menos uma vez durante o dia. Em cães, o fluxo sanguíneo e o tempo de trânsito dependem de o baço estar contraído ou distendido. O fluxo de sangue é mais lento no baço distendido, aparentemente porque o sangue flui por meio dos espaços vasculares da polpa vermelha em vez de por meio de sinusoides, como faz quando o baço do cão está contraído.

Algumas vezes, em septicemias, o número de bactérias patogênicas que chegam via circulação pode ser tão grande que excede a capacidade das defesas esplênicas de eliminá-las imediatamente. O resultado é a congestão esplênica aguda e a hiperemia ativa, seguidas por necrose focal e/ou inflamação e baço macroscopicamente aumentado de volume e congesto. No caso de bactérias piogênicas, pode haver neutrófilos, outras células inflamatórias e bactérias por toda a polpa vermelha. A zona marginal na interface da polpa vermelha e branca responde de forma semelhante aos espaços vasculares da polpa vermelha e pode ser o local inicial da resposta aos antígenos veiculados pelo sangue e bactérias distribuídas pelos ramos radiais da arteríola central. Como resultado, o baço pode estar congesto e, em

estágios posteriores (após algumas horas, caso os organismos sejam altamente patogênicos), conter agregados focais ou difusos de neutrófilos e macrófagos. Histologicamente, a congestão forma um anel concêntrico, que pode ser incompleto, ao redor da circunferência do nódulo esplênico (ver a seção sobre carbúnculo hemático).

Os macrófagos da polpa vermelha também proliferam em doenças hemolíticas crônicas nas quais há necessidade prolongada de fagocitar eritrócitos e em congestão esplênica crônica, que normalmente resulta de hipertensão portal ou da veia esplênica. O resultado são cordões esplênicos distendidos. Ao contrário dos seres humanos, a cirrose hepática em animais não causa congestão esplênica crônica.

Os macrófagos na polpa vermelha (cordões esplênicos, e paredes e lúmens de espaços vasculares da polpa vermelha) e seio marginal também proliferam em resposta a fungos e patógenos intracelulares facultativos (p. ex., *Mycobacterium bovis*) que chegam, por via hematogênica, no baço. Seu número pode estar aumentado por monócitos recrutados do sangue para formar inflamação granulomatosa. Essa resposta inflamatória pode ser difusa (p. ex., blastomicose) ou focal (tuberculose).

Espaços Vasculares da Polpa Vermelha

Os espaços vasculares da polpa vermelha respondem com congestão às agressões (ver seção anterior).

Polpa Branca

O sistema principal da polpa branca é o sistema linfoide (PALS e folículo esplênico) e a zona marginal, que fica na junção da polpa vermelha e branca mas não é macroscopicamente visível.

As respostas da polpa branca à agressão são as seguintes:

- PALS (áreas de linfócitos T)
- Aumento (hiperplasia) ou diminuição de tamanho (atrofia)
- Folículo esplênico
  - Aumento (hiperplasia) ou diminuição no tamanho (atrofia). Ativação do centro germinativo ou linfocitólise, que é caracterizada por necrose e redução do tamanho ou desaparecimento (atrofia) do centro germinativo do folículo. São seguidos por atrofia dos folículos esplênicos e, finalmente, por atrofia de todo o baço.
- Zona marginal
  - Fagocitose de anticorpos, material particulado e micro-organismos, hiperplasia

de macrófagos (ver a seção Sistema Monocítico-Macrofágico).

A hiperplasia folicular esplênica é uma resposta a estímulos antigênicos e resulta na formação de folículos secundários e, consequentemente, no aumento de tamanho da polpa branca, que pode ser visivelmente ampliada. Folículos linfoides esplênicos, folículos linfoides em linfonodos e tecido linfático nodular possuem uma sequência bem estabelecida de alterações morfológicas, principalmente no centro germinativo, que são úteis no rastreamento do estágio da resposta de linfócitos B. Essas alterações sequenciais são semelhantes às descritas mais adiante na seção Linfonodos sob o título Respostas à Agressão.

A atrofia folicular esplênica ocorre em resposta à falta de estimulação antigênica ou por regressão após a estimulação antigênica ter cessado por efeitos de toxinas, agentes quimioterápicos antineoplásicos, micro-organismos, como vírus e bactérias, radiação, desnutrição, doenças debilitantes/caquetizantes e envelhecimento (Quadro 13-5). Os folículos são desprovidos de linfócitos e, com o tempo, os centros germinativos e os folículos desaparecem. A quantidade de tecido linfoide total é reduzida, e o baço pode ser menor.

Sistema Monocítico-Macrofágico

A resposta do sistema monocítico-macrofágico no seio marginal e zona marginal à agressão são a fagocitose e a proliferação. A proliferação também ocorre na PMWS dos suínos, na qual há proliferação dos macrófagos foliculares (seção Doenças de Suínos).

Cápsula e Trabéculas

Além da ruptura completa ou parcial da cápsula esplênica, normalmente decorrente de trauma ou distensão esplênica, a cápsula e as trabéculas desenvolvem poucas lesões.

Linfonodos

Estrutura

A estrutura tridimensional de um linfonodo é complexa e difícil de avaliar em uma lâmina histológica ou diagrama bidimensionais. É conveniente, do ponto de vista da compreensão da resposta patológica dos linfonodos, considerá-los com base em seus componentes anatômicos (Fig. 13-41), que são os seguintes:

- Estroma: cápsula fibrosa e retículo

- Córtex: córtex externo (linfócitos B) e córtex profundo (paracórtex; linfócitos T)
- Cordões medulares
- Vasculatura: artérias, arteríolas, vênulas de endotélio alto, veias eferentes, seios e vasos linfáticos
- Células do sistema monocítico-macrofágico

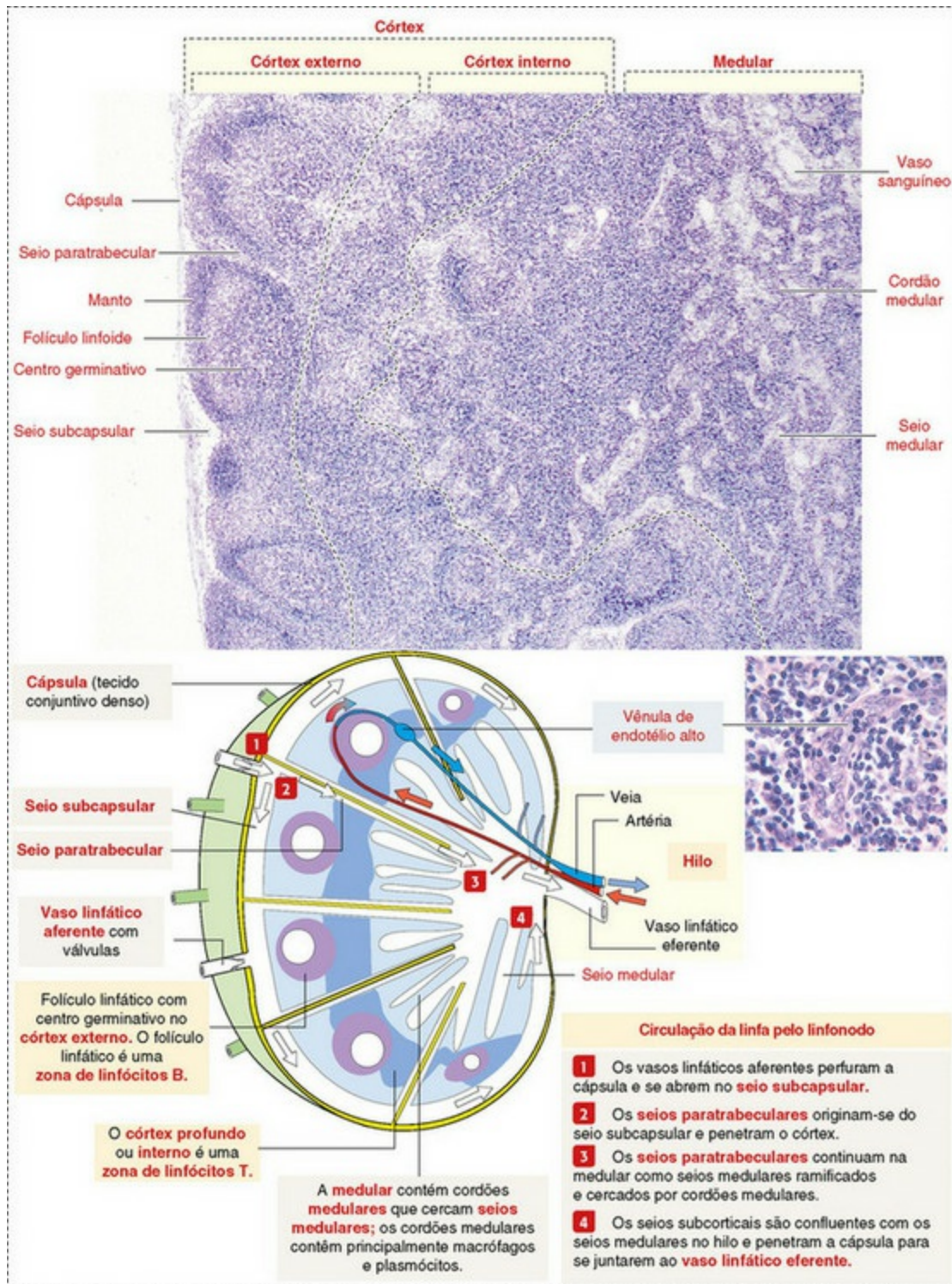



Fig. 13-41 Ilustração esquemática da histologia do linfonodo e circulação linfática.

(Adaptada de Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed. 2, St Louis, 2007, Mosby.)

Estroma

O linfonodo é quase completamente fechado por uma cápsula fibrosa que é perfurada por múltiplos vasos linfáticos aferentes que desembocam dentro do seio subcapsular (Fig. 13-41). Os vasos linfáticos e as veias eferentes saem, e as artérias entram no hilo. O linfonodo é sustentado por trabéculas fibrosas e um retículo de células reticulares fibroblásticas. O retículo também tem a função imunológica de guiar linfócitos e células apresentadoras de antígenos para facilitar sua interação com os linfócitos B e T. Os linfócitos são uma característica tão predominante em linfonodos que é fácil ignorar o fato de que sejam células transitórias, permanecendo pouco tempo no linfonodo, e que o linfonodo em si seja basicamente uma estrutura fibrovascular dentro de um linfático dilatado.

Córtex

No exame macroscópico de um corte transversal de linfonodo, duas áreas principais são visíveis: córtex (externo) e medula (interno) (Fig. 13-41).

O córtex externo contém os folículos linfoides. A organização morfológica e funcional do folículo linfoide é similar à do folículo esplênico, exceto por não haver zona marginal. Existem dois tipos de folículos linfoides, simplesmente denominados *primários* e *secundários*. Folículos linfoides primários são densamente povoados por linfócitos B em repouso e por menor quantidade de células dendríticas foliculares (ver o Cap. 5 para uma discussão mais completa sobre células dendríticas). Linfócitos B virgens maduros expressando receptores para antígenos específicos saem de órgãos linfoides primários e circulam pela corrente sanguínea, vasos linfáticos e tecidos linfoides secundários. Ao chegar aos linfonodos, deixam a circulação sanguínea através das vênulas de endotélio alto (HEVs) e fazem sua morada no folículo primário. Esses linfócitos B que reconhecem o antígeno para o qual estão expressando receptores são ativados e proliferam para formar folículos linfoides secundários caracterizados por centros germinativos proeminentes.

Os centros germinativos são áreas com microambiente especializado que dão sustentação à proliferação e ao desenvolvimento de linfócitos B para aumentarem sua especificidade de antígeno (p. ex., maturação de afinidade) e capacidade funcional (p. ex., troca de isótipo). O centro germinativo tem uma zona “escura”, composta de linfócitos B em proliferação, e uma zona “clara” mais externa, composta de linfócitos B que não estão em proliferação. Ao redor dessas estruturas, está a zona do manto, que contém os linfócitos B virgens maduros que foram deslocados centrifugamente como resultado do desenvolvimento e expansão do centro germinativo. Os precursores dos plasmócitos (plasmoblastos) formados nos centros germinativos migram do córtex até os cordões medulares.

O córtex profundo (córtex interno ou paracórtex) consiste em tecido linfoide difuso contendo linfócitos T e HEVs através das quais os linfócitos T migram do sangue para o córtex profundo e os linfócitos B migram para folículos linfoides. Outros linfócitos T chegam por meio dos vasos linfáticos aferentes. Linfócitos T que são antigenicamente estimulados proliferam; mas, a menos que haja aumento acentuado no número de linfócitos T no córtex profundo, a hiperplasia linfoide aqui pode ser difícil de detectar nas seções coradas por H&E. Trabéculas, que fazem parte do estroma, também estão no córtex. Elas são feixes de colágeno que se estendem radialmente para dentro da cápsula. São frequentemente rodeadas por seios trabeculares (também denominados *paratrabeculares*), que são contínuos com os seios subcapsulares e desembocam nos seios medulares (Fig. 13-41).

Cordões Medulares

A medular do linfonodo é constituída por dois componentes principais: (1) cordões medulares contendo macrófagos e linfócitos — e, em um linfonodo imunologicamente estimulado, plasmócitos ativamente secretando anticorpos, que são liberados para a linfa nos seios medulares —; e (2) os seios medulares revestidos por células reticulares fibroblásticas. Macrófagos (histiócitos sinusais) se prendem a fibras reticulares que cruzam o lúmen do seio e ativamente fagocitam materiais estranhos, detritos celulares e bactérias na linfa afluente.

O linfonodo do suíno tem uma estrutura diferente, mas suas funções imunológicas são inalteradas em relação às de outros animais domésticos. Há um vaso linfático aferente que penetra no hilo e descarrega linfa no centro do nodo, de onde flui para o seio subcapsular e, então, drena para dentro de vários vasos linfáticos eferentes que perfuram a cápsula. Essa inversão do fluxo é associada a uma organização estrutural "invertida", em que os folículos linfáticos presentes no córtex de outros animais domésticos estão localizados na região central do linfonodo, e a região medular é localizada de forma periférica. Consequentemente, qualquer sangue nos seios também é altamente visível através da cápsula.

Vasculatura

A vasculatura do linfonodo inclui vasos linfáticos aferentes, artérias e veias e seus ramos, incluindo as HEVs e os seios — subcapsulares, trabeculares e medulares — através dos quais a linfa dos vasos linfáticos aferentes flui para os vasos linfáticos eferentes. Seios medulares são descritos junto com a medular. A resposta desses vasos à agressão é semelhante à descrita no Capítulo 10 para outras vasculaturas. Vasos linfáticos aferentes e eferentes fazem parte do sistema cardiovascular e também são discutidos no Capítulo 10.

Todos os linfonodos recebem vasos linfáticos aferentes de áreas específicas do corpo. Por exemplo, os linfonodos periféricos, como o poplíteo e o inguinal superficial, drenam o membro pélvico. Os linfonodos centrais, como o traqueobrônquico e os linfonodos mesentéricos (linfocentros), drenam os pulmões e o trato intestinal, respectivamente. O termo *linfocentro* é usado em anatomia veterinária para um linfonodo ou um grupo de linfonodos que ocorrem constantemente em uma mesma região e recebem vasos linfáticos da mesma região em todas as espécies. Múltiplos vasos linfáticos aferentes drenam para o seio subcapsular, mas a linfa de um linfático aferente drena para a parte adjacente do linfonodo. O resultado é que apenas essa parte (lóbulo), particularmente nos linfonodos de grandes animais domésticos, pode responder imunologicamente ou com inflamação. Da mesma forma, uma embolia neoplásica inicialmente se aloja naquela parte do linfonodo drenado pelo ramo do vaso linfático aferente surgindo no local neoplásico (Fig. 13-42).

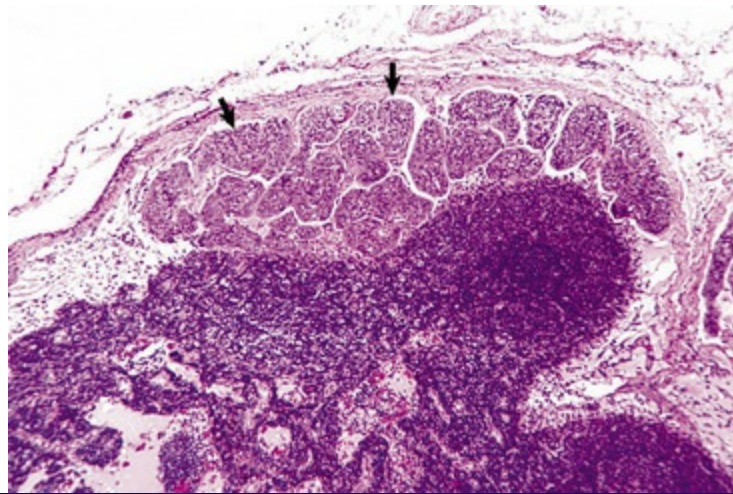



Fig. 13-42 Seios subcapsulares com carcinoma metastático, linfonodo, cão.

Seios subcapsulares são locais para embolização, alojamento, invasão e crescimento de êmbolos neoplásicos (*setas*), mais comumente carcinomas. Êmbolos inicialmente se alojam naquela parte do linfonodo drenada pelo ramo do vaso linfático aferente que drena o carcinoma primário. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Função

Os linfonodos são uma das primeiras linhas de defesa contra agentes infecciosos e não infecciosos veiculados pelo sangue e pela linfa. As funções dos linfonodos são filtrar a linfa de partículas e micro-organismos, facilitar a vigilância sobre antígenos que adentram a circulação, facilitar sua interação com os linfócitos B e T, e produzir linfócitos B. É útil considerar os caminhos tomados por partículas, moléculas e células que chegam a um linfonodo. Isso é conseguido por meio de duas rotas possíveis: (1)

através do fornecimento de sangue arterial ou (2) através de linfáticos aferentes. Linfócitos T que chegam por via arterial migram para fora das HEVs nas áreas de linfócitos T adjacentes ao folículo (porção interfolicular do córtex profundo) (Cap. 3).

Os materiais que chegam pela linfa podem ser subdivididos nos três tipos seguintes:

- Partículas e moléculas maiores
- Pequenas moléculas e antígenos livres
- Antígenos em células dendríticas

As partículas e moléculas na linfa que chegam por meio dos vasos linfáticos aferentes penetram no seio subcapsular, que tem sido comparado a um pântano. A pressão hidrostática é baixa, as partículas tendem a se assentar, e fibras reticulares cruzando o seio impedem o fluxo. Todos esses fatores facilitam a fagocitose pelos macrófagos do seio. Moléculas maiores e partículas fluem do seio subcapsular para o seio trabecular e, então, para o seio medular, onde as partículas e bactérias são fagocitadas pelos histiócitos sinusais. Isso é bem ilustrado pela concentração de carbono na medular dos linfonodos traqueobrônquicos de animais com antracose (Fig. 13-40).

As moléculas menores, como antígenos livres e quimiocinas, citocinas e outros produtos solúveis das respostas imune e inflamatória, penetram o assoalho do seio subcapsular e são transportadas ao longo de fibras reticulares para o córtex externo adjacente às HEVs, o local de migração de linfócitos B e T para o córtex. Por isso, essas moléculas estão em íntima associação com linfócitos B e T e células dendríticas, e esse processo facilita a ativação de linfócitos B específicos para antígenos, que se desenvolvem em plasmócitos secretores de anticorpos.

Os antígenos também podem atingir o linfonodo regional carregados por células apresentadoras de antígenos, como as células dendríticas. Essas células foram ativadas pela captação e processamento de antígeno e migram através dos vasos linfáticos para o seio subcapsular, através do qual migram ao longo do retículo para o córtex externo, onde apresentam os antígenos aos linfócitos B do folículo (Cap. 5). O exemplo clássico é a célula dendrítica intraepidérmica (células de Langerhans) que drena da pele.

Respostas à agressão

As respostas à agressão estão listadas no Quadro 13-8 e são discutidas com base nos seguintes sistemas: sistema monocítico- macrofágico, córtex externo, córtex interno, seios medulares e cordões medulares.

Quadro 13-8 Resposta do Linfonodo à Agressão

Hiperplasia

Células do sistema monocítico-macrofágico — histiocitose sinusal

Tecido linfoide — córtex externo: hiperplasia folicular com a produção de anticorpos; córtex interno: hiperplasia de linfócito T

Atrofia

Atrofia linfoide

Inflamação

Aguda — microabscessos e formação de abscesso

Crônica — abscessos, granulomas e fibrose

Sistema Monocítico-Macrofágico

Assim como o baço, os linfonodos contêm células do sistema monocítico-macrofágico e do sistema linfoide (Quadro 13-8), e essas células são a primeira linha de defesa contra agentes infecciosos e não infecciosos que chegam pela linfa. Como a maioria desses agentes chega através da linfa aferente, os macrófagos dos seios (histiócitos) são os primeiros a responder. Isso é evidenciado pelo aumento em seu número (hiperplasia, denominada histiocitose sinusal), principalmente nos seios medulares (Fig. 13-43). Células inflamatórias adicionais, neutrófilos em linfadenite aguda e monócitos em linfadenite granulomatosa chegam pelo sangue e migram até o parênquima ou para os seios. Alguns desses leucócitos podem conter patógenos intracelulares vivos (p. ex., *Mycobacterium* spp. e fungos [*Blastomyces dermatitidis*]) ou vírus associados a células (p. ex., parvovírus) e infectar os linfonodos, e, dessa forma, disseminar-ser para os tecidos linfoides do corpo como resultado do tráfego normal de linfócitos. Circovírus suíno tipo 2, o agente da PMWS em suínos, é incomum, pois provoca aumento no número de macrófagos nos folículos linfoides e córtex profundo.

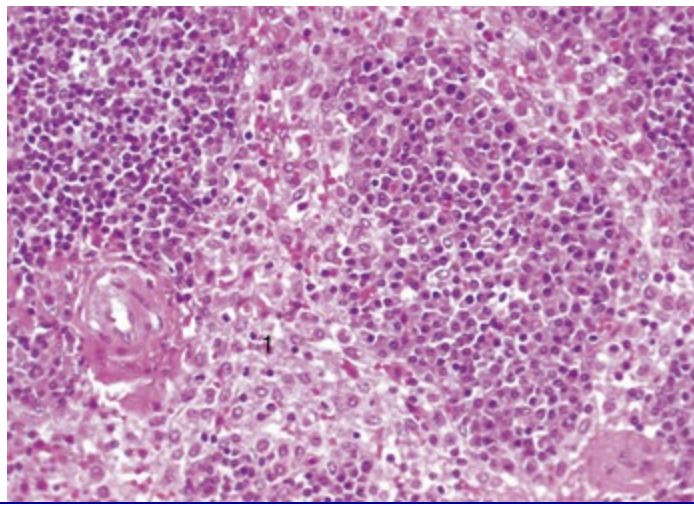



Fig. 13-43 Histiocitose sinusal, linfonodo, medula, cão.

Os sinusoides (*1*) são repletos, principalmente, de macrófagos e alguns neutrófilos dispersos (*núcleos pequenos e escuros*). A maior parte dos macrófagos é derivada de macrófagos perissinusoidais, mas alguns podem ser oriundos de linfáticos aferentes. Os cordões medulares (*2*) são preenchidos por linfócitos e plasmócitos. Os precursores dos plasmócitos são formados nos centros germinativos onde amadurem até plasmócitos e, então, migram até os cordões medulares. Assim, a presença de grande número de plasmócitos nos cordões medulares é indicativa de produção contínua de anticorpos e decorrente de estimulação antigênica.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Córtex Externo: Áreas dos Linfócitos B

Se o tecido linfático não foi antigenicamente estimulado, pode não haver folículos ou centros germinativos visíveis; mas, dentro de alguns dias de estimulação, aparece uma área pálida, que é o local de um centro germinativo (Fig. 13-44). Sofre uma sequência previsível de desenvolvimento, torna-se maior e contém figuras mitóticas, e os linfócitos proliferam. Como mais de 90% desses linfócitos morrem por apoptose nos centros germinativos, detritos nucleares são abundantes e, quando são fagocitados por macrófagos no centro germinativo, são chamados de *macrófagos com corpúsculos tingíveis*. *Tingível* é um termo antigo que significa manchável, nesse caso referindo-se a detritos nucleares fagocitados. Os imunoblastos formados aqui migram e amadurecem nos cordões medulares, que, como resultado, são distendidos por plasmócitos (plasmocitose medular). A concentração de plasmócitos medulares se correlaciona com a atividade dos centros germinativos. Portanto, um linfonodo antigenicamente estimulado, no auge da sua resposta, tem inúmeros folículos (hiperplasia folicular) (Fig. 13-45), aumenta de volume, tem uma cápsula tensa e a superfície de corte pode protrair. Histologicamente, há hiperplasia linfoide folicular, centros germinativos ativos e plasmocitose medular. Um subconjunto desses linfócitos B deixa o linfonodo e migra para a camada medular, onde se diferencia em plasmócitos totalmente diferenciados e secreta anticorpos. A maioria dos anticorpos

séricos é secretada pelos plasmócitos localizados na medular do linfonodo.

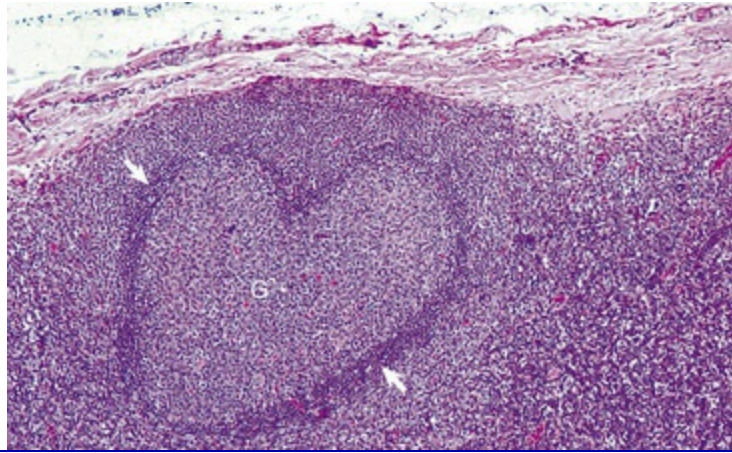



Fig. 13-44 Hiperplasia linfoide, córtex externo: áreas de linfócitos B, folículos linfoides, linfonodo, cão.

Se o folículo linfoide é antigenicamente estimulado, por exemplo, por uma bactéria, áreas de linfócitos B sofrem uma sequência previsível de desenvolvimento, tornam-se maiores, contêm figuras mitóticas e os linfócitos B proliferam. As áreas centrais (centros germinativos [*G*]) parecem hipocelulares como resultado da rápida hipertrofia e hiperplasia de linfócitos B estimulados antigenicamente seguidas pela morte por apoptose de mais de 90% dessas células. O pequeno número de imunoblastos formados nessa resposta proliferativa se move para a zona do manto (*setas*) do folículo e depois para os cordões medulares, onde amadurecem em plasmócitos e secretam imunoglobulinas. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

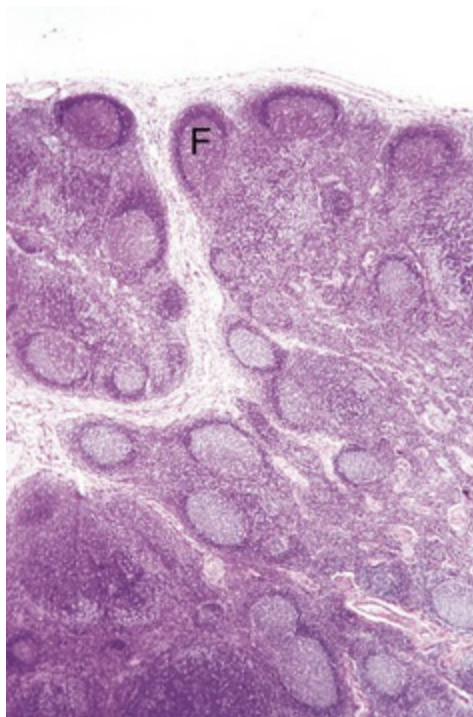



Fig. 13-45 Hiperplasia folicular linfoide, demodicose crônica, linfonodo cervical caudal (pré-escapular), cão.

O número de folículos linfoides (*F*) está aumentado (hiperplasia) e todos esses folículos têm centros

germinativos (folículos secundários), indicando proliferação ativa de linfócitos B para formar os plasmócitos em resposta a um estímulo antigênico. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

À medida que a resposta imune declina, mitoses nos centros germinativos se tornam menos frequentes e a concentração de células nos centros germinativos é reduzida; como resultado, o estroma folicular (células dendríticas e macrófagos) se torna visível. Essa fase é designada depleção folicular linfoide (às vezes inadequadamente denominada *exaustão linfoide*). Áreas de linfócitos B (folículos linfáticos) podem atrofiar e, histologicamente, há número reduzido de linfócitos no córtex externo, e número menor e reduzido de folículos. Isso resulta da menor quantidade de linfócitos B que chegam da medula óssea, como ocorre na mielofibrose e na destruição de linfócitos na medula óssea por vírus, radiação e toxinas. O desaparecimento dos centros germinativos é normal, uma vez que cesse a estimulação antigênica.

Córtex Profundo: Áreas dos Linfócitos T

Os linfócitos T podem também responder, embora em grau limitado, pela proliferação. Aumento dos linfócitos T foi relatado nos córtices profundo e interfolicular, na PALS em casos de febre catarral maligna (FCM) em bovinos, e no córtex profundo em suínos com síndrome reprodutiva e respiratória de suínos. A proliferação difusa de macrófagos ocorre no córtex profundo em infecção por circovírus suíno tipo 2 (PMWS).

Atrofia pode indicar que há déficit na produção de linfócitos na medula óssea ou na seleção diferencial no timo; ou destruição por vírus, radiação e toxinas diretamente sobre os linfócitos no linfonodo. Exame de cortes histológicos corados por H&E permite a avaliação da atividade folicular, dos centros germinativos e da concentração de plasmócitos nos cordões medulares; portanto, é uma estimativa razoável de atividade de linfócitos B. No entanto, como os linfócitos T não podem ser diferenciados de linfócitos B em cortes histológicos corados por H&E, não é possível avaliar com precisão seu número no córtex profundo. Para isso, marcação imuno-histoquímica para linfócitos B e T é necessária. No entanto, atrofia marcante de áreas de linfócitos T pode ser detectada histologicamente.

Medular

As respostas à agressão da medular ocorrem nos seios medulares e cordões medulares.

Seios Medulares

Sob agressão, os seios medulares se dilatam e os macrófagos (histiócitos) em seus lúmens proliferam. Dilatação pode ser causada por líquido de edema drenado de área edematosa (como na insuficiência cardíaca crônica), líquido de edema inflamatório drenado de área de inflamação aguda ou exsudato inflamatório em resposta à embolia bacteriana para o linfonodo. À medida que a inflamação avança (seção Linfadenite Aguda), os seios se tornam preenchidos por células inflamatórias (neutrófilos, macrófagos) e macrófagos sinusais hiperplásicos (Fig. 13-43). Dependendo da intensidade da inflamação, o parênquima adjacente pode estar hiperêmico e infiltrado com células inflamatórias. Macrófagos sinusais proliferam em resposta a uma grande variedade de material particulado (seção Pigmentação), bactérias e eritrócitos (eritrofagocitose) drenados de uma área hemorrágica.

Cordões Medulares

Como mencionado na seção Estrutura e Função, após a ativação e proliferação de linfócitos B no folículo, os plasmócitos produzidos migram e se acumulam nos cordões medulares, que no auge da resposta imune estão distendidos por plasmócitos e alguns linfócitos. À medida que a resposta imune diminui, a quantidade de plasmócitos e cordões medulares retorna ao seu estado de repouso preenchidos por alguns linfócitos e plasmócitos dispersos.

Hemolinfonodos

Estrutura e função

Os hemolinfonodos são proeminentes em ruminantes, normalmente adjacentes a linfonodos. Eles são pequenos nódulos vermelho-escuros cuja arquitetura lembra a de linfonodos. Os seios são preenchidos com sangue e não há vasos linfáticos aferentes ou eferentes. Sua função não está clara, mas eritrofagocitose pode estar presente. Informações sobre esse tópico, incluindo a Figura Web 13-4, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Tecido linfoide associado à mucosa

Estrutura

Os livros de histologia usam os seguintes termos: tecido linfático difuso e nódulos linfáticos solitários ou agregados para descrever essas formas de tecido linfático, mas a literatura de imunologia e patologia usa tecido linfoide associado à mucosa (MALT). A importância desses três tipos de MALT é frequentemente negligenciada porque a maioria desses tecidos no animal normal, com exceção do tecido linfático

agregado da tonsila e das placas de Peyer, é visível apenas microscopicamente. A massa total é significativa, e o MALT é essencial para a imunidade da mucosa. É um local onde o antígeno é fagocitado e a partir do qual células do sistema imunológico e antígeno fluem via vasos linfáticos aferentes para os linfonodos regionais. O MALT consiste em três tipos morfológicos distintos:

- **Tecido linfático difuso** inclui linfócitos esparsos rodeados por células dendríticas e tecido conjuntivo na mucosa de muitos órgãos. Em animais normais, é mais óbvio na mucosa do trato alimentar. Os linfócitos secretam não somente IgA, mas também IgG e IgM.
- **Nódulos linfáticos solitários,** também na mucosa, são pequenos aglomerados não encapsulados de linfócitos, principalmente linfócitos B, que secretam vários tipos de imunoglobulinas. Eles são cercados por pequeno número de células dendríticas e linfócitos. No estado de repouso (antigenicamente não estimulados), não são visíveis macroscopicamente.
- **Nódulos linfáticos agregados** não são encapsulados e consistem em grupos de nódulos linfáticos. Há diferenças consideráveis entre as várias espécies domésticas com relação às suas localizações e sua presença ao nascimento. Como esse tecido é dependente de antígeno e responde ao estímulo antigênico por hiperplasia, um pouco dele é visível meses ou anos após o nascimento ou após infecção.

Os nódulos linfáticos solitários e tecidos linfáticos agregados são classificados por suas localizações anatômicas e formam o MALT. Esses tecidos linfáticos incluem (1) o tecido linfático associado aos brônquios (BALT), que está frequentemente na bifurcação dos brônquios e bronquíolos; (2) um anel de tecido linfoide (tonsilas faríngeas e palatinas [ver adiante]) e nódulos linfáticos (NALT, LALT e ATALT [ver adiante]), que circundam a orofaringe e a nasofaringe e encontram micro-organismos infecciosos durante a ingestão e a inalação; e (3) o tecido linfático associado ao intestino (GALT), do qual os componentes mais importantes e mais óbvios são as placas de Peyer e as tonsilas faríngeas e palatinas. Nódulos linfáticos também podem estar presentes na mucosa do tecido linfático associado à conjuntiva (CALT) (Fig. 13-46), glândula mamária, mucosa da bexiga, nariz (NALT), laringe (LALT), tuba auditiva (ATALT) e trato genital.

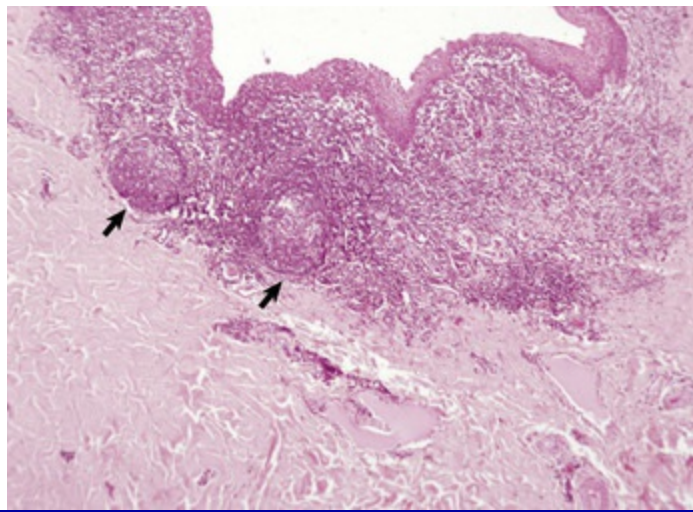



Fig. 13-46 Hiperplasia folicular linfoide, conjuntiva, nódulos linfoides, bovino.

O tecido linfático difuso está aumentado em volume e há dois folículos com centros germinativos (*setas*). Essa reação é uma resposta frequente à conjuntivite ocasionada por agentes irritantes e bactérias. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Função

A função principal do MALT é proteger as barreiras de mucosa e, portanto, ele está estrategicamente posicionado para atuar como sentinela, mas também pode se tornar porta de entrada para bactérias, o que é particularmente verdadeiro nas tonsilas e placas de Peyer. As placas de Peyer no íleo são sobrepostas por epitélio especial conhecido como *epitélio associado ao folículo* (EAF), no qual existem numerosas células M. Essas células M entregam macromoléculas (incluindo antígenos), partículas, bactérias patogênicas e vírus através do epitélio para uma área rica em células dendríticas, que são capazes de transportar o material para dentro do GALT. A Tabela 13-4 lista as funções do MALT em resposta a diferentes micro-organismos.

Tabela 13-4 Função do Tecido Linfoide Associado à Mucosa (MALT) em Doenças Virais e Bacterianas em Animais de Produção

Função	Espécie	Micro-organismo
TONSILAS		
Porta de entrada	Ovinos e caprinos	*Chlamydia psittaci*
Local inicial de infecção	Bovinos	BVDV
Local precoce de infecção	Bovinos	BHV-1
Local de replicação	Suínos	Circovírus suíno tipo 2

Portadores (reservatórios)	Equinos	*Streptococcus zooepidemicus*
	Bovinos	*Mannheimia haemolytica*
	Ovinos	*Salmonella* spp.
		Pasteurella haemolytica
		Agente da *scrapie* (PrPsc)
	Suínos	*Mycoplasma* spp.
		Streptococcus suis
		Salmonella spp.
		Yersinia pseudotuberculosis
GALT (PLACAS DE PEYER)		
Porta de entrada	Bovinos	*Brucella abortus*
		Mycobacterium avium ssp. *paratuberculosis*
	Ovinos e caprinos	*Yersinia pseudotuberculosis*

BHV-1, herpesvírus bovino tipo I; *BVDV*, vírus de diarreia viral bovina.

Dados de Liebler-Tenorio EM, Pabst R: Vet Res 37:257-280, 2006.

Respostas à agressão

As respostas do MALT (tecido linfático difuso, e nódulos linfáticos solitários e agregados) a uma agressão (Quadro 13-9) são semelhantes às de outros tecidos linfáticos: hiperplasia, atrofia e inflamação.

Quadro 13-9 Resposta do Tecido Linfoide Associado à Mucosa (MALT; Nódulo Linfático) à Agressão

Atrofia linfoide

Infecções virais

- Desnutrição
- Caquexia
- Envelhecimento
- Medicamentos quimioterápicos antineoplásicos
- Toxinas
- Irradiação

Hiperplasia linfoide

Estímulo antigênico

Hiperplasia

Após estimulação antigênica, ocorrem ativação de centros germinativos, hiperplasia folicular (Fig. 13-46) e aumento na produção de plasmócitos e anticorpos. Hiperplasia nodular linfática pode ser acentuada nas doenças, principalmente as crônicas, por exemplo, BALT na bronquite e bronquiolite crônica por *Dictyocaulus* spp. em bovinos, ovinos e caprinos; na bronquite e bronquiolite por *Metastrongylus* spp. em suínos; e em algumas pneumonias. É particularmente evidente em pneumonias por *Mycoplasma* spp. em ovelhas e porcos, e pode ser tão extensa a ponto de envolver bronquíolos e brônquios, e, portanto, ser designada "pneumonia com manguitos".

Os nódulos linfáticos hiperplásicos podem estar tão aumentados que se tornam macroscopicamente visíveis como placas ou nódulos brancos. Eles podem ser vistos na conjuntiva das pálpebras e terceira pálpebra em conjuntivite crônica (Fig. 13-46), na mucosa faríngea em faringite crônica, na mucosa gástrica em gastrite crônica e na bexiga em cistite crônica (cistite folicular). O feto normal não tem BALT detectável, mas este pode estar presente em fetos abortados em razão de infecções.

Atrofia

A atrofia do tecido linfático difuso e dos nódulos linfáticos tem as mesmas causas de atrofia dos linfonodos. Essas causas incluem falta de estimulação antigênica, caquexia, desnutrição, envelhecimento e infecções virais. As lesões microscópicas da infecção pelo BVDV das placas de Peyer em ruminantes (Caps. 4 e 7) são distintas e consistem em lise de células de folículos linfoides; na infecção por parvovírus canino, há necrose linfoide das placas de Peyer, e a atrofia desses tecidos pode ser uma sequela.

Inflamação

Os granulomas podem se formar nas placas de Peyer na paratuberculose (doença de Johne) em caprinos (ver a seção Doenças de Ruminantes).

Portas de entrada

As portas de entrada usadas por micro-organismos e outros agentes e substâncias para acessar o sistema linfático são resumidas no Quadro 13-10. Essas portas de

entrada incluem a disseminação pelos vasos sanguíneos (hematogênica [livre de células ou dentro de leucócitos]), penetração direta (trauma, ferimentos), vasos linfáticos aferentes, células M e células dendríticas sobrejacentes ao MALT e tonsilas.

Quadro 13-10 Portas de Entrada para Órgãos Linfáticos

Timo

Via hematogênica

Baço

Via hematogênica

- Penetração direta (rara)

Linfonodo

Via linfáticos aferentes

- Via hematogênica

Tecido linfoide associado à mucosa (malt; nódulo linfático)

Via hematogênica

- Em macrófagos em migração e células dendríticas
- Parede intestinal através das células M e células dendríticas para o interior das placas de Peyer

Timo

Vírus e toxinas, como as aflatoxinas, entram no timo, via hematogênica, por meio das artérias.

Baço

Agentes infecciosos, como bactérias, entram no baço por duas vias: via vasos sanguíneos ou por penetração direta. O baço não tem vasos linfáticos aferentes, e vasos linfáticos eferentes drenam apenas a cápsula e trabéculas. A cápsula esplênica é espessa e, portanto, não é possível que a inflamação de uma peritonite adjacente a penetre. Penetração direta é extremamente rara, mas corpos estranhos ocasionalmente penetram como sequela de reticulite traumática em bovinos. Contração do retículo projeta um corpo estranho, frequentemente um prego ou arame, através da parede do retículo. A maioria desses objetos faz um trajeto cranial até penetrar o diafragma e pericárdio, causando reticulopericardite traumática.

Menos frequentemente, alguns penetram a superfície visceral da extremidade ventral do baço, muitas vezes causando abscesso esplênico. Em equinos, em raras ocasiões, abscessos esplênicos podem se desenvolver secundariamente à perfuração da parede gástrica. Além disso, pequenos pedaços de arame foram encontrados nesses abscessos esplênicos, presumivelmente provenientes do trato GI. Abscessos esplênicos de equinos podem ser secundários à úlcera gástrica (*Gasterophilus intestinalis*) ou por extensão na inflamação granulomatosa em torno de *Habronema* spp. na parede do estômago.

Linfonodos

Bactérias, vírus e outros antígenos penetram no linfonodo por duas vias: vasos linfáticos aferentes e vasos sanguíneos (via hematogênica).

Vasos Linfáticos Aferentes

Os micro-organismos infecciosos, livres de célula ou dentro de linfócitos ou monócitos, são transportados na linfa para linfonodos regionais ou linfocentros. Lá, alguns desses agentes podem escapar da remoção por fagocitose e ser transportados via vasos linfáticos eferentes para o próximo linfonodo da cadeia, onde podem causar uma resposta inflamatória ou imunológica. Esse processo pode continuar em série por uma cadeia de linfonodos e, se o agente não for removido, pode finalmente ser transportado por meio dos vasos linfáticos para o sangue circulante através do ducto torácico ou *truncus trachealis*, se disseminando por todo o corpo.

Vasculatura Sanguínea

As bactérias podem chegar nos linfonodos por via hematogênica nas septicemias e bacteremias. Entretanto, muitos patógenos chegam via vasos linfáticos aferentes. Linfócitos B e T, como parte do seu tráfego normal, chegam do sangue, penetram no linfonodo via HEVs e realizam vigilância para antígenos específicos aos quais foram programados para reconhecer. Os macrófagos contendo micro-organismos também chegam por via hematogênica (Cap. 4).

Cápsula

O linfonodo é protegido por espessa cápsula fibrosa e, assim, a penetração direta por inflamação, trauma ou neoplasma é rara. No entanto, em ovinos, em áreas enzoóticas, durante a tosquia, linfonodos periféricos aumentados por linfadenite caseosa (LC) podem ser perfurados pelo pente das tesouras, fazendo com que as tesouras fiquem contaminadas por pus. A infecção pode então ser transmitida para outras ovelhas por meio de cortes em sua pele.

Nódulos linfoides (MALT)

Os nódulos linfáticos não têm vasos linfáticos aferentes e, portanto, os antígenos chegam, por via hematogênica, em macrófagos migrantes ou através das membranas mucosas. As células M das placas de Peyer podem transportar agentes infecciosos. *Salmonella* spp. vivas e atenuadas induzem células dendríticas nos tecidos da submucosa intestinal a migrar para os folículos linfoides (linfócitos B) e áreas parafoliculares (linfócitos T) das placas de Peyer. Outras bactérias patogênicas conhecidas, ou que se acredita que entram via célula M desde o intestino, incluem *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* e *Yersinia pseudotuberculosis*. O agente da *scrapie* também se acumula em placas de Peyer.

Mecanismos de defesa

Os mecanismos de defesa utilizados pelo sistema linfático para se proteger contra micro-organismos e outros agentes e substâncias são as respostas imunes inata e adaptativa, discutidas nos Capítulos 3 e 5. Vírus, bactérias e partículas que chegam à linfa e ao sangue interagem com as células do sistema monocítico-macrofágico através da fagocitose, e do processamento e apresentação antigênica. A hiperplasia dos macrófagos com frequência ocorre concomitantemente. A maioria desses macrófagos está localizada nos seios medulares. Se o material for antigênico, o processamento e a apresentação do antígeno são seguidos por resposta imune que resulta na proliferação de linfócitos B e produção de anticorpos e/ou proliferação de linfócitos T. Outros mecanismos de defesa são de natureza estrutural e incluem espessa cápsula fibrosa dos linfonodos e do baço, que os protege do trauma externo.

Métodos de avaliação macroscópica e microscópica

Timo

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Baço

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Linfonodos

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Exame Microscópico

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Localização de Linfonodos Afetados

Linfonodos aumentados de volume podem estar distribuídos pelo corpo em diversos padrões: primeiro, todos os linfonodos em todo o corpo (sistêmico ou generalizado) podem estar aumentados (linfadenomegalia). Esse padrão é geralmente atribuído às infecções sistêmicas, às inflamações ou neoplasia. Caso um linfonodo regional (ou seja, um linfonodo que drena uma área específica, como um dos membros ou um lado da cavidade oral) esteja aumentado de volume, a área drenada por ele tem de ser inspecionada quanto a processos infecciosos, inflamatórios ou neoplásicos. Finalmente, o aumento de volume dos linfonodos mesentéricos ou GALT sugere que os processos inflamatórios, infecciosos ou neoplásicos originam-se dentro do intestino, embora possam estar infectados de forma hematogênica. Linfonodos mesentéricos normais estão continuamente recebendo e respondendo imunologicamente a barreiras de antígenos e bactérias recebidos por meio de seus vasos linfáticos aferentes a partir do trato intestinal. Esse papel é refletido em sua aparência. São maiores e possuem numerosos folículos linfoides bem desenvolvidos (hiperplasia linfoide folicular) com centros germinativos ativos. Muitas vezes, os seios contêm histiócitos (histiocitose sinusal), presumivelmente em resposta à necessidade de fagocitar o material que chega.

Os linfonodos múltiplos de uma cadeia podem estar aumentados de volume devido a infecção ou a metastatização pelos vasos linfáticos de um linfonodo para o próximo na cadeia. Assim, é importante que se saiba a área drenada por linfonodos específicos. Por exemplo, toda a linfa da cabeça por fim drena até os linfonodos retrofaríngeos mediais, e a linfa do membro torácico drena tanto para o linfonodo axilar quanto para o cervical superficial (pré-escapular). No entanto, existem algumas surpresas. Além da cavidade torácica, o linfonodo esternal caudal e os linfonodos mediastínicos caudais drenam o abdome e podem ser aumentados na ausência de lesões torácicas. Da mesma forma, os linfonodos celíacos de cães, suínos e equinos recebem alguns vasos linfáticos aferentes dos órgãos torácicos, e lesões neles não significam necessariamente que a doença se originou no abdome.

Distúrbios em animais domésticos: timo

Distúrbios congênitos

As doenças congênitas do timo são discutidas em detalhe no Capítulo 5. Resumos das alterações morfológicas macroscópicas e microscópicas são feitos nas seções Doenças de Equinos e Doenças de Cães.

Os cistos tímicos podem ser observados no timo em desenvolvimento ou maduro e no timo remanescente localizado no mediastino cranial. Esses cistos apresentam-se, frequentemente, revestidos por epitélios ciliados, representam o remanescente do desenvolvimento do epitélio do arco branquial e, normalmente, não têm significado clínico.

Distúrbios inflamatórios e degenerativos

Timite, uma lesão pouco frequente, é vista na infecção com circovírus suíno tipo 2 (PMWS) (Doenças de Suínos e também o Cap. 4), no aborto bovino enzoótico (AEB; Cap. 18) e na intoxicação pelo salmão em cães (Cap. 7). Graus variáveis de imunodeficiência adquirida podem ser causados por agentes infecciosos (vírus), toxinas, agentes quimioterápicos e radiação, desnutrição, envelhecimento e neoplasia.

As infecções que mais comumente agridem o tecido linfoide o fazem porque infectam linfócitos e destroem o componente linfoide do timo. Vírus que podem danificar o componente linfoide do timo e são frequentemente encontrados em outros tecidos linfoides incluem o vírus da cinomose canina, EHV-1 em potros abortados (Fig. 13-47), parvovírus canino e felino, FIV, BVDV e vírus da peste suína. Em filhotes de gato infectados por FIV, a depleção linfoide tímica é a lesão inicial e, em filhotes de gato com infecção progressiva por FIV, finalmente há perda completa da arquitetura tímica, somente com o mínimo de tecido tímico restando nos tecidos adiposo e conjuntivo do mediastino.

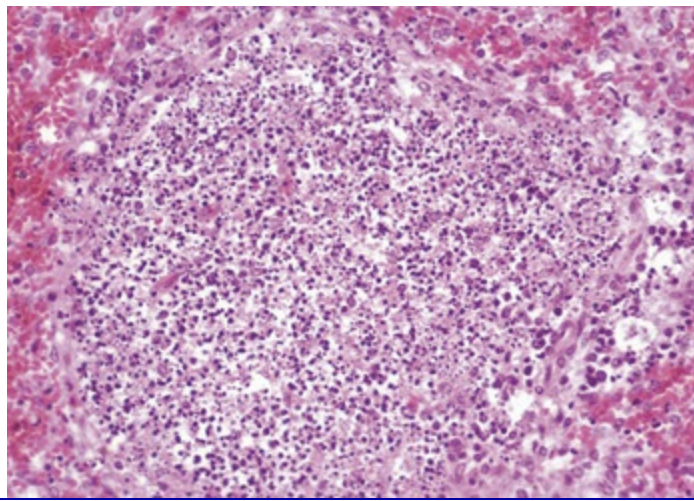



Fig. 13-47 Herpesvírus equino tipo 1, baço, potro abortado.

A maior parte do folículo esplênico é ocupada por detritos nucleares decorrentes de linfocitólise. O folículo esplênico está rodeado pela polpa vermelha. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Toxinas ambientais, como hidrocarbonetos aromáticos halogenados (p. ex., bifenil policlorado e dibenzodioxinas, chumbo e mercúrio), apresentam efeito supressivo sobre o sistema imune. As fumonisinas B_1 e B_2, que são metabólitos secundários fúngicos produzidos por *Fusarium* spp., causam linfocitólise no tecido tímico. Em leitões em fase de amamentação e naqueles em crescimento, a aflatoxina causa atrofia tímica devido à depleção tímica. No caso dos hidrocarbonetos aromáticos halogenados, há uma base genética para a suscetibilidade que é mediada por meio de um complexo composto por receptores para hidrocarbonetos aromáticos e pelo transportador nuclear do receptor aromático. Em geral, o resultado final é que esses agentes químicos causam grave atrofia nos órgãos linfoides primários e secundários. Outras toxinas ambientais, como os metais chumbo e mercúrio, causam efeitos tóxicos por meio da interação do metal com os sistemas enzimáticos, membranas celulares ou organelas. Similarmente, os agentes quimioterápicos, especificamente, apresentam como alvo sistemas enzimáticos e componentes celulares essenciais para a replicação celular. Assim, podem causar inibição de uma função celular em vez de causar alteração morfológica.

Os medicamentos anticâncer, fármacos anticâncer radiomiméticos ou radiação ionizante utilizados em tratamento para o câncer atacam células em divisão, e a destruição de linfócitos pode resultar em imunossupressão (Fig. 13-48). Os linfócitos são muito sensíveis a esses agentes. A maioria dos medicamentos citotóxicos utilizados para tratar câncer inibe a divisão celular pelos mecanismos que são centrados na função e atividade dos ácidos nucleicos. Os análogos da purina (p. ex., azatioprina) competem com a purina na síntese dos ácidos nucleicos, ao passo que os agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, ligam-se ao DNA e inibem a replicação e

a ativação dos linfócitos. A ciclosporina A, especificamente, inibe a via de sinalização do linfócito T por meio da interferência da transcrição do gene que codifica para IL-2. O metotrexato, um antagonista do ácido fólico, bloqueia a síntese dos nucleotídeos timidina e purina. Como agentes quimioterápicos, eles têm o efeito benéfico de atacar as células cancerígenas e o efeito não tão benéfico de atingir, também, células imunes não cancerosas, resultando em imunossupressão, a proverbial "faca de dois gumes". Devido aos efeitos desejáveis desse e de outros fármacos, eles também são usados para prevenir rejeição ao aloenxerto após transplantes. Os corticosteroides são considerados imunossupressores, apesar de o grau de supressão ser altamente variável entre as espécies e, em geral, seres humanos e roedores serem sensíveis a corticosteroides, enquanto as espécies domésticas são consideradas resistentes aos corticosteroides.

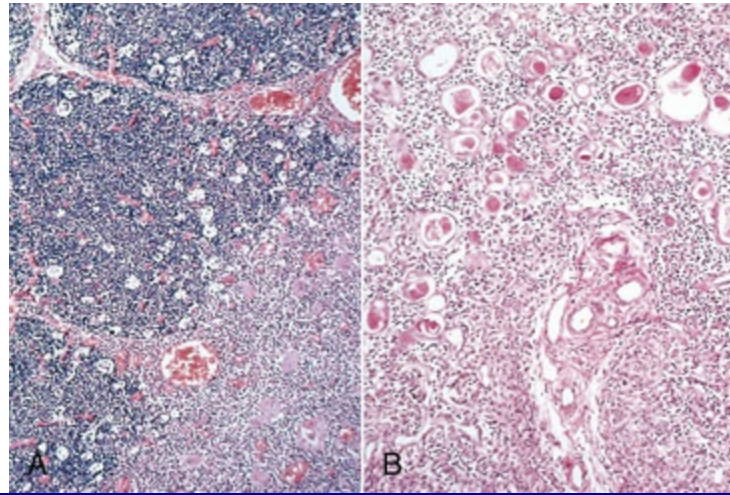



Fig. 13-48 Efeito da radiação ionizante, atrofia do timo, córtex e medular.

A, Timo normal. O córtex é densamente preenchido por numerosos timócitos. A medular (*quadrante inferior direito*) contém pouca quantidade dessas células. Coloração H&E. **B**, Timo exposto à radiação ionizante. Observe a depleção linfoide, tanto no córtex quanto na medular, e a preservação dos corpúsculos de Hassall (*camadas concêntricas róseas*). Coloração H&E.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed. 7, Philadelphia, 2005, Saunders.)

A radiação ionizante tem como alvo os componentes do DNA celular e, por meio de mecanismos não letais, como a geração de radicais livres altamente reativos, pode danificar e ser letal para os tecidos e células linfoides (Fig. 13-48).

A desnutrição e a caquexia prejudicam a função tímica, pois induzem deleção linfoide e atrofia tímica resultante, com consequente redução na produção de hormônio tímico. O resultado é a diminuição no número de linfócitos T circulantes no sangue, depleção de linfócitos T dos órgãos linfoides secundários e comprometimento de funções dos linfócitos T. Consequentemente, a concentração sanguínea de linfócitos é diminuída na inanição e imunossupressão. Esse efeito da inanição é

mediado pelo hormônio leptina, cuja concentração no sangue é proporcional à massa de gordura no corpo.

Envelhecimento

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Neoplasia

Como o timo tem tanto componentes linfoide quanto epitelial, é possível que um ou ambos os componentes sirvam como células de origem de neoplasma. O linfoma tímico é um neoplasma de linfócito T de animais jovens, particularmente em gatos e bovinos, e é visto em cães com menor frequência (Fig. 13-49) (seção Neoplasia Hematopoiética). Os dados clínicos refletem a presença de uma grande massa no mediastino cranial. Essa massa pode frequentemente ser forçada para a entrada do tórax com leve compressão das costelas craniais. Os timomas são, normalmente, neoplasmas benignos que ocupam o mediastino cranial e ocorrem frequentemente em animais mais idosos. Eles são significativamente menos comuns que os linfomas tímicos e distinguíveis somente ao microscópio pela presença de células epiteliais neoplásicas. Quantidades variáveis de linfócitos estão presentes dentro dos timomas, mas não são neoplásicos. Os linfócitos não neoplásicos muitas vezes superam em número as células epiteliais neoplásicas. Os timomas têm sido associados com miastenia grave (que pode ser acompanhada por megaesôfago) e polimiosite (imunomediada) em cães. Uma condição rara, a hiperplasia tímica, que resulta da formação de folículos de linfócito B dentro do timo, tem sido relatada em associação com miastenia grave em cães e gatos.

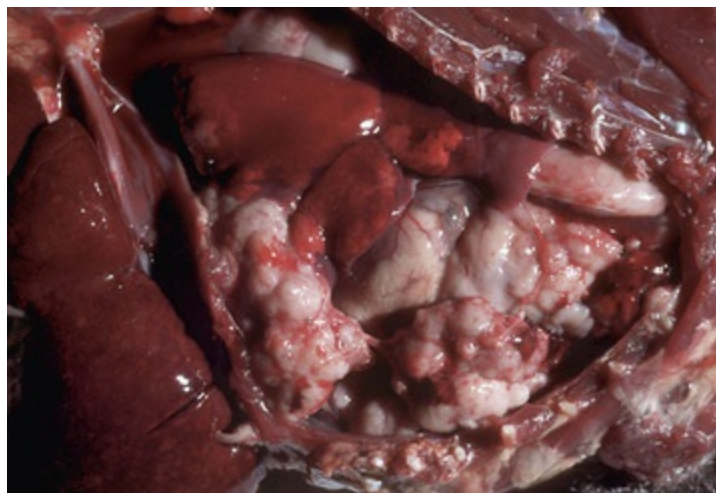



Fig. 13-49 Linfoma (linfossarcoma), timo, cão.

A grande massa pálida observada no mediastino cranial corresponde a um linfossarcoma tímico que

deslocou caudalmente os pulmões.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Distúrbios diversos

Hematoma Tímico

Ver a seção Doenças em Cães.

Distúrbios em animais domésticos: baço

Distúrbios congênitos

Asplenia ou a falha de desenvolvimento do baço *in utero* ocorre, ocasionalmente, em animais. Essa condição é considerada incidental porque não se pode ter certeza, devido à sua raridade, se interfere sobre o estado imunológico do animal. Aplasia esplênica é bem reconhecida em certas cepas de camundongos; mas, como esses animais são usualmente mantidos sob certas condições livres de germes ou em condições livres de patógenos específicos (SPF), o efeito da asplenia não pode ser avaliado. Entretanto, ratos congenitamente asplênicos apresentam alta taxa de mortalidade em infecções experimentais por plasmódios. Esplenectomia nos adultos resulta em aumento da suscetibilidade a bactérias patogênicas, particularmente aquelas com antígenos capsulares ricos em polissacarídeos, como pneumococos.

As doenças de imunodeficiência congênita foram descritas quanto ao timo nas seções Doenças de Equinos e Doenças de cães.

Esplenomegalia

O procedimento para exame macroscópico do baço é descrito na seção Métodos de Exames Macroscópicos e Microscópicos; faz parte desse exame decidir se o baço estava aumentado (esplenomegalia), normal ou diminuído de volume. Baços aumentados são classificados como congestos e não congestos. A superfície de corte de baços extremamente congestos pode ser vermelha ou preto-azulada deixando escorrer sangue; esses baços são frequentemente chamados de baços *sangrentos*. Os baços que se encontram aumentados de tamanho, mas que não estão congestos, são frequentemente denominados baços *carnosos* devido à sua textura e consistência firme. Os pequenos extravasamentos de sangue da superfície de corte e a cor dessa superfície dependem da quantidade de polpa vermelha que foi substituída por células inflamatórias, materiais armazenados ou células neoplásicas (seção Esplenomegalia e Tabela 13-5). O baço pode ser medido e pesado; mas, por causa da grande variação

nas dimensões e peso dos baços normais e a quantidade de sangue armazenada, esses dados podem ser difíceis de interpretar. As doenças e os distúrbios associados à esplenomegalia são discutidos usando-se as seguintes categorias:

- Esplenomegalia difusa com consistência sangrenta: baço sangrento (Fig. 13-50, *A*)
- Esplenomegalia difusa com consistência firme: baço carnoso (Fig. 13-50, *B*)
- Nódulos esplênicos com consistência sangrenta
- Nódulos esplênicos com consistência firme

Tabela 13-5 Causas Comuns de Esplenomegalia Difusa em Animais Domésticos

Espécie	Baço Congesto (Sangrento)	Baço Firme (Carnoso)
Equino	Septicemia Carbúnculo hemático Salmonelose (hiperaguda) Doença hemolítica EIA (aguda)	Septicemia Salmonelose Doenças hemolíticas EIA (crônica) IMHA Neoplasmas Linfoma Neoplasmas metastáticos
Bovino, ovino e caprino	Septicemia Carbúnculo hemático Salmonelose (aguda) Doença hemolítica Babesiose (aguda)	Septicemia Salmonelose Doenças hemolíticas crônicas Babesiose (subaguda) Anaplasmose Tripanossomíase Micoplasmose hemotrópica Neoplasma Linfoma
Suíno	Septicemia Salmonelose (hiperaguda) Torção esplênica	Septicemias Salmonelose Erisipela Doença hemolítica crônica Micoplasmose hemotrópica Neoplasma Linfoma
Cão e gato	Eutanásia ou anestesia com barbitúricos Torção gástrica Neoplasmas Hemangioma (nodular) Hemangiossarcoma (nodular)	Doença hemolítica IMHA Neoplasia hematopoiética Neoplasia de mastócitos (gatos) Linfoma Sarcoma histiocítico Doença granulomatosa Histoplasmose Amiloidose

EIA, anemia infecciosa equina; *IMHA*, anemia hemolítica imunomediada.

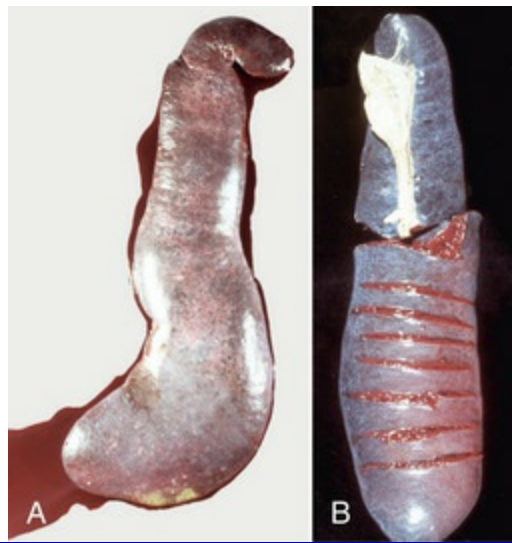



Fig. 13-50 Esplenomegalia difusa.

A, Baço congesto sangrento. Essa lesão ocorre secundariamente ao comprometimento do fluxo vascular, tanto para dentro quanto para fora do baço (p. ex., vólvulo), por barbitúricos administrados por via intravenosa (p. ex., eutanásia ou anestesia) ou por hiperemia aguda decorrente de septicemia. **B**, Baço carnoso. Essa condição resulta mais comumente da proliferação de células, mais frequentemente de macrófagos na polpa vermelha e fagocitose aumentada, como ocorre, por exemplo, em septicemias, bacteremias e doenças hemolíticas.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A Tabela 13-5 lista as causas comuns de esplenomegalia difusa.

Esplenomegalia Difusa com Consistência Sangrenta — Baço "Sangrento"

As causas mais comuns de baço sangrento são: (1) congestão (vólvulo gástrico com aprisionamento esplênico, vólvulo esplênico, eutanásia com barbitúricos, anestesia e sedação), (2) hiperemia aguda (inflamação, carbúnculo hemático), e (3) anemia hemolítica aguda (doença autoimune ou parasita hemotrópico).

Congestão

Vólvulo Esplênico e Vólvulo Gástrico com Aprisionamento Esplênico

O vólvulo do baço ocorre principalmente em cães e suínos; o vólvulo de baço e estômago junto ocorre em cães (vólvulo gástrico), normalmente naqueles de tórax profundo (Cap. 7).

Diferentemente dos ruminantes, nos quais o baço é firmemente preso ao rúmen, o baço dos cães e suínos é frouxamente ligado ao estômago pelo ligamento gastroesplênico. É a torção do baço ao redor desse ligamento que resulta inicialmente em oclusão das veias, causando congestão esplênica e, depois, em oclusão da artéria, causando infarto esplênico.

Em cães, o baço apresenta-se uniforme e acentuadamente aumentado de

tamanho, e pode ter coloração azul-escura (cianose; Fig. 13-50, *A*). Muitas vezes, é dobrado sobre si mesmo (superfície visceral contra superfície visceral) no formato da letra "C". O tratamento para essa condição é a esplenectomia, mas a remoção do baço torna o animal suscetível a certos micro-organismos (conforme discutido anteriormente), como infecções por micoplasmas hemotrópicos (previamente denominadas *hemobartonelose* e *eperitrozoonose*) em cães e bovinos, e babesiose e teileriose em bovinos em áreas endêmicas.

Eutanásia por Barbitúricos, Anestesia ou Sedação

A congestão aguda é observada mais notavelmente na necropsia de equinos e cães que tenham sido eutanasiados ou anestesiados por injeção intravenosa de barbitúricos. Acredita-se que o baço tumefeito resulte do relaxamento do músculo liso na cápsula e trabéculas do baço induzido pelo anestésico. Quando um cão sob anestesia com barbitúricos e com o baço notadamente congesto foi injetado com 1 mL de uma concentração de 1:1.000 de adrenalina dentro da artéria esplênica, o volume esplênico foi reduzido em 75%.

Na macroscopia, o baço apresenta-se extremamente aumentado de tamanho (Fig. 13-51) e a superfície de corte apresenta-se notavelmente congesta, protraindo e deixando escorrer sangue. A cápsula esplênica distendida torna-se frágil e pode ser facilmente rompida. Histologicamente, como resultado da distensão da polpa vermelha pelo sangue, a arquitetura normal do parênquima esplênico é quase obliterada por massa de células sanguíneas, principalmente eritrócitos (Fig. 13-52). Devido à distensão esplênica, tecidos linfoides (PALS e folículos esplênicos) são amplamente separados, e trabéculas e cápsula estão mais finas.

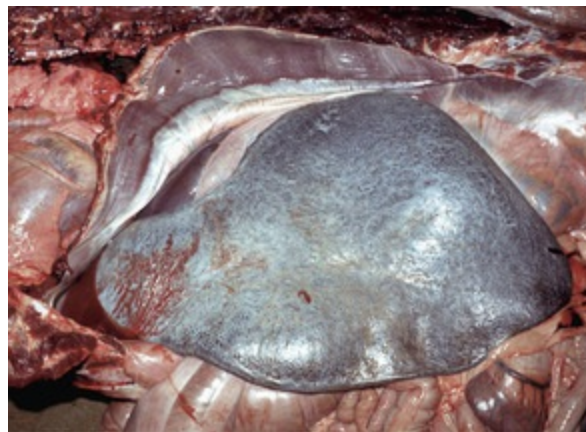



Fig. 13-51 Congestão esplênica decorrente de eutanásia com barbitúrico, equino. O baço está aumentado e congesto devido ao acúmulo de sangue no órgão.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

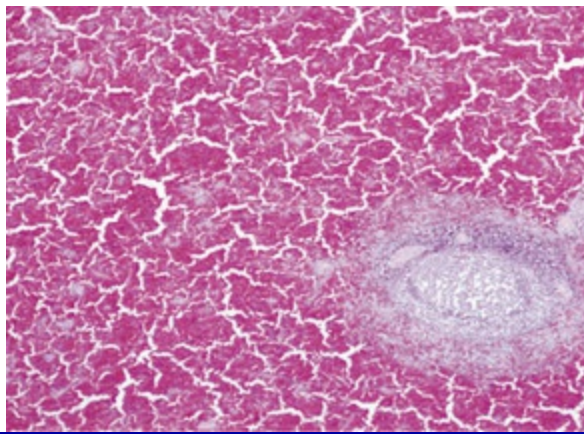



Fig. 13-52 Congestão esplênica decorrente de eutanásia com barbitúrico, cão.
Os espaços vasculares da polpa vermelha estão acentuadamente distendidos por sangue. Um foco de polpa branca — um folículo esplênico com centro germinativo pálido — pode ser observado no quadrante inferior direito dessa figura. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A eletrocussão de suínos no matadouro ocasionalmente resulta em baço grande e congesto, mas o mecanismo é desconhecido. Isso é importante porque poderia ser confundido com baço patologicamente congesto. Congestão esplênica na insuficiência cardíaca aguda é raramente vista em animais.

Hiperemia Aguda

As septicemias agudas podem causar hiperemia aguda e congestão aguda simultânea primeiro de zonas marginais e, depois, de cordões esplênicos. Os micro-organismos são transportados via hematogênica para esses locais onde são rapidamente fagocitados pelos macrófagos. Grande quantidade de bactérias intravenosas pode ser removida pelo baço a partir do sangue em 20-30 minutos; mas, quando esse mecanismo de defesa é sobrepujado, o resultado é geralmente fatal. A resposta do baço depende da duração da doença. Em casos agudamente fatais, como carbúnculo hemático e salmonelose fulminante, a distensão do baço por sangue pode ser o único achado. Se o animal sobrevive por mais tempo, como na erisipela suína e em formas menos virulentas de salmonelose, pode haver tempo para que os neutrófilos se acumulem nas zonas marginais e cordões esplênicos (Fig. 13-53), e para os macrófagos sofrerem hiperplasia.

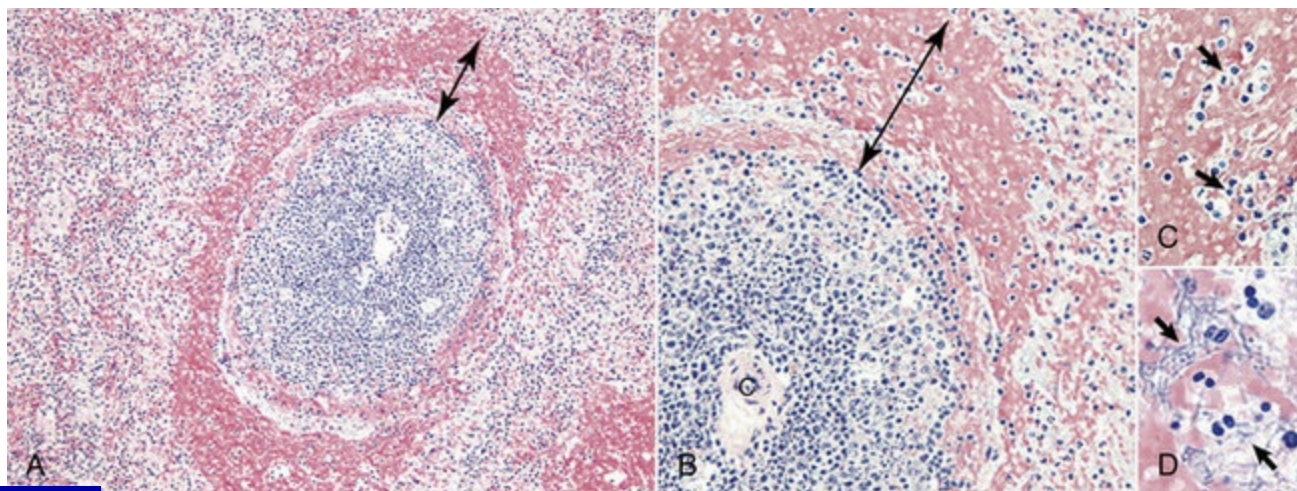



Fig. 13-53 Hiperemia ativa, carbúnculo hemático, zonas marginais, baço, macaco.

Consulte também a Figura 13-40 para uma ilustração esquemática da zona marginal. **A**, Septicemias agudas podem causar hiperemia ativa (inflamação) e congestão aguda simultânea da zona marginal (*seta de duas pontas*), e depois dos cordões esplênicos (não representado na figura). Coloração H&E. **B**, Maior aumento de **A.** Zona marginal (*seta de duas pontas*); arteríola central *(C)* do folículo. Coloração H&E. **C**, Maior aumento de **B.** Observe os pequenos agregados de neutrófilos (hiperemia ativa) dentro da zona marginal (*setas*). Coloração H&E. **D**, Maior aumento de **B.** Observe o acúmulo de formas vegetativas (*setas*) de *Bacillus anthracis* (*bastonetes azul-claros*) dentro da zona marginal. Essa forma produz toxinas de carbúnculo hemático, que causam lesão tecidual grave, resultando em inflamação e morte celular. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. Fotografada a partir de lâminas fornecidas por Toxicology Battelle Columbus para a Conferência Semanal de Histopatologia do Armed Forces Institute of Pathology, Department of Veterinary Pathology [Conferência número 13, Caso número 1, 2003-2004].)

Na medicina humana, tem sido geralmente aceito que a sepse aguda (septicemia) pode causar esplenite aguda, definida pouco especificamente como esplenomegalia, que é o resultado de congestão esplênica aguda e infiltração neutrofílica. Os achados de um estudo retrospectivo em seres humanos não encontraram esplenite; mas, em vez disso, houve pouca alteração significativa no baço. Entretanto, em ratos injetados por via intraperitoneal com *Burkholderia mallei* (bacilos do mormo), houve esplenomegalia notável, e histologicamente o baço estava infiltrado (dentro de horas) com neutrófilos e depois (>24 horas) por inflamação piogranulomatosa. Apesar de as células de Kupffer do fígado constituírem 80-90% dos macrófagos do corpo em alguns animais, nesses ratos o maior número de bacilos estava presente no baço.

Macroscopicamente, em casos de septicemia aguda em animais domésticos, o baço apresenta-se moderadamente aumentado e vermelho por causa da congestão, e a superfície de corte deixa fluir sangue. Microscopicamente, há congestão dos seios marginais e espaços vasculares da polpa vermelha, seguida horas mais tarde por infiltração de neutrófilos e, 1-2 dias mais tarde, por granulomas nos seios marginais.

Carbúnculo Hemático

O carbúnculo hemático é causado pelo *Bacillus anthracis* e é, principalmente, uma doença de ruminantes, especialmente bovinos e ovinos (Caps. 4, 7, 9 e 10). O *Bacillus anthracis* é Gram-positivo, possui formato de bastonete, e forma endosporo, que cresce em ambiente aeróbico a anaeróbico facultativo. Se forem ingeridos esporos, eles se replicam localmente no trato intestinal, espalhando-se para os linfonodos regionais e, então, disseminam-se sistemicamente através da corrente sanguínea, resultando em septicemia. O *Bacillus anthracis* produz exotoxinas que degradam as membranas celulares e o sistema enzimático das células endoteliais.

Na macroscopia, o baço aparece difusamente aumentado de volume e vermelho-escuro a preto-azulado, e contém sangue não coagulado abundante. Em casos hiperagudos, a única lesão histológica pode ser congestão acentuada dos seios marginais e espaços vasculares da polpa vermelha esplênica. Em pequeno aumento, a congestão do seio marginal pode aparecer como um anel circunferencial vermelho em torno do folículo esplênico e há linfocitólise acentuada nos folículos e PALS. Se o animal vive mais um pouco, os neutrófilos estão dispersos ou em pequenos focos nos seios marginais e espaços vasculares da polpa vermelha (Fig. 13-53). Observam-se bacilos intravasculares, presumivelmente porque a morte é tão rápida pela toxina que não há tempo suficiente para a fagocitose acontecer. Esfregaços, geralmente feitos a partir de sangue colhido da veia da orelha ou do sangue que flui pelas narinas, cavidade oral ou no ânus (Caps. 4 e 7), podem conter bastonetes Gram-positivos. Os casos de carbúnculo hemático não são normalmente necropsiados, pois a exposição ao ar causa a esporulação da bactéria e os esporos, extremamente resistentes, contaminariam o meio ambiente.

Anemias Hemolíticas Agudas

Em doenças hemolíticas, como a babesiose aguda, durante as crises hemolíticas na anemia infecciosa equina e em algumas formas de anemia hemolítica imunomediada, devido à necessidade da remoção de grande quantidade de eritrócitos parasitados e alterados, o baço é macroscopicamente aumentado de volume e congesto, e a superfície de corte deixa fluir sangue. Histologicamente, há dilatação dos espaços vasculares da polpa vermelha e eritrofagocitose nos cordões esplênicos. Se a condição se tornar crônica, a hiperplasia dos macrófagos da polpa vermelha ocorrerá e, devido ao número diminuído de eritrócitos parasitados e sequestrados esperando para serem fagocitados, a congestão será reduzida.

Esplenomegalia Difusa com Consistência Firme — Baço "Carnoso"

Os três mecanismos básicos que levam à esplenomegalia difusa com consistência

"carnosa" e firme são os seguintes:

1. Fagocitose
   a. Acentuada remoção de células sanguíneas, restos celulares ou corpos estranhos
2. Proliferação de células
   a. Hiperplasia de células: como linfócitos produzindo moléculas biológicas, como imunoglobulina, quimiocinas e amiloide
   b. Células inflamatórias: macrófagos
   c. Células hematopoiéticas: na hematopoiese extramedular
   d. Neoplasmas primários difusos: linfoma esplênico primário, tumor visceral de mastócitos (gato)
   e. Neoplasmas metastáticos difusos: linfossarcoma, mastocitoma, tumores mieloides ou eritroides, tumores de plasmócitos
3. Armazenamento de substâncias: como em doenças de armazenamento lisossomal e amiloidose

A aparência da superfície de corte de um baço "carnoso" varia com a intensidade da alteração nas polpas vermelha e branca. Nos estágios iniciais, a polpa vermelha tem sua coloração normal, mas torna-se mais pálida à medida que as lesões causadas por qualquer desses mecanismos se tornam mais extensas. A polpa branca não é visível em baços normais; mas, em casos de acentuada hiperplasia linfoide, pode ser visível na superfície de corte como múltiplos focos brancacentos de até 1-2 mm de diâmetro espalhados na polpa vermelha. Baços moderadamente aumentados de tamanho, firmes e com polpa branca visível são indicativos de "baços reativos" ou linfoma (linfossarcoma).

Fagocitose

A esplenomegalia decorrente de fagocitose esplênica aumentada poderia ser considerada uma resposta à carga de trabalho, uma espécie de "hiperplasia de carga de trabalho" dos macrófagos nos cordões esplênicos e espaços vasculares da polpa vermelha para a necessidade de se fagocitarem organismos em casos de bacteremias prolongadas ou parasitemias por micro-organismos hemotrópicos. Enquanto anemias hemolíticas agudas causam esplenomegalia com congestão, os tipos mais prolongados da doença hemolítica crônica têm menos hemólise e eritrofagocitose, e o baço é firme (carnoso), vermelho e não é congesto. Devido à cronicidade do estímulo antigênico, pode haver hiperplasia simultânea das áreas de linfócitos T e B. A anemia infecciosa equina apresenta períodos cíclicos de viremia que causam danos imunologicamente mediados aos eritrócitos e plaquetas, e fagocitose para remoção de eritrócitos e

plaquetas alterados. Esses ciclos resultam em proliferação dos macrófagos da polpa vermelha, hiperplasia de células hematopoiéticas para substituir as perdidas e hiperplasia de linfócitos em áreas de linfócitos T e linfócitos B.

Proliferação de Células

Células Produtoras de Moléculas Biológicas: Hiperplasia Linfoide Folicular

A hiperplasia linfoide foi descrita em detalhes na seção sobre respostas à agressão. A alteração no folículo esplênico é similar à que ocorre no folículo linfoide do linfonodo. Folículos tornam-se grandes e visíveis ao exame macroscópico (Fig. 13-54). Muitas das doenças crônicas listadas anteriormente induzem uma resposta imune, resultando em hiperplasia linfoide folicular. Em contraste com hiperplasia linfoide folicular, na FCM em bovinos há hiperplasia de linfócitos T da PALS.

Fig. 13-54 Hiperplasia linfoide, superfície de corte do baço, cão.
Cada um dos focos de cor bege-pálida de 1-3 mm consiste em bainhas linfoides periarteriolares hiperplásicas e folículos esplênicos. Essas estruturas não são visíveis no baço normal, mas tornam-se aumentadas e visíveis na hiperplasia linfoide ou no linfoma.

(Cortesia de Dr. S. Wolpert, USDA/FSIS; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Células Inflamatórias

O baço difusamente firme que ocorre em doenças infecciosas geralmente é o resultado de doenças crônicas. Esplenites causadas por bactérias e fungos intracelulares são comumente associadas com baço firme e difusamente aumentado de volume, resultado de hiperplasia de macrófagos e doença granulomatosa difusa, e pode haver alguma hiperplasia linfoide.

Doenças granulomatosas difusas

Essas doenças ocorrem (1) em resposta a bactérias que são patógenos facultativos intracelulares de macrófagos, que incluem mas não se limitam a micobactérias (*Mycobacterium bovis,* tuberculose), *Brucella* spp. (brucelose) e *Francisella tularensis*

(tularemia) — ver a seção Linfonodos Grandes; e (2) em micoses sistêmicas (ver a seção Linfonodos Grandes), como blastomicose (*Blastomyces dermatitidis*). Alguns desses organismos podem produzir aumento nodular no baço com a formação de granulomas (ver a seção Baços Nodulares com Consistência Firme). *Histoplasma capsulatum* causa proliferação acentuada de células do sistema monocítico-macrofágico, e o acúmulo resultante dos macrófagos no baço pode aumentar esse órgão em algumas vezes o seu tamanho normal (Fig. 13-55, *A* e *B*) *Leishmania* spp. também causam proliferação de macrófagos, e grandes áreas do baço podem ser substituídas por macrófagos. Essas células também se infiltram na medula óssea e em áreas portais do fígado.

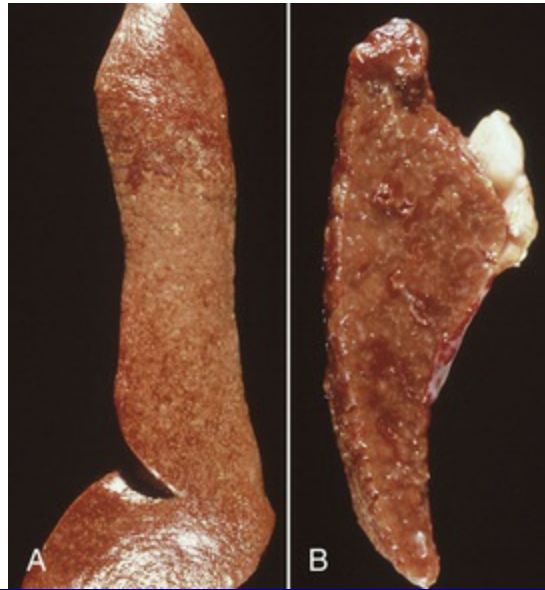



Fig. 13-55 Histoplasmose, baço, cão.

A, Observa-se esplenomegalia difusa (baço carnoso) e a superfície natural do baço é moteada por infiltrado granulomatoso difuso. **B**, Superfície de corte do baço. A polpa vermelha foi quase completamente substituída por inflamação granulomatosa não caseosa difusa.

(Cortesia de Department of Veterinary Biosciences, The Ohio State University; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Hematopoiese Extramedular

Os mecanismos de sinalização hormonais ou fisiológicos no baço iniciam a síntese a partir das células-tronco na intenção de atender à demanda celular da circulação sistêmica. Entretanto, a HEM esplênica frequentemente é encontrada como achado incidental e muitos consideram sua presença normal no baço, pelo menos em cães. A HEM normalmente envolve células das linhagens eritroide, mieloide e megacariocítica, mas um tipo costuma predominar. O aumento de volume do baço devido à hematopoiese extramedular pode ser mínimo e frequentemente não é detectável ao exame macroscópico. A HEM pode também ocorrer em casos de anemia

crônica e em condições como doença respiratória crônica ou doença cardiovascular crônica, na qual a circulação não é capaz de manter adequadamente a pressão parcial sistêmica de concentrações de oxigênio (pO_2). A mielopoiese extramedular pode ocorrer em doenças bacterianas supurativas, como piometra em cadela, na qual há demanda excessiva de neutrófilos que excede o suprimento da medula óssea. HEM também está presente na hiperplasia nodular esplênica.

Neoplasmas Primários

As doenças neoplásicas primárias do baço originam-se das populações de células que normalmente existem no baço e incluem componentes hematopoiéticos, como linfócitos, mastócitos, macrófagos e células do estroma, como fibroblastos, músculo liso e endotélio. O linfoma esplênico primário pode produzir esplenomegalia difusa; no entanto, esses tumores são raros (Fig. 13-56, *A*). Microscopicamente, os folículos da polpa branca estão deslocados e a polpa vermelha é ocupada por vários graus de linfócitos neoplásicos (Fig. 13-56, *B*). Os diferentes tipos de linfoma em animais domésticos são discutidos na seção Neoplasia Hematopoiética. Em gatos, tumor visceral de mastócitos geralmente se apresenta como esplenomegalia difusa. Em seus estágios avançados, leucemias agudas e crônicas causam esplenomegalia difusa. A polpa vermelha esplênica apresenta-se hipercelular em decorrência da extensa infiltração por células tumorais. Deve ser levado em conta que, em alguns casos, esses diferentes tipos de neoplasmas primários esplênicos produzem lesões nodulares, que são discutidas posteriormente.

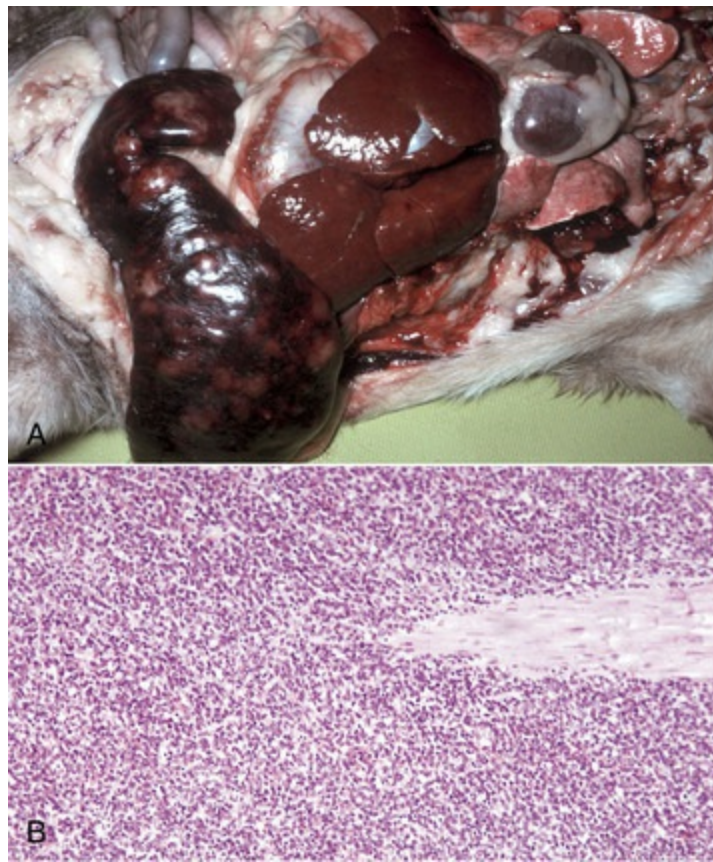



Fig. 13-56 Linfoma (linfossarcoma).

A, Baço e fígado, cão. Baço aumentado com nódulos pálidos subcapsulares. A aparência moteada do fígado é ocasionada pela infiltração de linfócitos neoplásicos nas áreas portais. **B**, Baço, bovino. A área pálida horizontal no quadrante superior direito corresponde a uma trabécula. O restante do baço encontra-se difusamente infiltrado por linfócitos neoplásicos, os quais obliteraram completamente a arquitetura normal do órgão. Observe ausência das polpas vermelha e branca. Coloração H&E.

*(**A**, cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B**, cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Neoplasmas Metastáticos (Secundários)

O baço não é um local comum de metástase; mas, quando ocorre, geralmente causa nódulos no baço, e não esplenomegalia difusa. Os neoplasmas metastáticos do baço, que causam esplenomegalia uniforme, podem ser originados das mesmas populações de células hematopoiéticas, como aquelas que causam doenças neoplásicas primárias, mas as células neoplásicas metastatizam para o baço por via hematogênica. O linfoma é o neoplasma metastático mais comum do baço.

Armazenamento de Substâncias

Amiloide

O acúmulo de amiloide no baço pode ocorrer com amiloidose primária (AL) ou secundária (AA) (Caps. 1 e 5). Raramente, esse acúmulo pode ser tão grave a ponto

de causar esplenomegalia difusa (Fig. 13-57), na qual o baço é firme, semelhante à borracha ou à cera e de coloração entre bege e laranja. Microscopicamente, o amiloide é visto nos folículos esplênicos. Se esses depósitos são grandes o suficiente, são visíveis como nódulos cinzentos com cerca de 2 mm e parecidos com pérolas de sagu, e a lesão tem sido chamada de *baço sagu*. O sagu é um amido extraído da palmeira de sagu e é transformado em alimento na forma de esférulas opacas, brancas ou cinzas, de aproximadamente 2 mm de diâmetro. A polpa vermelha esplênica raramente é afetada.

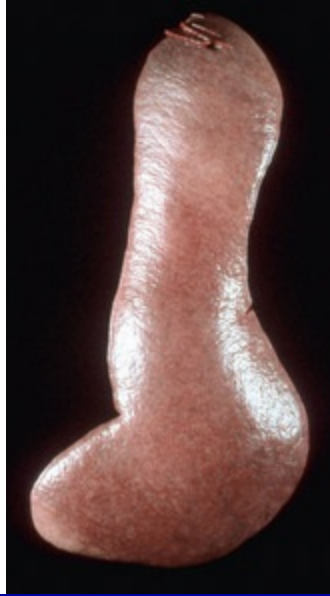



Fig. 13-57 Amiloidose, baço, cão.

O baço é bege-pálido, de consistência firme e cérea, uniformemente distendido nesse caso avançado de amiloidose.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Doenças de Armazenamento Lisossomal

As doenças de armazenamento lisossomal constituem um grande grupo heterogêneo de desordens genéticas e adquiridas que resultam na falta de enzimas necessárias no metabolismo de um substrato específico. As doenças de armazenamento lisossomal geralmente ocorrem em animais com menos de 1 ano de idade. Em geral, esses substratos são lipídios e/ou carboidratos que se acumulam nas células como resultado da ausência de processamento normal dentro dos lisossomos. As principais categorias de materiais armazenados incluem mucopolissacarídeos, esfingolipídios, lipídios, glicoproteínas, glicogênio e mucolipídios. Macrófagos são as “células de último recurso” para fagocitar e degradar substâncias ou micro-organismos; mas, se os macrófagos no baço forem incapazes de degradar esses substratos, eles servem essencialmente para armazená-los em uma forma não processada. Finalmente, a

massa desse substrato indigesto resulta em baço difusamente firme aumentado de volume que pode ser vermelho-pálido dependendo da quantidade de lipídios ou carboidratos não processados que estejam acumulados.

Nódulos Esplênicos com Consistência Sangrenta

As doenças mais comuns do baço com nódulos de sangue são (1) hematomas, (2a) hematomas induzidos por hiperplasia nodular esplênica, (2b) hematomas induzidos por neoplasmas esplênicos vasculares; (3) áreas incompletamente contraídas do baço; (4) infartos esplênicos agudos; e (5) neoplasmas vasculares (hemangiossarcomas). O termo *nódulo* foi aplicado mais livremente aqui. Em algumas dessas condições, como áreas incompletamente contraídas do baço, a área elevada do baço não é tão bem definida quanto o termo *nódulo* impicaria.

Hematomas

O sangramento para a polpa vermelha, que está confinada pela cápsula esplênica, produz uma massa vermelha a vermelho-escura, saliente e macia; normalmente, é uma massa solitária de tamanho variado (2-15 cm de diâmetro) (Fig. 13-58). A resolução de um hematoma esplênico progride ao longo de dias a semanas, passando pelos estágios de coagulação e degradação do sangue em uma massa macia e marrom-avermelhada escura (Fig. 13-59, *A*). Infiltração de macrófagos que fagocitam eritrócitos e degradam a hemoglobina para formar bilirrubina e hemossiderina (Fig. 13-59, *B*), e reparação dos tecidos levam à substituição por uma cicatriz. Em certas ocasiões, a cápsula (cápsula esplênica e peritônio visceral) sobre o hematoma pode romper, resultando em hemoperitônio, choque hipovolêmico e morte.

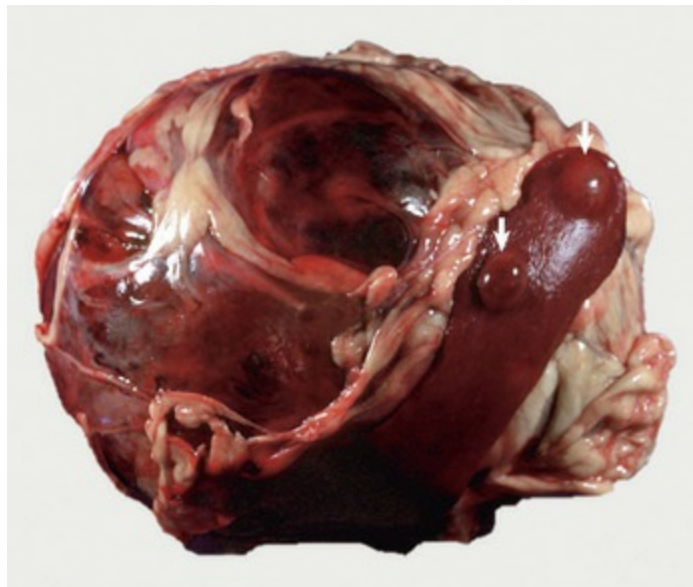



Fig. 13-58 Hematoma, baço, cão.

A extremidade ventral do baço apresenta grande hematoma na sua superfície visceral. Observe os dois

nódulos (*setas*) de hiperplasia esplênica (extremidade dorsal) em local comum para a ocorrência de hematomas (Fig. 13-63).

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

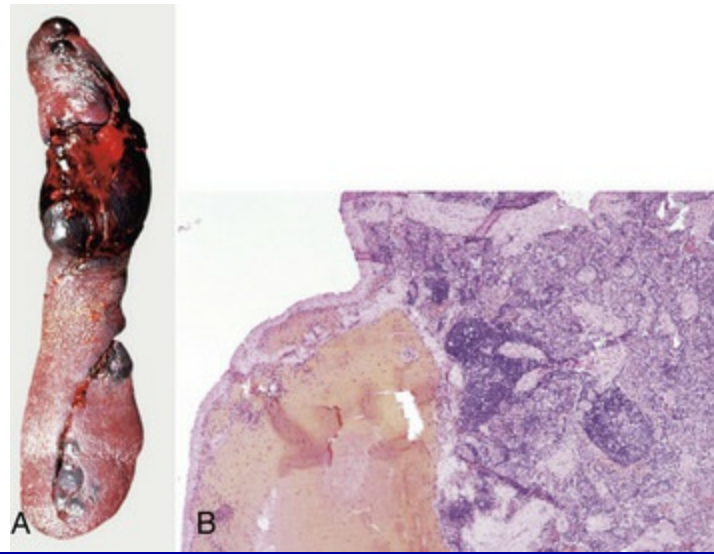



Fig. 13-59 Hematoma subcapsular, baço, cão.

A, Observe a separação da cápsula esplênica do parênquima subjacente por uma massa de sangue. **B**, O material amarelo corresponde à bilirrubina resultante da lise dos eritrócitos durante hemorragia subcapsular. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A origem ou causa de muitos hematomas é desconhecida. Alguns são devidos ao trauma, mas dois tipos são induzidos por (1) hiperplasia nodular esplênica e (2) neoplasmas vasculares esplênicos.

Hematomas Associados à Hiperplasia Nodular Esplênica

Os hematomas ocorrem associados a esses nódulos, e tem sido postulado que, à medida que os folículos esplênicos se tornam hiperplásicos, eles distorcem a zona marginal adjacente e o seio marginal, interferindo com sua drenagem. O resultado é o acúmulo de sangue dentro e ao redor do nódulo hiperplásico. O sangue é incapaz de encontrar o caminho para os sinusoides ou espaços vasculares da polpa vermelha e isso leva a hipóxia, necrose e formação do hematoma.

Hematomas Induzidos por Neoplasmas Vasculares Esplênicos

Os hematomas também podem ocorrer no baço secundariamente à ruptura de neoplasmas esplênicos de origem vascular primária ou secundária, como hemangiomas e hemangiossarcomas. Tais tumores podem surgir da transformação neoplásica das células endoteliais do baço (tumores primários) ou de metástases para o baço (tumores secundários) a partir de qualquer localização no corpo; os locais

mais comuns incluem os vasos sanguíneos da aurícula direita, pele e fígado.

Áreas Incompletamente Contraídas do Baço

As áreas incompletamente contraídas do baço são as que não esvaziam durante a contração induzida pelo choque circulatório (hipovolêmico, cardiogênico ou séptico) ou por resposta parassimpática, como nas situações de “fuga ou luta”. Também nos cães, microtrombos da CID podem bloquear o fluxo vascular nos sinusoides e espaços vasculares, resultando em áreas incompletamente contraídas do baço. Os infartos esplênicos agudos podem ser indistinguíveis de áreas do parênquima esplênico incompletamente contraídas. As áreas contraídas incompletamente aparecem como áreas vermelho-escuras ou pretas elevadas de vários tamanhos, macias e cheias de sangue. Essas áreas estão, normalmente, nas margens do baço, e os tecidos intervenientes são deprimidos e vermelhos. Essas são áreas normais da polpa vermelha esplênica contraída e, portanto, desprovidas de sangue. Áreas incompletamente contraídas foram, no passado, confundidas com infartos esplênicos e, algumas vezes, com hematomas; no entanto, são atualmente reconhecidas como causadas por falhas na contração do músculo liso em algumas áreas, o que resulta na expulsão incompleta do sangue armazenado.

Infartos Esplênicos Agudos

Os infartos esplênicos ocorrem principalmente nas áreas subcapsulares do baço, que são consideradas como tendo má perfusão e retorno venoso reduzido. Nos cães, essas áreas são ocupadas pelos sinusoides esplênicos. Os infartos são o resultado da trombose da veia esplênica em bovinos com trombose portal, trombose arterial em teileriose bovina e estados de hipercoagulabilidade, como nas anemias hemolíticas imunes. Na peste suína clássica, acredita-se que a lesão endotelial na artéria folicular seja responsável pelo infarto. Infarto por embolia é raro, e a causa de infarto pode não ser evidente.

Os infartos esplênicos agudos, que são inicialmente hemorrágicos, não são sempre claramente visíveis nos estágios iniciais, mas aparecem como áreas bem demarcadas e acentuadamente congestas com distensão da cápsula sobrejacente. À medida que a lesão se desenvolve, adquire formato de cunha e torna-se branco-acinzentada com a base na cápsula esplênica (Fig. 13-60). Mais tarde, forma-se uma cicatriz. Os baços distendidos com sangue tendem a apresentar trombose e infarto.

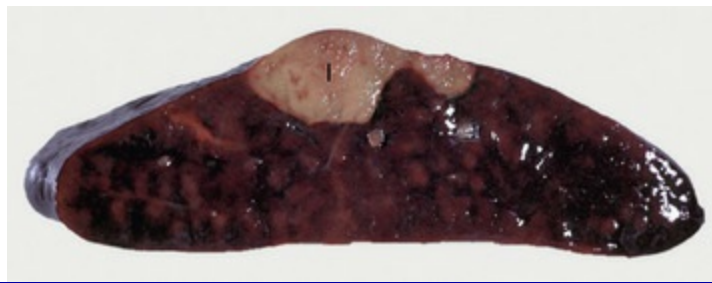



Fig. 13-60 Infarto esplênico crônico, baço, cão.

Observe a área bege-pálida em forma de cunha *(I)* com sua base contra a cápsula do baço.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Neoplasmas Vasculares

As causas mais comuns de baços nodulares com consistência sangrenta são os neoplasmas benignos e malignos com origem nas células endoteliais vasculares. Hemangiossarcomas (malignos) comumente ocorrem, mas hemangiomas (benignos) são relativamente incomuns. Pode ser difícil diferenciar entre ambos no exame macroscópico.

Macroscopicamente, os hemangiomas são massas solitárias, vermelho-escuras ou púrpura-azuladas, friáveis e, comumente, cobertas por uma camada serosa fina e brilhante. Diferentemente dos hemangiossarcomas, não há metástase para o fígado ou peritônio. Os hemangiomas são compostos de células endoteliais bem diferenciadas que formam espaços vasculares relativamente bem desenvolvidos. Macroscopicamente, os hemangiossarcomas podem ser difíceis de ser diferenciados dos hemangiomas e hematomas. São vermelho-escuros ou púrpura-azulados, friáveis e normalmente cobertos por uma camada serosa fina (Fig. 13-61); comumente ocorrem como numerosas massas discretas, coalescentes, espalhadas aleatoriamente pelo baço e obliterando a arquitetura esplênica normal. O real volume do tumor pode ser pequeno quando comparado com o da hemorragia associada. Eles também podem dar origem a metástases hepáticas, pulmonares e/ou metástases transcelômicas peritoniais, estas ocorrendo pela “semeadura” de células neoplásicas pela cavidade peritonial. Os hemangiossarcomas são compostos de células endoteliais anaplásicas, que formam espaços vasculares desorganizados (Fig. 13-62) que muito frequentemente contêm sangue não coagulado.

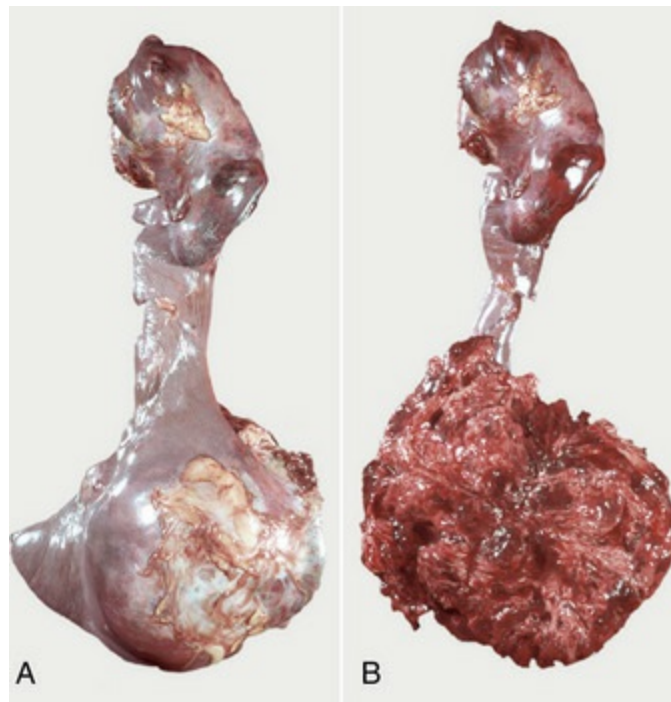



Fig. 13-61 Hemangiossarcoma, baço, cão.

A, Há múltiplos nódulos na extremidade dorsal e um nódulo grande na extremidade ventral do baço. **B**, Um corte longitudinal foi feito na massa ventral para mostrar a superfície de corte do tumor.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

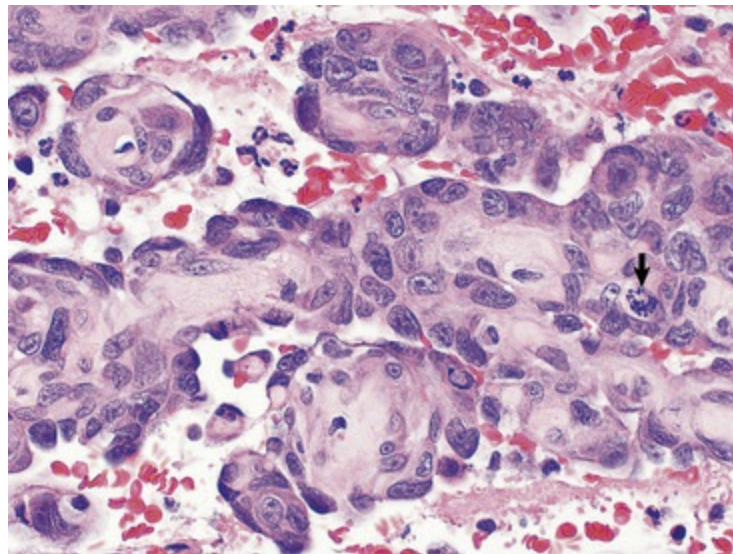



Fig. 13-62 Hemangiossarcoma, baço, cão.

Observe os canais vasculares distribuídos irregularmente e revestidos por células endoteliais anaplásicas. Célula tumoral em mitose (*seta*). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Os hemangiossarcomas esplênicos podem ocorrer como massas primárias que surgem no baço ou como metástase de locais distantes, incluindo pele ou átrio direito. Os hemangiossarcomas esplênicos primários metastatizam mais precoce e frequentemente para o fígado; a avaliação do abdome deve incluir exame detalhado

de toda a cavidade abdominal à procura de metástases hepática e peritonial. Os hemangiossarcomas esplênicos apresentam prognóstico desfavorável.

Nódulos Esplênicos com Consistência Firme

Os distúrbios mais comuns do baço que ocorrem como nódulos firmes são (1) hiperplasia nodular esplênica, (2) nódulos fibro- histiocíticos, (3) neoplasmas primários, (4) neoplasmas secundários (metastáticos), (5) granulomas, e (6) abscessos.

Hiperplasia Nodular Esplênica

A hiperplasia nodular esplênica é mais comumente observada no baço de cães idosos e é frequentemente um achado incidental. Nódulos hiperplásicos são normalmente hemisféricos e de até 2 cm de diâmetro, ou, ocasionalmente, maiores e se projetam da superfície (Fig. 13-63). Na superfície de corte, possuem áreas intercaladas de vermelho e branco (consulte a Figura Web 13-5 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os nódulos não apresentam efeito deletério, a menos que resultem em grande hematoma, que pode romper e causar hemoperitônio (Doenças em Cães).

Fig. 13-63 Hiperplasia nodular, baço, cão.

Diversos nódulos hemisféricos de 2-4 cm de diâmetro projetam-se da superfície capsular. Eles são provavelmente uma alteração do envelhecimento, formada por uma mistura de células hemopoiéticas extramedulares hiperplásicas, e propensos a sofrer ruptura por trauma, resultando em hemoperitônio e morte por perda de sangue.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Nódulos Fibro-histiocíticos

Consulte a seção Doenças em Cães.

Neoplasmas Primários

As doenças neoplásicas primárias do baço que resultam em baços nodulares aumentados de tamanho e de consistência firme comumente incluem linfoma, sarcoma histiocítico, leiomioma, leiomiossarcoma e mielolipomas. Esses neoplasmas podem ser únicos ou múltiplos, e são localmente extensivos. São firmes, elevados acima da superfície capsular, mas normalmente confinados pela cápsula, destacando-se na superfície de corte. Dependendo da origem celular (células fusiformes de origem mesenquimal [fibroblastos, miócitos]), a superfície de corte do neoplasma pode demonstrar aspecto fibrilar. Os mixossarcomas têm caráter distintamente mucinoso ou viscoso da superfície de corte.

Os histiocitomas fibrosos malignos em baço de cães são considerados um *continuum* de proliferações a partir de histiócitos e fibroblastos (nódulos fibro-histiocíticos) normalmente encontrados na malha reticular esplênica da polpa vermelha. Essas alterações são, com frequência, observadas como proliferações de fibroblastos e histiócitos em associação com linfócitos hiperplásicos. À medida que o quociente de células fibro-histiocíticas:linfócitos aumenta, o potencial de malignidade dos nódulos também aumenta. Macroscopicamente, esses tumores são com frequência homogêneos, brancos e protraem da superfície de corte do baço. Até onde sabemos, não há evidências de que o histiocitoma fibroso maligno do baço de cães derive da mesma célula que origina o sarcoma de tecidos moles de mesmo nome (ocasionalmente chamado de *tumor de células gigantes de partes moles*) que ocorre em cães e gatos.

Os mielolipomas (neoplasmas compostos de quantidades aproximadamente iguais de células hematopoiéticas e tecido adiposo) também podem se manifestar como nódulos no baço e são mais macios do que outros neoplasmas mesenquimais de células fusiformes. Similarmente, os tumores benignos de adipócitos (lipomas) podem ocorrer como neoplasmas únicos e causar esplenomegalia.

Em gatos, os neoplasmas mais comuns (primários ou secundários) que formam nódulos no baço são, em ordem decrescente de frequência, tumores de mastócitos, linfoma (linfossarcoma), neoplasmas mieloides e hemangiossarcoma.

Neoplasmas Secundários (Metastáticos)

As doenças neoplásicas metastáticas do baço, que resultam em baços nodulares, firmes e aumentados de volume (Fig. 13-64), podem surgir de células-tronco hematopoiéticas, de células mesenquimais (sarcomas) ou de células epiteliais (carcinomas). Esses neoplasmas podem ser únicos ou múltiplos, altamente invasivos e envolver grandes áreas do baço. Essas alterações são massas nodulares firmes, normalmente confinadas pela cápsula, e podem ser salientes na superfície de corte (Fig. 13-64). Os neoplasmas metastáticos de origem hematopoiética podem ser linfoides ou mieloides (seção Neoplasia Hematopoiética).

Fig. 13-64 Carcinoma metastático, baço, bovino.

A massa branca corresponde a um carcinoma indiferenciado que metastatizou para o baço. Observe a textura lobular da massa e como ela protrai da superfície de corte.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Os neoplasmas metastáticos de origem mesenquimal (sarcomas) incluem fibrossarcomas, leiomiossarcomas e osteossarcomas. A superfície de corte dos neoplasmas mesenquimais pode apresentar aparência fibrilar, e eles podem ser difíceis de ser cortados se osteoide e/ou osso mineralizado estiver presente. Os neoplasmas metastáticos de origem epitelial (carcinomas) incluem a maioria dos carcinomas comuns (mamário, prostático, pulmonar e endócrino). A superfície de corte dos neoplasmas epiteliais pode apresentar aparência lobulada saliente (Fig. 13-64).

Granulomas (Doenças Infecciosas Crônicas)

Alguns dos micro-organismos relacionados anteriormente como causadores de esplenite granulomatosa difusa e esplenomegalia uniforme podem também causar lesões focais. Microrganismos como *Brucella abortus* e *Mycobacterium bovis* causam granulomas focais e nódulos no baço dos suínos. O circovírus suíno tipo 2 causa

múltiplos focos de células gigantes na polpa vermelha sem esplenomegalia (Tabela 13-6).

Tabela 13-6 Doença Granulomatosa do Baço

Distúrbios	Agentes
Não infecciosos	Corpos estranhos/partículas
	Coloides (p. ex., tinta nanquim)
Infecciosos	Bactérias: patógenos facultativos Micobacteriose Tularemia Yersiniose Brucelose
	Fungos Blastomicose Histoplasmose Coccidioidomicose Esporotricose
	Protozoários Toxoplasmose Neosporose

Modificada de Nieman RS, Attilo O: Disorders of the spleen in major problem in pathology, Philadelphia, 1999, WB Saunders.

Abscessos (Doenças Infecciosas Agudas)

Os abscessos no baço (esplenite multifocal supurativa crônica) são relativamente raros, mas podem se desenvolver após septicemia e/ou bacteremia, normalmente em decorrência da infecção por bactérias piogênicas como *Streptococcus* spp., *Rhodococcus equi* (Fig. 13-65), *Arcanobacterium pyogenes* (Fig. 13-66) e *Corynebacterium pseudotuberculosis*. As bactérias são filtradas pelo sistema monocítico-macrofágico no baço, mas não são mortas e replicam-se dentro da polpa vermelha esplênica para formar abscessos de vários tamanhos, composição e consistência. Os abscessos protraem na cápsula ou na superfície de corte do baço. O exsudato pode variar em textura e cor, dependendo do organismo envolvido. Na maioria dos casos, o conteúdo varia de branco a branco-amarelado, moderadamente espesso e, com o tempo, torna-se encapsulado.

Fig. 13-65 Múltiplos abscessos esplênicos subcapsulares, *Rhodococcus equi,* baço, equino.

(Cortesia de Dr. P. Carbonell, School of Veterinary Sciencie, University of Melbourne.)

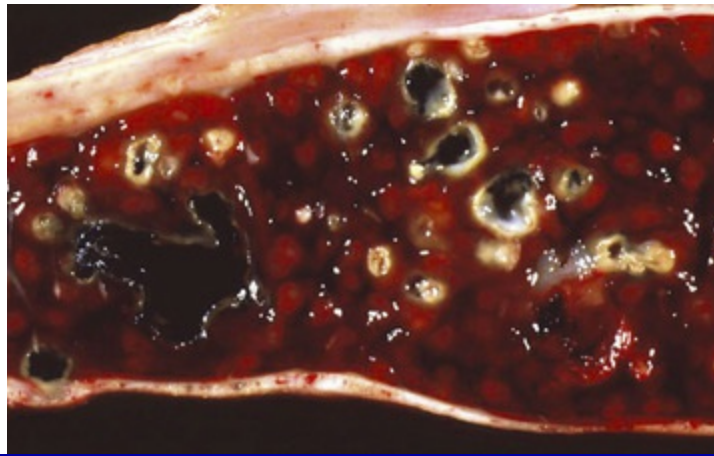



Fig. 13-66 Esplenite supurativa multifocal crônica, abscessos esplênicos, *Arcanobacterium pyogenes,* baço, bovino.

Múltiplos abscessos encapsulados estão por todo o parênquima do baço, resultado de bacteremia anterior.

(Cortesia de Department of Veterinary Biosciences, The Ohio State University; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Apesar de haver grande número de doenças e condições comumente associadas com bacteremia, incluindo onfaloflebite ("mal do umbigo"), osteoartrites ("mal das juntas"), infecções respiratórias crônicas, endocardite bacteriana, doenças crônicas da pele, castração, descola, assinalação e corte de orelha, essas condições raramente resultam em abscessos esplênicos visíveis. *Streptococcus equi* ssp. *equi,* que é causa do

garrotilho equino, é um modelo de infecção bacteriana aguda. A lesão clássica do garrotilho é uma nasofaringite com linfadenite dos linfonodos regionais, normalmente o mandibular e o retrofaríngeo. Caso o micro-organismo se torne bacterêmico, comumente ocorre a formação de abscessos no fígado, rim, estruturas sinoviais, linfonodos mesentéricos e mediastínicos, e, ocasionalmente, no baço. *Garrotilho bastardo* é uma expressão utilizada para descrever a doença induzida por *Streptococcus equi* ssp. *equi* associada a abscessos localizados em qualquer lugar do corpo que não na área faringiana.

Em bovinos, os abscessos esplênicos podem ser o resultado de penetração direta por corpo estranho do retículo (seções Baço e Portas de Entrada). Em equinos, *Gasterophilus* e *Habronema* spp. têm sido relatados como causadores de úlceras gástricas perfuradas e abscessos no baço adjacente. Foram observados abscessos esplênicos de equinos que continham pequenos pedaços de arame que, aparentemente, foram ingeridos e migraram do estômago.

Baço pequeno (hipoplasia e atrofia esplênicas)

As doenças ou condições mais comuns associadas com baço pequeno são (1) anomalias do desenvolvimento, (2) alterações do envelhecimento, (3) doenças debilitantes e/ou caquetizantes, (4) contração esplênica, (5) radiação do baço, e (6) trauma esplênico.

Anomalias do Desenvolvimento

Hipoplasia Esplênica

As imunodeficiências podem resultar em baço pequeno (hipoplasia esplênica), bem como em pequenos timos e linfonodos. Baço pequeno ocorre mais comumente como imunodeficiência primária de animais jovens e envolve defeitos em linfócitos T ou linfócitos B, ou uma combinação dos dois. A imunodeficiência combinada grave (IDCG) em potros da raça árabe é uma doença hereditária na qual os potros afetados apresentam ausência de linfócitos T e linfócitos B, e, portanto, é caracterizada por acentuada hipoplasia de tecidos linfoides primários e secundários (Fig. 13-81). Macroscopicamente, esses baços são excepcionalmente pequenos, firmes e vermelho-pálidos. O baço dos animais afetados apresenta ausência de folículos linfoides e PALS, e pouco ou nenhum plasmócito. Essas doenças e seus achados anatomopatológicos são discutidos no Capítulo 5.

Baço Acessório Congênito

O baço acessório pode tanto ser congênito quanto adquirido (seção Trauma

Esplênico). O baço acessório congênito normalmente é pequeno e localizado no ligamento gastroesplênico.

Fissuras Esplênicas

As fissuras na cápsula esplênica são sulcos alongados cujos eixos correm paralelos às bordas do baço. Esse defeito de desenvolvimento é o mais comumente visto em equinos, mas também pode ocorrer em outros animais domésticos. A superfície da fissura é lisa e coberta por cápsula esplênica normal.

Alterações do Envelhecimento

À medida que o organismo envelhece, como parte do envelhecimento celular, ocorre redução no número de linfócitos B e T em órgãos linfoides secundários. Isso resulta em atrofia linfoide, e o baço pequeno é uma sequela. Macroscopicamente, o órgão é pequeno e a cápsula pode estar enrugada. Microscopicamente, há redução da polpa branca; tanto as PALS quanto os folículos esplênicos podem ser indetectáveis e, quando presentes, há ausência de centros germinativos nos folículos. Os sinusoides também apresentam pouco sangue, tornando-se colapsados, o que faz com que a polpa vermelha pareça fibrosa.

Doenças Debilitantes e/ou Caquetizantes

Qualquer doença crônica, como inanição, neoplasia sistêmica e síndrome da má absorção, pode resultar em caquexia. A inanição, apesar de ter um efeito pronunciado sobre o timo, com resultante atrofia das áreas de linfócitos T no baço e linfonodos, tem pouco ou nenhum efeito sobre as áreas de linfócitos B.

Contração Esplênica

A contração do baço resulta da contração do músculo liso na cápsula e nas trabéculas dos baços de armazenamento e intermediários. A contração pode ser induzida pela ativação do sistema nervoso autônomo e pela liberação de catecolaminas, o que pode ocorrer em situações de “fuga ou luta”, em insuficiência cardíaca e choques cardiogênico, hipovolêmico e séptico. A contração esplênica também está presente na ruptura esplênica aguda, que resulta em hemorragia (hemoperitônio). O baço contraído apresenta-se pequeno, sua superfície é enrugada e a superfície de corte é seca.

Radiação Ionizante

Há atrofia do tecido linfoide e, na radiação crônica, algum grau de fibrose da polpa vermelha.

Trauma Esplênico

Ver também Distúrbios Variados do Baço.

Baço Acessório Secundário a Trauma Esplênico

O baço acessório é o resultado da ruptura esplênica e semeadura do peritônio adjacente com pequenos implantes de baço (ver seção Distúrbios de Cães).

Distúrbios variados do baço

Hemossiderose

A hemossiderina é uma forma de armazenamento de ferro derivada principalmente da destruição dos eritrócitos que, normalmente, ocorre no baço. Dessa forma, alguma hemossiderina esplênica é esperada em condições normais e a quantidade varia com a espécie. A hemossiderose é mais acentuada em equinos. Quantidades excessivas de hemossiderina esplênica são vistas quando há uma taxa reduzida de eritropoiese (menor demanda por ferro) ou quando há rápida destruição dos eritrócitos, como nas anemias hemolíticas (armazenamento de ferro aumentado) causadas por anemia hemolítica imune ou por parasitas hemotrópicos. O excesso de hemossiderina pode também ocorrer na insuficiência cardíaca crônica e na injeção de ferro dextrano. O acúmulo focal de hemossiderina na cápsula ou parênquima pode ser uma sequela e hemorragia, por exemplo, de um trauma. Depósitos intraparenquimatosos podem, também, ser sequelas de hematomas e infartos. A hemossiderina também está presente em placas sideróticas.

Placas Sideróticas

As placas sideróticas são também conhecidas como placas siderocalcíficas e corpúsculos de Gamna-Gandy. Macroscopicamente, tais placas são incrustações branco-acinzentadas ou amarelas, firmes e secas sobre a cápsula esplênica. Geralmente elas são mais pronunciadas ao longo das margens do baço, mas podem estar em qualquer lugar sobre a cápsula (Fig. 13-67) e, algumas vezes, no parênquima. Microscopicamente, em uma seção corada por H&E, as placas sideróticas são com frequência multicoloridas: amarelo (bilirrubina em casos iniciais), marrom-dourado (hemossiderina) (Fig. 13-68) e azul (cálcio corado por hematoxilina) (consulte a Figura Web 13-6 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Como essas alterações estão frequentemente presentes em cães idosos, elas são classificadas como alteração senil, mas são provavelmente sequelas de hemorragias induzidas por trauma do baço.

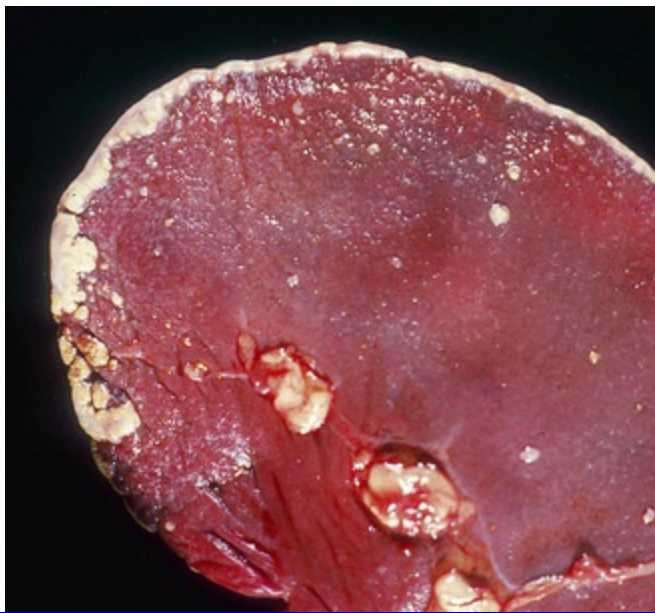



Fig. 13-67 Placas sideróticas, baço, aspecto macroscópico, cão.

Observe as placas branco-amareladas na superfície capsular e ao longo da borda do baço. Essas placas são provavelmente o resultado da cicatrização de hemorragias anteriores em locais de trauma. A cor amarela é atribuível à hemossiderina e bilirrubina; e a cor branca, ao cálcio e à fibrose.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

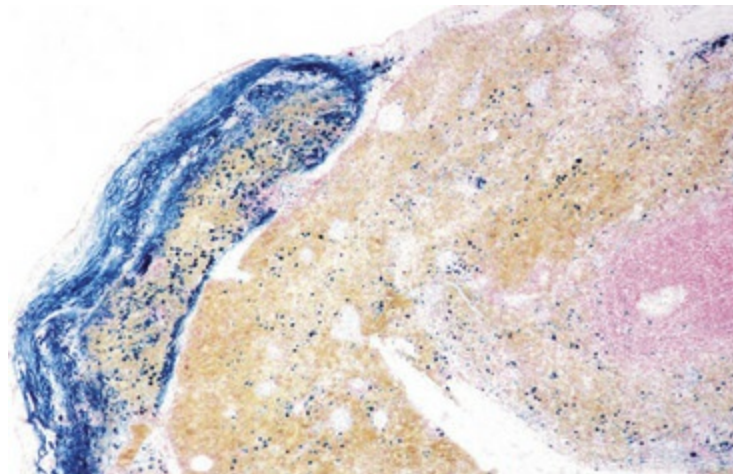



Fig. 13-68 Placa siderótica, baço, aspecto microscópico, cão.

A massa na superfície capsular do baço na metade direita da ilustração é uma placa siderótica formada por tecido conjuntivo fibroso da cicatrização, e pigmentos de hemossiderina (*cor azul* da reação de coloração) e bilirrubina (*cor laranja*) resultantes da degradação da molécula heme da hemoglobina dos eritrócitos que vazaram para a cápsula em razão do trauma. Coloração de azul da Prússia.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Ruptura Esplênica

A ruptura esplênica não é infrequente em animais, especialmente em cães, e é mais comumente causada por traumas, como acidente de automóvel ou coice de animais. O adelgaçamento da cápsula do baço causado por esplenomegalia torna o órgão mais

suscetível a ruptura, e isso ocorre em locais de infartos, hematomas, hemangiomas, hemangiossarcomas (cães) e linfomas (bovinos).

Ao exame macroscópico, em casos agudos, quando a cápsula é rompida, o baço é nitidamente contraído em resposta à perda de sangue (Fig. 13-69). A ruptura pode ser incompleta e envolver apenas a polpa vermelha, poupando a cápsula esplênica ou o peritônio visceral intacto que cobrem o hematoma (Fig. 13-59). Em casos mais graves, pode haver a ruptura da cápsula ou o baço pode ser dividido em duas ou mais partes (seção Baços Acessórios). Pequenas partes do parênquima esplênico podem estar espalhadas pelo peritônio (essa alteração é por vezes denominada *esplenose* ou *síndrome do baço salpicado*) (Fig. 13-70). Sangue coagulado pode aderir à superfície no local de ruptura. Se a ruptura não for fatal, o baço cura por cicatriz. Pode haver cicatriz capsular, ou duas ou mais partes separadas do baço, adjacentes umas às outras no ligamento gastroesplênico, podem ser unidas por uma banda fibrosa. É questionável o quão funcionais são os "baços" acessórios pequenos, embora, na medicina humana, acredita-se que eles podem ter alguma função imunológica e efeito protetor contra a infecção pós-operatória. Como o baço acessório tem áreas de eritrofagocitose, é presumível que seja capaz de remover eritrócitos senescentes; mas, como a maioria deles é irrigada por pequenas artérias e, portanto, tem suprimento limitado de sangue, é improvável uma atuação eficaz na filtração do sangue corpóreo. Também é considerado que, no mínimo, metade da massa esplênica original é necessária para proteção contra infecções por agentes bacterianos que se disseminam veiculados pelo sangue. Consequentemente, se o baço rompido for removido, é improvável que esses implantes esplênicos sejam capazes de realizar a função completa do baço.

Fig. 13-69 Ruptura esplênica aguda, baço, cão.

O baço foi quase transeccionado por traumatismo recente. Devido à perda sanguínea, o baço contraiu-se, a superfície está enrugada e a superfície exposta do parênquima está seca.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

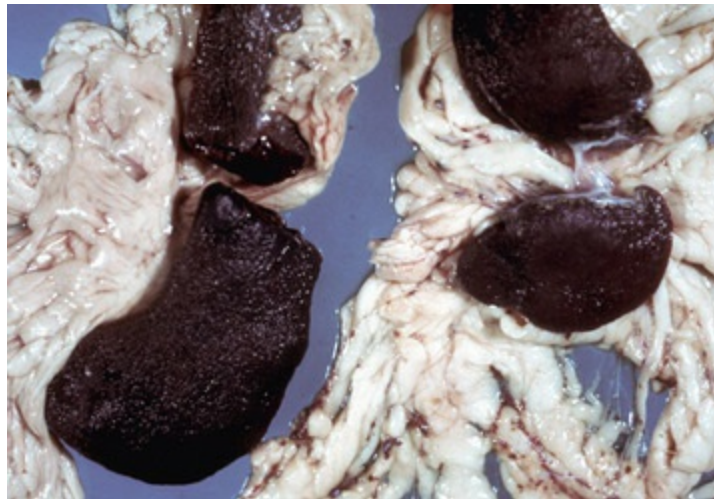



Fig. 13-70 "Baços múltiplos", cão.

O baço está rompido em várias partes e os locais da ruptura, cicatrizados por fibrose. Esses pequenos pedaços de baço no ligamento gastroesplênico, algumas vezes referidos como "filhas do baço" ou baços acessórios, são funcionais, mas não são muito eficientes na filtração, pois o seu suprimento sanguíneo é relativamente insignificante.

(Cortesia de Dr. H.B. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Foi relatado que o baço bovino se rompe espontaneamente no carbúnculo hemático.

Infartos Esplênicos Crônicos

Na fase inicial, infartos esplênicos são hemorrágicos e podem elevar a cápsula (seção Baços Nodulares com Consistência Sangrenta). Entretanto, à medida que as lesões evoluem, elas diminuem de tamanho, tornando-se fibrosadas, e podem ser vistas como áreas deprimidas abaixo do nível da superfície capsular adjacente.

Cistos Parasitários

Ocasionalmente, nódulos parasitários císticos podem estar presentes no baço. Esses cistos são estágios intermediários de *Echinococcus granulosus* e *Cysticercus tenuicollis*, sendo observados mais comumente em animais selvagens.

Linfonodos

Na necropsia, o patologista tem de avaliar o tamanho dos linfonodos; por isso, as lesões são discutidas considerando esse aspecto.

Linfonodos Pequenos

As doenças ou condições mais comuns associadas com linfonodos pequenos são as seguintes:

1. Distúrbios do desenvolvimento
2. Falta de estimulação antigênica
3. Caquexia e desnutrição
4. Envelhecimento
5. Infecções virais
6. Radiação

Distúrbios do Desenvolvimento

Hipoplasia de Linfonodo/Síndromes de Imunodeficiência

Os animais recém-nascidos com imunodeficiência primária tanto de linfócitos B quanto de linfócitos T, ou de ambos, frequentemente apresentam linfonodos muito pequenos ou indetectáveis. Em cães e equinos com IDCS, os tecidos linfoides, incluindo os linfonodos, são caracterizados pela ausência de folículos linfoides e de diferenciação corticomedular, e há poucos linfócitos e plasmócitos ou nenhum (Cap. 5).

Linfedema Hereditário Congênito

Linfedema hereditário congênito tem sido relatado em certas raças de bovinos e cães. Macroscopicamente, os animais mais gravemente afetados apresentam edemas subcutâneos generalizados (Fig. 2-11), líquido nas cavidades serosas e frequentemente são natimortos. Histologicamente, em casos graves, os vasos linfáticos estão aplásicos e os linfonodos periféricos e centrais estão hipoplásicos.

Falta de Estimulação Antigênica

O tamanho dos linfonodos depende de o linfonodo estar em descanso ou ativamente fagocitando material estranho e/ou respondendo a estímulos antigênicos. Em SPFs, os linfonodos são pequenos, pois eles não são antigenicamente estimulados. Histologicamente, há pequeno número de folículos linfoides primários e poucos folículos secundários ou nenhum. Isso pode também ocorrer nos linfonodos periféricos, como os poplíteos, de animais recém-nascidos normais. Entretanto, aqueles linfonodos que constantemente recebem material antigênico e, às vezes, bactérias, como os linfonodos que drenam o intestino, são grandes com folículos linfoides ativos contendo centros germinativos. O número de folículos aumenta ou diminui de acordo com as variações na intensidade do estímulo antigênico, e os centros germinativos permanecem em um ciclo de ativação, depleção e descanso, como descrito anteriormente. À medida que a resposta antigênica diminui, os centros germinativos se tornam esgotados de linfócitos, e os folículos linfoides e os linfonodos ficam menores.

Caquexia e Desnutrição

Qualquer doença crônica, como inanição, neoplasia sistêmica ou síndrome da má absorção, acaba causando caquexia. Como descrito nas seções Alterações Inflamatórias e Degenerativas e Doenças Debilitantes/Caquetizantes, a inanição reduz principalmente a produção de linfócitos T, resultando em atrofia das áreas de linfócito T, mas com pouco ou nenhum efeito sobre as áreas de linfócito B. Essa atrofia linfoide pode ser o resultado de falta de nutrientes essenciais ou estresse fisiológico e emocional, que podem ser associados com a liberação de catecolaminas e glicocorticoides. Portanto, a caquexia e a desnutrição têm potencial para resultarem em estado de imunossupressão.

Envelhecimento

O envelhecimento do sistema linfoide, como o envelhecimento de outros órgãos, resulta em função reduzida e perda de células seguidas pela atrofia de todos os tecidos linfáticos (Cap. 1). Consequentemente, os linfonodos são pequenos. O córtex encontra-se reduzido, há perda de linfócitos B e linfócitos T, e os folículos linfoides

podem estar ausentes.

Infecções Virais

Muitas infecções virais de animais têm como alvo os linfócitos e causam a destruição do tecido linfoide. Na infecção por BVDV, os linfonodos mesentéricos têm linfocitólise e necrose dos centros germinativos.

O vírus da cinomose canina infecta preferencialmente as células linfoides, epiteliais e nervosas. O vírus da cinomose dissemina-se das tonsilas e linfonodos traqueobrônquicos para o baço, medula óssea e linfonodos distantes, onde causa necrose linfoide. Os córtices dos linfonodos dos cães com cinomose têm sua população de linfócitos exaurida 6-9 dias após a exposição. Essa perda de linfócitos também é refletida de forma hematológica por acentuada linfopenia. Apesar de alguns vírus destruírem o tecido linfoide, outros podem estimulá-lo (p. ex., o vírus da doença das martas aleutas, o vírus da maedi-visna e o vírus da FCM) ou causar neoplasia (p. ex., FeLV, BLV e doença de Marek). Corpúsculos de inclusão, típicos de rinite por corpúsculos de inclusão em suínos, são encontrados em outros epitélios e em linfonodos.

Radiação

A resposta do tecido linfoide à irradiação foi descrita na seção Respostas à Agressão. Após doses elevadas de radiação e pela suscetibilidade de linfócitos e sua rápida destruição, os linfonodos podem rapidamente se tornar menores, mas podem ser recuperar semanas mais tarde, se a medula óssea puder fornecer linfócitos. Com radiação crônica, além da atrofia, ocorre fibrose.

Linfonodos Grandes

As causas de linfonodos grandes são as seguintes:

1. Hiperplasia linfoide folicular (linfócitos B) e hiperplasia linfoide difusa (linfócitos T)
2. Linfadenite aguda
3. Linfadenite crônica, incluindo abscessos encapsulados e inflamação granulomatosa, difusa ou focal
4. Neoplasmas primários
5. Neoplasmas secundários (metastáticos)
6. Hiperplasia do sistema monocítico-macrofágico

Hiperplasia Linfoide

Hiperplasia linfoide pode envolver folículos, córtex profundo ou ambos. É uma resposta comum após esplenectomia em bovinos com infecções parasitárias hemotrópicas (babesiose, teileriose) e, presumivelmente, é uma resposta compensatória, resultando em aumento acentuado e generalizado de volume dos linfonodos. Os linfonodos podem estar muito grandes e ter cápsulas tensas e distendidas, e tanto o córtex como a medular estarem hiperplásicos.

A hiperplasia linfoide folicular pode envolver grande número de linfonodos, como em uma doença sistêmica, ou pode estar localizada em um linfonodo regional que drena a área inflamada. A hiperplasia é uma resposta comum que garante a sobrevivência do animal por vários dias ou mais após o estímulo antigênico inicial. A hiperplasia linfoide folicular pode estar presente nos estágios iniciais da doença, mas isso pode ser seguido pela perda de linfócitos dos folículos por linfocitólise, como em muitas doenças virais (p. ex., EHV-1). Com o tempo, os folículos linfoides tornam-se progressivamente exauridos e cessa a proliferação de centros germinativos.

A hiperplasia folicular linfoide é evidente em qualquer linfonodo regional que drena áreas em que haja produtos inflamatórios ou antígenos (p. ex., tuberculina na tuberculinização ou em vacinas injetáveis). A hiperplasia também é particularmente observada em linfonodos que drenam áreas de inflamação crônica (p. ex., linfonodos mamários na mastite crônica bovina). A hiperplasia folicular linfoide é caracterizada pela proliferação de folículos linfoides (Fig. 13-45) que apresentam centros germinativos ativos produtores de plasmócitos que secretam anticorpos e pelo aumento dos linfócitos T em áreas paracorticais. Em casos de inflamação aguda, essas alterações iniciam-se após alguns dias.

Macroscopicamente, quando há acentuada hiperplasia linfoide, os linfonodos aumentam de volume, a cápsula pode estar tensa e, ao corte, o parênquima protrai. O córtex pode estar aumentado em largura.

Microscopicamente, os linfonodos estão aumentados de tamanho principalmente devido à expansão do córtex pelo aumento no número de folículos linfoides (hiperplasia linfoide folicular), muitos dos quais têm centros germinativos ativos com numerosas figuras mitóticas. Os plasmócitos precursores são gerados nesse local e, então, migram para os cordões medulares, onde se desenvolvem em plasmócitos secretores de anticorpos. Após cerca de 10 dias ou mais, os folículos linfoides secundários podem tornar-se exauridos de células mitoticamente ativas e linfócitos. O resultado são centros germinativos pálidos, consistindo principalmente em estroma e precursores celulares. Os cordões medulares, que originariamente são densamente preenchidos com plasmócitos, também se tornam vazios aproximadamente 2 semanas

após cessar o estímulo antigênico.

A hiperplasia linfoide difusa (linfócito T) é raramente detectada ao exame histológico de rotina, mas é vista na FCM, na tripanossomíase, como resposta compensatória de bovinos após a esplenectomia e nas infecções por circovírus suíno tipo 2 (seção Distúrbios de Suínos).

Linfadenite Aguda

A linfadenite aguda é, na maioria das vezes, o resultado de um linfonodo regional que drena um sítio inflamatório e torna-se infectado (p. ex., os linfonodos retrofaríngeos mediais na rinite aguda, os linfonodos traqueobrônquicos na pneumonia [Fig. 13-71] e os linfonodos supramamários [mamários] na mastite aguda). Ao corte, o linfonodo afetado está hiperêmico e tumefeito, com cápsula tensa (Fig. 13-72). Em alvguns casos, os vasos linfáticos aferentes também podem estar inflamados (linfangite). O material drenado para o linfonodo regional pode ser bactérias, produtos inflamatórios incluindo os mediadores da inflamação ou um irritante estéril, ou até mesmo parasitas (como *Demodex canis)*. Em doenças septicêmicas, como carbúnculo hemático em bovinos, os linfonodos são macroscopicamente muito congestos e, histologicamente, todos os seios linfáticos, desde os subcapsulares até os medulares, são preenchidos com sangue. O exame desses linfonodos deve incluir cultura bacteriana, exame de esfregaço e exames histológicos para pesquisar a presença de bactérias e fungos.

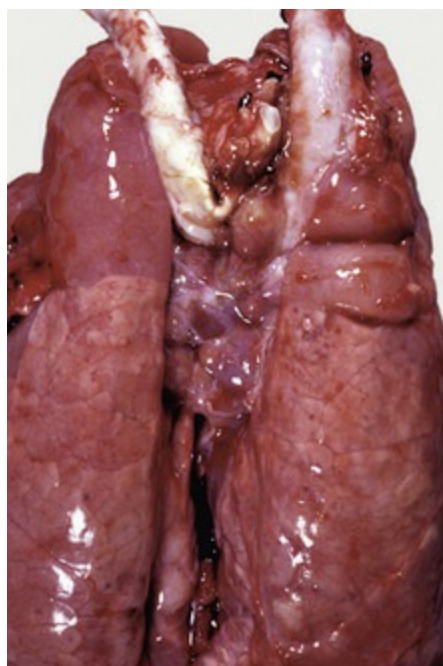



Fig. 13-71 Linfadenite aguda, linfonodos traqueobrônquicos, suíno.

Linfonodos aumentados e vermelhos resultantes da pneumonia nos lobos pulmonares craniais. Devido ao arranjo anatômico “invertido” no linfonodo suíno, os seios “medulares” preenchidos com sangue estão evidentes na superfície natural. Observe a consolidação rubra da porção dorsal dos lobos

pulmonares craniais.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

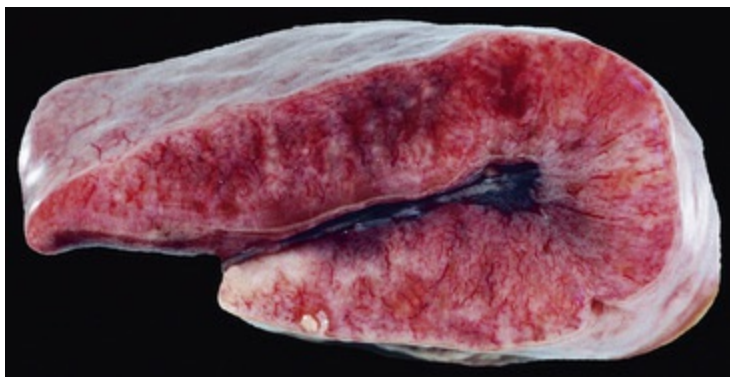



Fig. 13-72 Linfadenite aguda, linfonodo, cão.

Linfadenite aguda normalmente ocorre quando um linfonodo regional drena um local inflamatório via vasos linfáticos aferentes e se torna infectado, mais comumente com micro-organismos. Observe que esse linfonodo é firme, hiperêmico (reação aguda) e tumefeito com cápsula tensa. A superfície de corte protrai como resultado do edema e é úmida de sangue, linfa e pus decorrente de inflamação aguda.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Macroscopicamente, na linfadenite aguda, os linfonodos apresentam-se aumentados de volume e podem ser macios ou firmes, dependendo da quantidade de edema e exsudato. A superfície de corte pode ser vermelha, pela hiperemia de vasos sanguíneos locais, por sangue que drenou dos locais inflamados para os seios ou por hemorragia. Linfadenite aguda deve ser diferenciada de congestão de linfonodo difusamente avermelhado devido ao represamento de sangue, em razão da congestão pós-morte (hipostática) ou da interferência com o retorno venoso, como ocorre nos tecidos cervicais secundários ao aumento da pressão intratorácica no timpanismo agudo em bovino. Quando é realizada uma incisão, o parênquima pode protrair e a superfície pode ser úmida por sangue, linfa ou pus (Fig. 13-72). A supuração normalmente é resultante de infecção por bactérias piogênicas (p. ex., *Streptococcus equi* ssp. *equi* em equinos, *Streptococcus porcinus* em suínos e *Arcanobacterium pyogenes* em bovinos e ovinos). Microscopicamente, o linfonodo encontra-se hiperêmico. Nos estágios iniciais, os neutrófilos, e frequentemente os eritrócitos, estão presentes nos seios, que estão distendidos por linfa ou exsudato. Após 1 dia ou mais, numerosos macrófagos adentram os seios (histiocitose sinusal), particularmente os seios medulares (Fig. 13-73).

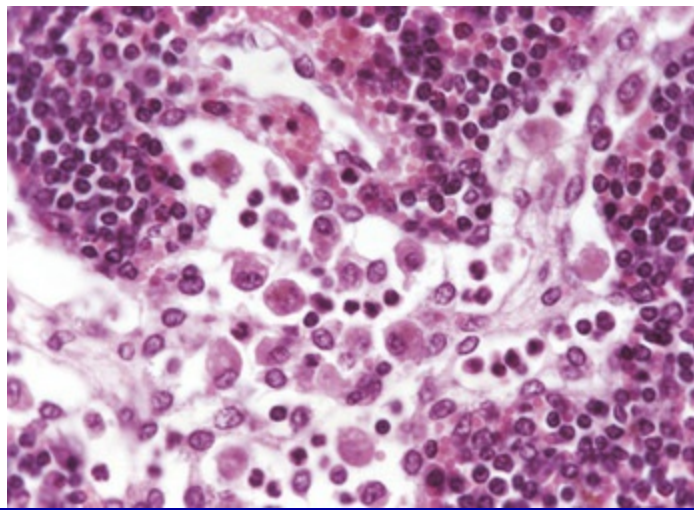



Fig. 13-73 Linfadenite aguda (inicial), linfonodo, medular, cão.
Seios medulares com cordões medulares adjacentes. O lúmen do seio medular contém numerosos macrófagos (células grandes [histiocitose sinusal]) e alguns poucos neutrófilos. Esse tipo de resposta inicialmente é observada quando um linfonodo drena área inflamada. Os cordões medulares são visualizados cheios de linfócitos e alguns plasmócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

No garrotilho dos equinos causados por *Streptococcus equi* ssp. *equi,* os linfonodos mandibulares são os mais frequentemente afetados, mas os linfonodos retrofaríngeos e parotídeos podem estar envolvidos (Fig. 13-74). Abscessos múltiplos de 1-10 cm de diâmetro podem estar presentes nos linfonodos mandibulares e coalescer, romper-se e liberar pus na superfície da pele por meio de um trato fistuloso.

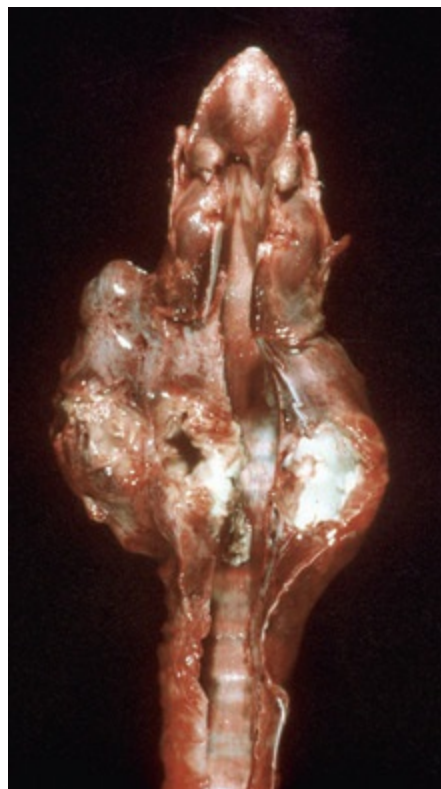



Fig. 13-74 Linfadenite supurativa aguda, garrotilho equino (*Streptococcus equi* ssp. *equi*), vista dorsal da laringe, linfonodos retrofaríngeos esquerdo e direito, equino.

Os linfonodos estão macroscopicamente distendidos por pus.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Áreas focais de necrose nos linfonodos são uma característica comum em muitas doenças, incluindo toxoplasmose, salmonelose, tularemia, yersinose, doença de Tyzzer e peritonite infecciosa felina.

Se a inflamação no linfonodo continuar por vários dias ou mais, o linfonodo também aumenta de volume por hiperplasia folicular e plasmocitose do cordão medular a partir da resposta imune.

Linfadenite Crônica

A linfadenite crônica pode ocorrer de forma supurativa com abscessos encapsulados, como na linfadenite caseosa ovina, granulomatosa (difusa ou focal) ou mista (uma mistura de microabscessos e fibrose), hiperplasia linfoide folicular, plasmocitose e histiocitose sinusal. Na inflamação supurativa crônica, os abscessos variam de tamanho, podendo apresentar-se pequenos, não causando nenhum aumento no tamanho do linfonodo; ou suficientemente grandes, de modo a ocupar todo o linfonodo. Na linfadenite crônica recorrente, como no linfonodo mamário (supramamário) drenando úbere bovino com mastite crônica, o linfonodo é firme, e, na superfície de corte, abscessos, fibrose e hiperplasia linfoide folicular são visíveis (consulte a Figura Web 13-5 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Histologicamente, há microabscessos ou abscessos, fibrose, hiperplasia linfoide folicular, plasmocitose nos cordões medulares e histiocitose sinusal.

Linfadenite Supurativa Crônica (Abscessos Encapsulados)

Se uma infecção não for debelada, o resultado pode ser a formação de abscesso. O clássico exemplo de linfadenite supurativa crônica é a linfadenite caseosa, uma doença de ovinos e caprinos causada pela infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis* (Figs. 13-75 e 13-76) (Doenças de Ruminantes). Esse agente também é a causa de linfangite ulcerativa em bovinos e equinos, e de abscessos peitorais em equinos.

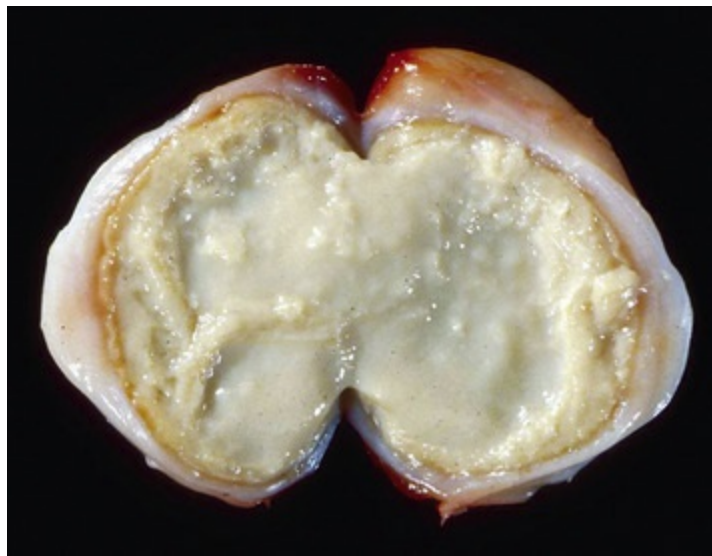



Fig. 13-75 Linfadenite caseosa, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, linfonodo, ovino.
O linfonodo inteiro foi substituído por um abscesso contendo principalmente pus amarelo e semilíquido. Esse é um estágio inicial da linfadenite caseosa antes de o pus tornar-se ressecado e caseoso.

(Cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

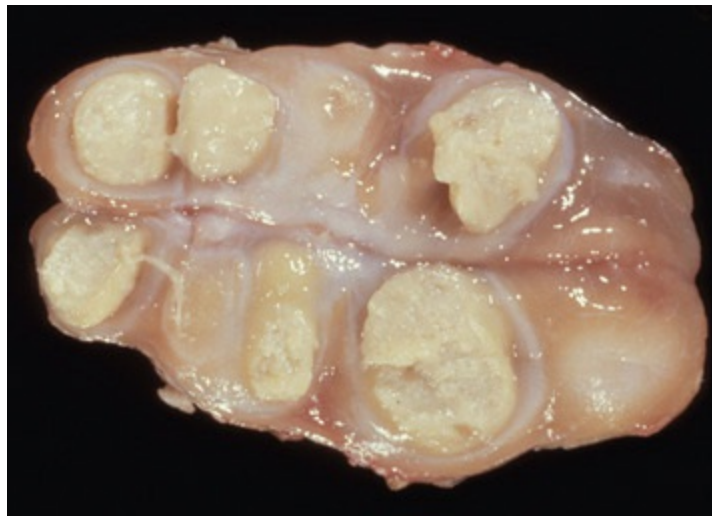



Fig. 13-76 Linfadenite caseosa crônica, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, linfonodo, ovino.
O linfonodo foi seccionado longitudinalmente expondo três abscessos que contêm pus caseoso e amarelo circundados por espessas cápsulas fibrosas.

(Cortesia de Dr. W. Cowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e de Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Linfadenite Granulomatosa

A linfadenite granulomatosa pode ser focal, como na tuberculose, focal a coalescente, como na blastomicose e criptococose, ou difusa, como na histoplasmose. Circovírus suíno tipo 2 induz linfadenite granulomatosa difusa com proliferação de macrófagos

nos folículos linfoides e córtex profundo.

Linfadenite granulomatosa focal

O exemplo clássico da linfadenite granulomatosa focal é a tuberculose causada por *Mycobacterium bovis,* mas os membros mais patogênicos do complexo *Mycobacterium avium* podem causar lesões similares nos bovinos e nos suínos. Inicialmente, as lesões no sistema linfático estão nos linfonodos regionais (p. ex., linfonodos traqueobrônquicos no caso de tuberculose pulmonar); mas, uma vez que a tuberculose esteja disseminada, por exemplo, por tráfego de macrófagos, todos os linfonodos apresentarão lesão. As lesões causadas por *Mycobacterium bovis* nos linfonodos são caracterizadas pela formação de granulomas caseosos. Estes são frequentemente múltiplos (Fig. 13-77), mas podem se tornar coalescentes e ocupar todo o linfonodo. Macroscopicamente, as lesões são pálidas, caseosas e frequentemente mineralizadas nos bovinos. Microscopicamente, os granulomas têm uma área central de necrose caseosa circundada por camadas de macrófagos epitelioides salpicada por linfócitos e células gigantes do tipo Langhans. Perifericamente, há uma camada de linfócitos; em lesões antigas, o granuloma pode ser rodeado por cápsula fibrosa. Os suínos, quando ingerem uma das micobactérias do complexo *Mycobacterium avium*, podem apresentar lesões caseosas confinadas aos linfonodos retrofaríngeos, e essas lesões são autolimitantes. Na doença de Johne em bovinos, os linfonodos mesentéricos que drenam o intestino infectado podem ter granulomas não caseosos (Fig. 13-78). Lesões podem ser vistas no baço e placas de Peyer.

Fig. 13-77 Tuberculose (*Mycobacterium bovis*), linfonodo, bovino.

A arquitetura normal do linfonodo foi completamente obliterada por múltiplos granulomas caseosos, lesão típica de *Mycobacterium bovis*.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

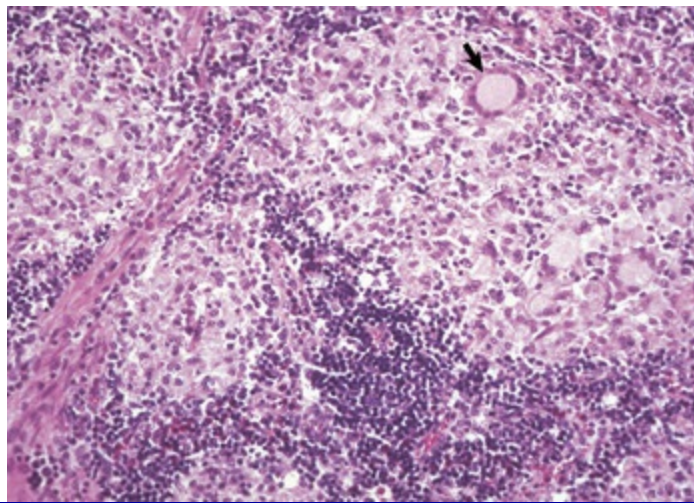



Fig. 13-78 Doença de Johne (*Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis*), linfonodo, bovino. Vários granulomas não caseosos (*áreas pálidas*) substituíram o tecido linfoide normal (*azul*). Observe uma célula gigante do tipo Langhans (*seta*). Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A demodicose crônica é um exemplo incomum de granuloma focal. Um granuloma por corpo estranho se desenvolve ao redor dos ácaros que foram drenados até o linfonodo regional a partir de uma área afetada da pele. Há também hiperplasia folicular acentuada (Fig. 13-45).

Linfadenite granulomatosa difusa

A blastomicose e a criptococose são exemplos de linfadenite granulomatosa focal coalescente. Ambas frequentemente envolvem um linfonodo regional que drena uma área afetada (p. ex., os linfonodos traqueobrônquicos nos casos de infecções pulmonares). Em casos avançados, o linfonodo pode estar aumentado, ter a superfície pálida e sua arquitetura totalmente ou quase completamente obliterada (consulte a Figura Web 13-7 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Em gatos com criptococose, pode haver pouca ou nenhuma resposta inflamatória (consulte a Figura Web 13-8 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult), e o aumento dos linfonodos deve-se, principalmente, à grande massa de micro-organismos *Cryptococcus neoformans*. Para discussões sobre histoplasmose e leishmaniose, consulte a seção Doenças de Cães. Linfadenite granulomatosa difusa caracterizada por proliferação de macrófagos nos folículos linfoides e córtex profundo é vista em circovírus suíno tipo 2 (seção Doenças de Suínos).

Neoplasmas Primários

Linfossarcoma

O linfoma pode ser primário ou metastático e ambos parecem macroscopicamente

similares. Os diferentes tipos de linfomas são discutidos na seção sobre neoplasia hematopoiética. O neoplasma primário mais comum é o linfoma (linfossarcoma). O linfoma pode envolver um amplo espectro de órgãos e tecidos, incluindo órgãos do sistema alimentar (tonsilas, estômago e intestino), fígado, vias respiratórias (laringe e traqueia), coração, rim, nervos, útero, timo, baço, linfonodos e tecido retrobulbar. A incidência real em qualquer órgão depende da espécie afetada e do tipo de linfoma naquela espécie. Consulte os capítulos apropriados para cada órgão para classificação e distribuição das lesões.

Há notável aumento de volume dos linfonodos (Fig. 13-79) e, ao corte, a arquitetura normal (córtex e medular) pode estar obliterada pelas células malignas (Fig. 13-80). A superfície de corte é pálida, frequentemente homogênea e saliente (seção Neoplasmas Hematopoiéticos).

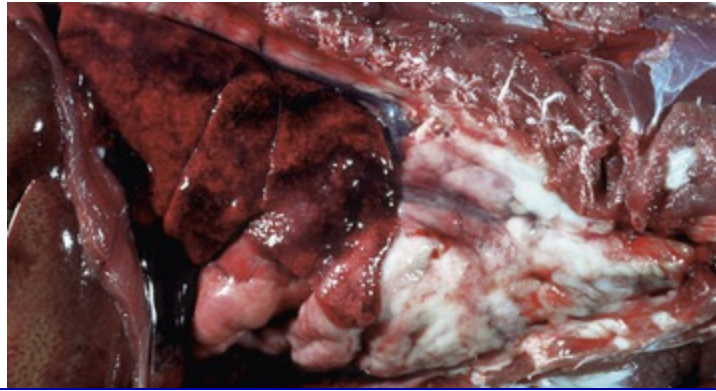



Fig. 13-79 Linfoma (linfossarcoma), linfonodos mediastínicos craniais, gato.

Observam-se os linfonodos mediastínicos craniais aumentados preenchendo a cavidade torácica cranial, e deslocando os pulmões e o coração caudalmente.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

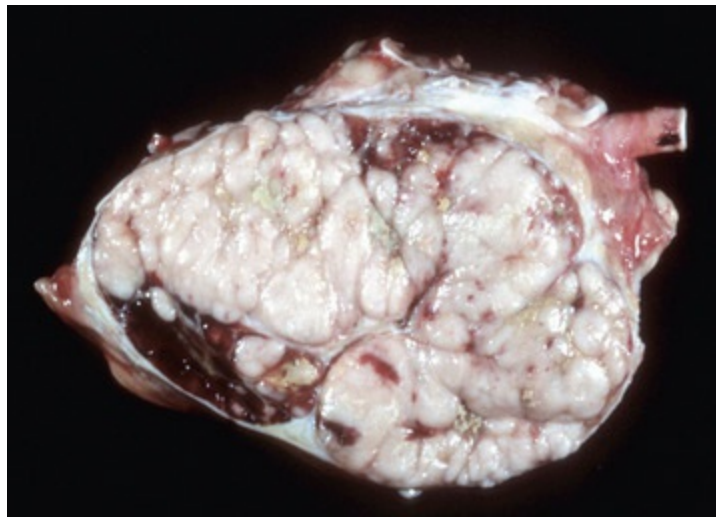



Fig. 13-80 Linfoma (linfossarcoma), linfonodo bovino, corte transversal.

A arquitetura normal do linfonodo foi totalmente obliterada por lóbulos proliferativos de tecido

neoplásico composto de linfócitos malignos.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Neoplasmas Secundários (Metastáticos)

Os carcinomas tipicamente metastatizam para os linfonodos regionais, ao menos inicialmente. A via hematogênica é típica de metástase de sarcomas, mas é frequentemente observada em carcinomas com metástases sistêmicas. Assim, carcinomas metastáticos em linfonodos regionais são uma alteração comum, e esses linfonodos podem, ao menos temporariamente, impedir a disseminação do neoplasma. Uma lista incompleta de tumores metastáticos inclui carcinoma de células escamosas, carcinoma mamário, carcinoma gástrico, carcinoma pulmonar, sarcoma osteogênico, melanoma maligno e tumores malignos de mastócitos.

Caso o tumor tenha induzido uma resposta inflamatória em seu local primário (p. ex., ulceração causada pelo carcinoma de células escamosas ou por carcinoma gástrico perfurante), ocorre linfadenite aguda no linfonodo regional.

Histologicamente, células neoplásicas solitárias ou em aglomerados viajam através dos vasos linfáticos aferentes e se depositam em um seio, usualmente no seio subcapsular. Nesse local, as células proliferam e podem acabar ocupando todo o linfonodo. Os neoplasmas também podem enviar mais células malignas para o próximo linfonodo da cadeia por drenagem linfática.

Pigmentação de linfonodos

Os linfonodos podem ter as seguintes alterações da cor: vermelha (sangue nos seios), preta (carbono, tinta de tatuagem), marrom/amarela (melanina, hematina parasitária, hemossiderina), verde (eosinófilos, algas azuis-esverdeadas) e cores variadas resultantes de corantes injetados e bilirrubina da icterícia. Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Distúrbios variados dos linfonodos

Corpúsculos de Inclusão

Muitos vírus produzem corpúsculos de inclusão, alguns dos quais ocorrem em linfonodos. Esses vírus incluem o EHV-1 em equinos, adenovírus em bovino, citomegalovírus da rinite por corpúsculo de inclusão, circovírus suíno tipo 2 e herpesvírus da pseudorraiva em suínos, parvovírus em cães e vírus da panleucopenia felina em gatos.

Enfisema

O enfisema dos linfonodos é uma consequência do enfisema nos seus campos de drenagem e é mais frequentemente observado em linfonodos traqueobrônquicos de bovinos com enfisema intersticial e nos linfonodos mesentéricos de suínos nos enfisemas intestinais (Cap. 7). A aparência dos linfonodos varia com a extensão do enfisema. Em casos graves, o linfonodo é leve, tumefeito, repleto de bolhas de gás bem delimitadas e a superfície de corte pode estar esponjosa. Histologicamente, os seios estão distendidos por gás e suas paredes são revestidas por macrófagos e células gigantes. Essa alteração tem sido considerada uma reação do tipo corpo estranho às bolhas de gás. Lesões similares são observadas nos vasos linfáticos aferentes.

Nódulos linfoides (MALT)

O MALT está envolvido de vários modos com bactérias e vírus, e isso está resumido na Tabela 13-4. Essas interações incluem ser uma porta de entrada para patógenos como *Salmonella* spp., *Rhodococcus equi* e BVDV; um local de replicação de vírus (p. ex., BVDV); ocasionalmente, um local infectado via hematogênica (vírus da panleucopenia e parvovírus); e um local de lesões macroscópicas ou microscópicas em algumas doenças causadas por vírus. Coronavírus bovino, BVDV, vírus da peste bovina, vírus da FCM, vírus da panleucopenia felina e parvovírus canino causam depleção linfocitária. Bactérias como *Salmonella* spp., *Rhodococcus equi*, *Yersinia pestis*, *Mycobacterium bovis*, *M. avium* ssp. *paratuberculosis* (caprinos) e *Listeria monocytogenes* infectam as placas de Peyer e causam doença.

Doenças de equinos

Imunodeficiência combinada grave (IDCG)

A IDCG em potros da raça árabe é uma doença hereditária, na qual os equinos afetados apresentam ausência de linfócitos T e B, e, portanto, é caracterizada por aplasia ou hipoplasia linfoide acentuada de tecidos linfoides primários e secundários (Fig. 13-81). Refletindo a imunodeficiência, os achados de necropsia são frequentemente broncopneumonia grave, e timo, baço e linfonodos pequenos. O timo pode ser difícil de identificar ou pode consistir em alguns lóbulos isolados em meio à gordura mediastínica e, microscopicamente, é visto como algumas poucas ilhas de células semelhantes a linfócitos e corpúsculos de Hassall. Na macroscopia, o baço é excepcionalmente pequeno, firme e vermelho-pálido, o que ocorre devido à redução acentuada da polpa branca, resultante da ausência de centros germinativos (Fig. 13-81) e das PALS. Microscopicamente, o baço apresenta ausência de folículos linfoides

e PALS, e há pouco ou nenhum plasmócito. Macroscopicamente, linfonodos periféricos e linfonodos internos podem estar diminuídos e ser de difícil identificação devido à ausência de linfócitos. Imunodeficiências congênitas são também discutidas em detalhe no Capítulo 5.

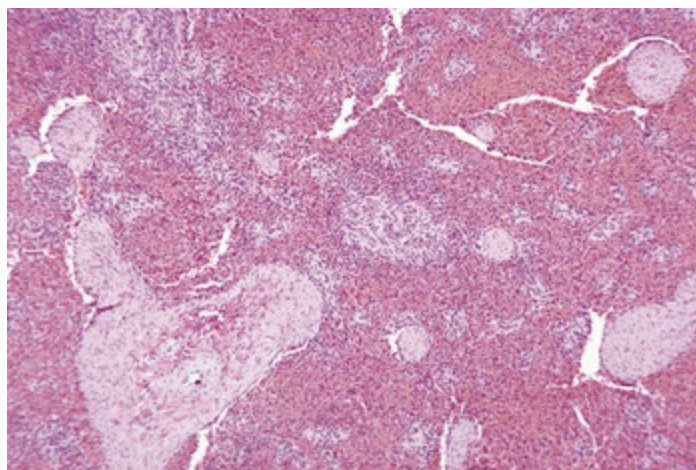



Fig. 13-81 Imunodeficiência combinada grave, baço, potro.

As grandes áreas rosa-pálidas são trabéculas esplênicas. Observe a quase total ausência da polpa branca. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Garrotilho

Streptococcus equi ssp. *equi*, que é o agente etiológico do garrotilho equino, causa lesões típicas de infecção bacteriana aguda. A lesão clássica do garrotilho é uma nasofaringite com linfadenite dos linfonodos regionais, principalmente o mandibular e o retrofaríngeo (Fig. 13-74). Essa linfadenite pode evoluir para a formação de abscessos e, por fim, os abscessos podem romper e liberar pus através de uma fístula até a superfície da pele. Se ocorrer bacteremia, comumente haverá formação de abscessos no fígado, rim, sinóvia, linfonodos mesentéricos e mediastínicos, e, ocasionalmente, no baço. Garrotilho bastardo é o nome dado à forma da doença caracterizada pelos abscessos causados por *Streptococcus equi* ssp. *equi* localizados em qualquer lugar do corpo que não na área faríngea (ver a discussão sobre doenças infecciosas agudas na seção Baços Nodulares com Consistência Firme).

Infecção por *rhodococcus equi*

As lesões intestinais e pulmonares foram descritas nos Capítulos 7 e 9, respectivamente. O *Rhodococcus equi* penetra pela parede intestinal nas placas de Peyer, causando inflamação granulomatosa, abscesso e necrose, o que resulta em ulceração. Os organismos são drenados para os linfonodos regionais (mesentérico,

colônico e cecal), causando linfadenite granulomatosa com granulomas e abscessos. Lesões da mucosa intestinal são múltiplas e sobre o GALT. O tecido linfático difuso na lâmina própria tem número aumentado de macrófagos e células gigantes, muitos dos quais contêm bactérias Gram-positivas fagocitadas.

Linfoma equino

O linfoma equino é dividido em três tipos anatômicos com base na localização da maioria das lesões. Esses tipos são *alimentar*, que afeta o intestino delgado cranial (superior) e seus linfonodos regionais: abdominal, com apresentação disseminada que inclui linfonodos, intestino grosso e seus linfonodos regionais, baço, fígado, peritônio e, de forma segmentar, no intestino delgado; *multicêntrico*, que pode ocorrer como massa mediastínica que pode se estender para o coração, pulmões, linfonodos periféricos e cavidade abdominal; e *cutâneo* (Cap. 17).

Distúrbios de ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

Doença de Johne

Como as lesões da doença de Johne foram descritas em detalhes no Capítulo 7, apenas aquelas que afetam o sistema linfático são mencionadas aqui. A doença de Johne em bovinos é caracterizada por enterite granulomatosa não caseosa (ao contrário de ovinos e caprinos), difusa e crônica, afetando a submucosa e a mucosa do íleo, ceco e cólon. Secundário a isso, existe um tipo similar de linfadenite granulomatosa no linfonodo regional (consulte a Figura Web 13-7 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Ao contrário da doença de Johne em bovinos, que tem uma inflamação granulomatosa não caseosa (lepromatosa) difusa no intestino e linfonodo, ovinos e caprinos têm granulomas caseosos que podem mineralizar. Além disso, os granulomas estão espalhados em outros linfonodos e em órgãos como fígado, pulmão e baço ou por todo o corpo.

Carbúnculo hemático

O carbúnculo hemático é causado pelo *Bacillus anthracis* e é principalmente uma doença de ruminantes, especialmente bovinos e ovinos. Essa doença é discutida na seção Esplenomegalia Difusa com Consistência Sangrenta neste capítulo e também no Capítulo 4.

Diarreia viral bovina

A linfocitólise e a necrose dos centros germinativos são observadas nos folículos dos

linfonodos mesentéricos e do GALT. As lesões macroscópicas são excepcionalmente marcantes nas placas de Peyer, onde uma pseudomembrana fibrinonecrótica cobre o GALT e delineia as placas de Peyer (Caps. 4 e 7).

Linfoma bovino

As duas formas de linfoma bovino são um tipo associado ao BLV e um tipo esporádico que não está associado ao BLV (seção Medula Óssea), e a distribuição das lesões varia de acordo com os dois tipos. No tipo associado ao BLV, os linfomas estão localizados nos linfonodos superficiais, pélvicos e abdominais (Fig. 13-80), e na parede abdominal, extradural no canal vertebral, no rim, coração (átrio direito), espaço retrobulbar, útero, fígado e baço (esplenomegalia). O linfoma não associado ao BLV, denominado *forma esporádica,* é subdividido em formas tímica, cutânea e multicêntrica de bezerros. A forma multicêntrica de bezerros afeta bovinos do nascimento aos 6 meses de idade e é rapidamente progressiva, com infiltrações de linfócitos neoplásicos macroscopicamente visíveis em todos os linfonodos, fígado, baço, rim e medula óssea. O linfoma tímico dos bovinos ocorre mais frequentemente em bovinos de corte de 6-24 meses de idade e é caracterizado por marcante aumento do timo. A causa é desconhecida e a ocorrência de leucemia concomitante não é comum. Microscopicamente, os linfomas são caracterizados por predominância de linfócitos neoplásicos homogêneos em tamanho, forma, morfologia nuclear e relação núcleo-citoplasma. O linfoma multicêntrico caracteriza-se por aumento generalizado dos linfonodos e por afetar também o baço, os rins (nefromegalia difusa) e, ocasionalmente, o músculo esquelético (seção Medula Óssea).

Abscessos esplênicos

Abscessos esplênicos podem resultar da penetração direta de um corpo estranho a partir do retículo (seções Baço e Portas de Entrada).

Linfadenite caseosa

A linfadenite caseosa, uma linfadenite supurativa crônica, é uma doença de ovinos e caprinos causada por *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Em ovinos, a bactéria penetra a pele através de feridas, como cortes na tosquia, e depois drena para o linfonodo regional. Esse linfonodo é o cervical superficial (pré-escapular) ou o subilíaco (pré-femoral), pois os cortes estão frequentemente nas pernas, e estas são as portas de entrada para o *C. pseudotuberculosis*. Uma linfadenite supurativa se desenvolve. Inicialmente, há múltiplos microabscessos com numerosos eosinófilos nos seios. Esses microabscessos coalescem, e se tornam caseosos e encapsulados por tecido fibroso. Entretanto, os abscessos continuam a aumentar, um processo que

resulta em laminações concêntricas características, que podem ser observadas na superfície de corte de um abscesso antigo. Macroscopicamente, o pus no abscesso é inicialmente esverdeado (por causa dos eosinófilos) e semilíquido (Fig. 13-75), mas torna-se caseoso com o tempo (Fig. 13-76), perde a coloração verde e fica espesso. Os abscessos antigos podem chegar a 4-5 cm. Abscessos similares podem ser encontrados nos pulmões, especialmente em ovinos idosos. Os abscessos em caprinos são mais numerosos e frequentemente envolvem os linfonodos da cabeça e do pescoço.

Distúrbios de suínos

Síndrome do definhamento multissistêmico pós-desmame

A síndrome multissistêmica de definhamento pós-desmame (PMWS), ou infecção pelo circovírus suíno tipo 2, também é discutida nos Capítulos 4 e 9. Os principais achados de necropsia são condição corporal deficiente, linfadenopatia generalizada e pneumonia intersticial. No sistema linfático, a doença é caracterizada por depleção dos linfócitos B e T, e pela resposta granulomatosa. A depleção linfocitária afeta todos os tecidos linfáticos — baço, linfonodo, MALT (tonsilas e placas de Peyer) e timo. Microscopicamente, no linfonodo, as lesões características são linfadenite granulomatosa com depleção de linfócitos. O aumento no número de macrófagos ocorre principalmente nos folículos, mas também, em menor grau, difusamente por todo o córtex profundo. As lesões microscópicas nos folículos incluem depleção de linfócitos, necrose dos centros germinativos e proliferação de macrófagos com formação de células sinciciais. Muitos dos macrófagos contêm corpúsculos de inclusão — intracitoplasmáticos, basofílicos, redondos e, muitas vezes, múltiplos. Lesões semelhantes são vistas nas placas de Peyer. No baço, a depleção de linfócitos T afeta a PALS e, no timo, há infiltração difusa de macrófagos.

Síndrome respiratória e reprodutiva suína

A síndrome respiratória e reprodutiva suína (PRRS) é causada por um vírus transmitido pelo contato com fluidos orgânicos — saliva, muco, soro, urina e secreções mamárias — e pelo contato com sêmen durante o coito. O vírus infecta macrófagos no local de contato. Macrófagos infectados migram para tecidos linfoides (nasais ou tonsilares em infecções orais), infectam e se replicam em células semelhantes nesses tecidos, e daí se disseminam em macrófagos por todo o corpo. O resultado é uma redução na capacidade fagocitária e funcional de macrófagos do sistema monocítico-macrofágico e, como consequência, redução na resistência a bactérias e vírus patogênicos comuns de suínos. As lesões principais são pneumonia intersticial, linfadenopatia generalizada e infiltração linfocítica em ampla variedade

de órgãos. Lesões macroscópicas são mais prováveis nos linfonodos traqueobrônquicos e mediastínicos, que podem estar aumentados, pálidos e firmes. Microscopicamente, as lesões nos linfonodos, tonsilas e baço consistem em hiperplasia folicular e cortical profunda (linfócitos T), apoptose de células nos centros germinativos foliculares e, às vezes, macrófagos multinucleados.

Abscessos submandibulares em suínos

No abscesso da região submandibular, o *Streptococcus porcinus* coloniza a cavidade oral, o que resulta em infecção das tonsilas e dos linfonodos regionais. Os linfonodos mandibulares são os mais frequentemente afetados, mas os linfonodos retrofaríngeos e parotídeos podem estar envolvidos (Fig. 13-82). Abscessos múltiplos de 1-10 cm de diâmetro podem estar presentes nos linfonodos.

Fig. 13-82 Abscesso submandibular, suíno.

O aumento de volume submandibular é causado pelo aumento de volume acentuado dos linfonodos mandibulares decorrente de linfadenite supurativa causada por *Streptococcus porcinus*.

(Cortesia de Dr. J.M. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Linfoma

O linfoma é um tumor frequente em porcos. Existem duas formas: multicêntrico em linfonodos (mais comum nos linfonodos viscerais), e no baço, no fígado, no rim e na medula óssea; e a forma mediastínica, que tende a afetar suínos com menos de 1 ano de idade.

Distúrbios de cães

Imunodeficiência combinada grave ligada ao X

Imunodeficiência combinada grave ligada ao X (IDCGX) foi relatada em cães da raça Basset, Jack Russell terrier e Welsh corgi. O timo desses cães é pequeno e frequentemente apresenta-se encoberto pela gordura mediastínica. As tonsilas, os linfonodos e as placas de Peyer não podem ser identificados durante a necropsia. Microscopicamente, o tecido tímico consiste em pequenos lóbulos displásicos com número variável de corpúsculos de Hassall. Imunodeficiências congênitas também são discutidas em detalhes no Capítulo 5.

Hematomas tímicos

A hemorragia e os hematomas tímicos têm sido relatados em cães, especialmente em cães jovens. Muitos desses cães morrem inesperadamente de choque hipovolêmico como resultado de hemorragia tímica e mediastínica massiva. Uma variedade de causas tem sido implicada. Elas incluem ruptura de aneurismas dissecantes de aorta, traumas decorrentes de acidentes automobilísticos ou tração excessiva na coleira e ingestão de rodenticidas anticoagulantes (warfarina, dicumarol, difacinona e brodifacoum). No último tipo, a hemorragia causa expansão dos lóbulos tímicos e do septo interlobular, e parece originar-se na medular.

Vólvulo gastroesplênico

Ver a seção Esplenomegalia Difusa com Consistência Sangrenta.

Metaplasia mieloide esplênica

A metaplasia mieloide esplênica com histiocitose e hiperesplenismo no cão é caracterizada por esplenomegalia difusa acentuada e persistente, e a cápsula esplênica pode ser lisa ou ter nódulos múltiplos e confluentes. Há, frequentemente, trombose vascular aleatória, produzindo infartos esplênicos macroscopicamente visíveis. Microscopicamente, há metaplasia mieloide salpicada por focos de macrófagos proeminentes (PAMS). Essa proliferação substitui a polpa vermelha e é responsável pelo aumento de volume do baço. Essa doença pode ser benigna, não envolvendo outros órgãos; e nesses casos, a esplenectomia é geralmente curativa. Entretanto, a metaplasia mieloide pode ser sistêmica e envolver o fígado, o que é indicativo de prognóstico desfavorável.

Hematomas, hemangiomas, hemangiossarcomas esplênicos e infartos esplênicos agudos

Para mais discussão sobre hematomas esplênicos induzidos por hiperplasia nodular esplênica, hematomas esplênicos induzidos por neoplasmas vasculares esplênicos, hemangiomas, hemangiossarcomas e infartos esplênicos agudos, ver a seção Baços

Nodulares com Consistência Sangrenta.

Hiperplasia nodular esplênica

A hiperplasia nodular esplênica é mais comumente observada no baço de cães idosos e é quase sempre um achado incidental. Essa lesão também é denominada *hiperplasia nodular esplênica canina* ou *esplenoma*. Os nódulos são formados por linfócitos hiperplásicos ou acúmulos de uma mistura de linfócitos com células eritroides, mieloides e megacariócitos (HEM). Os nódulos são firmes e podem ser solitários e bem demarcados ou múltiplos e coalescentes, salientes na superfície capsular, mas cobertos por ela. A superfície capsular e a superfície de corte frequentemente têm um padrão variegado de branco e vermelho em razão da mistura de eritrócitos e leucócitos. Os nódulos são geralmente hemisféricos e têm até 2 cm ou mais de diâmetro (Fig. 13-63); ao corte, possuem áreas vermelhas intercaladas com áreas brancas (consulte a Figura Web 13-5 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Esses nódulos não têm significado clínico, a menos que interfiram na drenagem do sangue pelo seio marginal adjacente e causem grande hematoma, que pode romper, levando a hemoperitônio. A ruptura é geralmente causada por trauma ou até mesmo em função de um salto mal calculado de uma poltrona. Essas massas devem ser distinguidas de outros tipos de nódulos no baço, incluindo hematoma, nódulos fibro-histiocíticos, hemangioma, hemangiossarcoma e outros neoplasmas primários ou metastáticos.

Nódulos fibro-histiocíticos

Os nódulos fibro-histiocíticos são massas esplênicas que ocorrem em cães; esses nódulos são tipicamente solitários e esféricos. Eles são compostos por uma população mista de células fusiformes histiocitoides, células hematopoiéticas, plasmócitos e linfócitos. Tais nódulos provavelmente representam um *continuum* entre hiperplasia nodular esplênica e histiocitoma fibroso maligno. Uma proporção maior de células linfoides a fibro-histiocíticas está associada a melhor sobrevida em longo prazo. Aumento nas figuras mitóticas e na população fibro-histiocítica está associado a metástases e mortalidade, e isso provavelmente representa uma transformação em um histiocitoma fibroso maligno.

Histiocitoma fibroso maligno

Os histiocitomas fibrosos malignos em baços de cães são considerados um *continuum* de proliferações de fibroblastos e histiócitos (nódulos fibro-histiocíticos) geralmente encontrados na malha reticular esplênica da polpa vermelha (Baços Nodulares com Consistência Firme).

Baços acessórios

Os baços acessórios podem ser adquiridos após ruptura traumática do baço em cães (Fig. 13-70). Fragmentos de baço podem ser implantados em superfícies peritoneais ou incluídos no pâncreas, onde se tornam vascularizados e funcionais. Os fragmentos implantados macroscópica e histologicamente assemelham-se ao tecido esplênico normal. Esses fragmentos apresentam áreas de polpa branca e vermelha, e espessa cápsula fibromuscular. Tais características são importantes na diferenciação entre baços acessórios e fragmentos implantados de hemangiossarcoma no peritônio (metástase), que têm uma cobertura serosa fina e brilhante, e prognóstico ruim. Acredita-se que a hiperplasia nodular esplênica, por ser mais friável do que o restante do baço, seja mais propensa à ruptura e, portanto, fonte de baço acessório.

Placas siderocalcíficas e ruptura esplênica

Ver a discussão em distúrbios variados na seção Baço.

Histoplasmose

A histoplasmose causada por *Histoplasma capsulatum* é uma doença difusa do sistema monocítico-macrofágico e leva à proliferação acentuada dos macrófagos em vários tecidos, incluindo baço, linfonodos, fígado, pulmão e intestinos. O fungo dimórfico *H. capsulatum* cresce como mofo no solo e como levedura no tecido animal. O fungo está distribuído ao redor do mundo, nos principais vales de rios e em climas temperados e tropicais. O *H. capsulatum* cresce especialmente bem em solos ricos em fezes de aves. A maior incidência da doença é em cães; em gatos, a incidência é menor.

Na maioria dos animais, o micro-organismo é inalado e resulta em infecções pulmonares leves e autolimitantes, mas causa aumento de linfonodos traqueobrônquicos. Cães e gatos são, geralmente, assintomáticos. Devido ao fato de o fungo ser confinado a monócitos e macrófagos, sua disseminação além do trato respiratório dá-se por vias hematogênica e linfática através de células infectadas. A histoplasmose disseminada em cães e gatos resulta em doenças de longa duração do trato GI ou hepática.

A histoplasmose disseminada é caracterizada por neutrofilia e monocitose em alguns animais. Anemia não regenerativa é comum em razão da inflamação crônica. As alterações inespecíficas decorrentes do dano hepático incluem elevação na atividade sérica da fosfatase alcalina e hiperbilirrubinemia. A proteína total do soro sanguíneo pode apresentar valor baixo, normal ou elevado, dependendo de fatores como intensidade e duração da diarreia e emaciação.

A citologia é útil para o diagnóstico da histoplasmose. Os procedimentos menos

invasivos incluem o exame dos fluidos corpóreos, preparações de lavados traqueais e aspirados de medula óssea e linfonodos. Os micro-organismos são frequentemente visíveis em macrófagos (consulte a Figura Web 13-9 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Os cães que morrem dessa doença apresentam-se emaciados. A parede do intestino grosso está espessada e com a mucosa corrugada pela infiltração da submucosa e da lâmina própria por macrófagos, linfócitos e plasmócitos. Os linfonodos estão uniformemente aumentados de volume (Fig. 13-83) e a arquitetura normal pode ser obscurecida (Fig. 13-84). Em contraste com os linfomas, os linfonodos são firmes quando cortados.

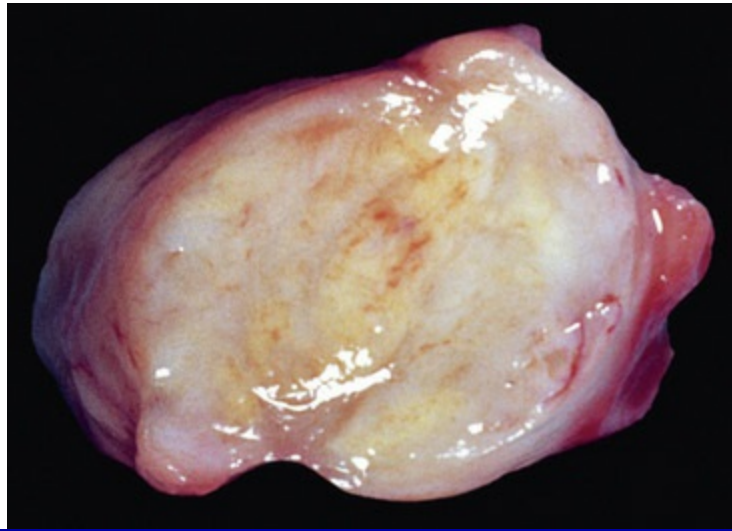



Fig. 13-83 Linfonodo mesentérico, linfadenite granulomatosa difusa, histoplasmose, cão.
Observe que esse linfonodo é firme e tumefeito com cápsula tensa. A superfície de corte é branco-acinzentada e protrai devido à inflamação granulomatosa (Fig. 13-84).

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

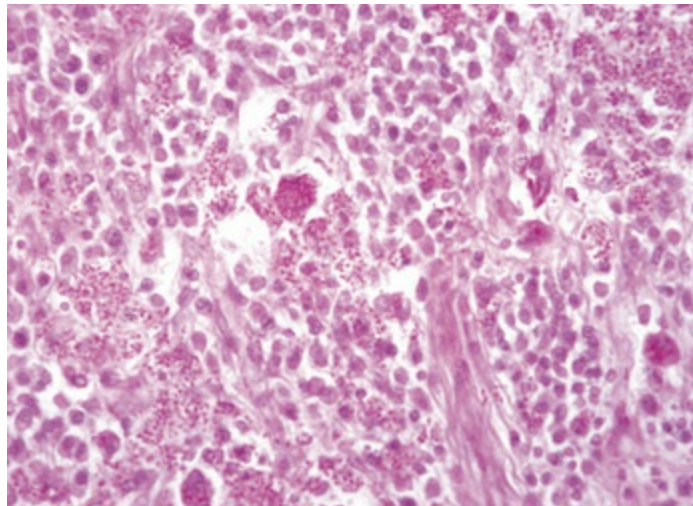



Fig. 13-84 Histoplasmose, linfonodo, cão.
Linfadenite granulomatosa difusa. A maior parte do campo é ocupada por macrófagos, muitos dos

quais com *Histoplasma capsulatum* fagocitado. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Histologicamente, granulomas coalescentes substituem o tecido linfoide cortical normal. Típicas leveduras, que são pontos basofílicos de 2-4 mm de largura rodeados por halo claro, estão presentes em número variado nos macrófagos epitelioides (Fig. 13-84). O baço e o fígado estão aumentados de volume e firmes, e o fígado é difusamente cinza. Podem ser realizadas impressões para exame citológico nos órgãos afetados.

Leishmaniose

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 13-10, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Cinomose

O vírus da cinomose infecta preferencialmente linfócitos, células epiteliais e nervosas (Cap. 14). O vírus dissemina-se por aerossóis de secreções, e é fagocitado e transportado por macrófagos para o tecido linfoide adjacente — tonsilas e linfonodos traqueobrônquicos — e dissemina-se para o baço, a medula óssea e os linfonodos mais distantes, onde causa necrose linfoide. Os córtices dos linfonodos dos cães infectados estão exauridos de linfócitos 6-9 dias após a exposição. Além disso, há linfopenia acentuada, que resulta da depressão da linfopoiese na medula óssea.

Parvovirose canina

O parvovírus é citolítico para células em divisão, como na medula óssea, fígado, rim, coração (miócitos), epitélio intestinal e pulmão em cães recém-nascidos. As lesões mais marcantes estão nas células em divisão das criptas do intestino delgado. Os linfonodos regiões drenam sangue oriundo dessas lesões intestinais. Devido à falta de fornecimento de linfócitos da medula óssea, há depleção linfoide seguida por atrofia no timo, e depleção de linfócitos nas áreas de linfócitos B e T nos linfonodos e MALT. Também nos linfonodos e MALT os linfócitos foliculares são perdidos por linfocitólise.

Linfomas

Os linfomas são tumores comuns em cães, e há cinco tipos anatômicos: *multicêntrico*, com aumento generalizado dos linfonodos e, frequentemente, com comprometimento esplênico e hepático; *alimentar* (Fig. 13-85); *tímico* (Fig. 13-49); *cutâneo*; e *epidural*

(Fig. 13-86). A aparência histológica dos tipos celulares é discutida na seção Medula Óssea.

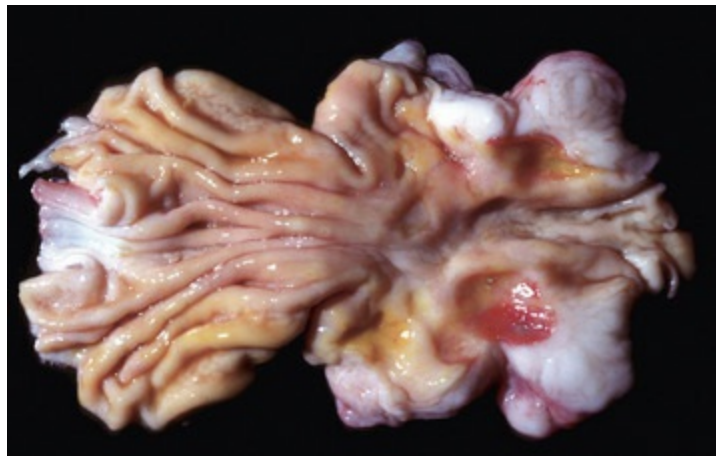



Fig. 13-85 Linfoma alimentar (linfossarcoma), estômago, gato.

Observe o espessamento do estômago ocasionado pela infiltração por células neoplásicas. Embora incomum, o epitélio da camada mucosa está focalmente ulcerado.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

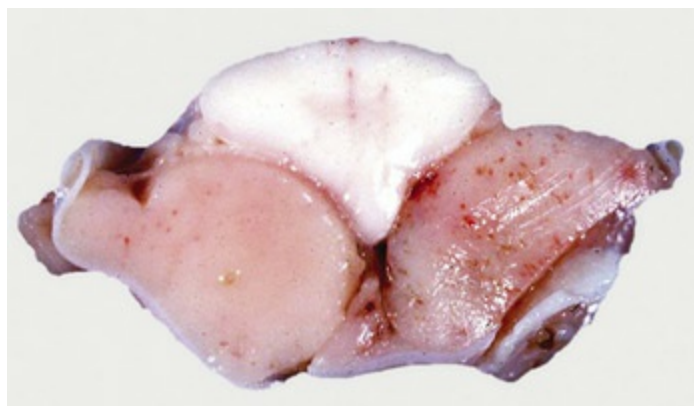



Fig. 13-86 Linfoma (linfossarcoma), canal vertebral, espaço epidural, bovino.

As massas de consistência macia e coloração rósea, localizadas bilateral e ventralmente, comprimem a medula espinhal. Além dos linfonodos, o linfoma em bovinos muitas vezes acomete outros locais, como abomaso, canal vertebral, rim, coração, espaço retro-orbital e útero.

(Cortesia de Dr. J.M. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Timomas

Os timomas são neoplasmas geralmente benignos que ocupam o mediastino cranial e ocorrem frequentemente em animais mais idosos. Eles são significativamente menos comuns que os linfomas tímicos e distinguíveis somente ao microscópio pela presença de células epiteliais neoplásicas. Quantidades variáveis de linfócitos estão presentes no timomas, mas não são neoplásicos; esses linfócitos não neoplásicos muitas vezes superam em quantidade as células epiteliais neoplásicas. Os timomas têm sido

associados com miastenia grave (que pode ser acompanhada por megaesôfago) e polimiosite (imunomediada) em cães. Condição rara, a hiperplasia tímica, que resulta da formação de folículos de linfócito B dentro do timo, tem sido relatada em associação com miastenia grave em cães e gatos.

Distúrbios de gatos

Panleucopenia felina

O parvovírus causa linfocitólise em linfócitos em proliferação, incluindo os da medula óssea. Como o timo depende apenas de medula óssea para o fornecimento de linfócitos, o resultado é atrofia tímica e colapso do córtex. Da mesma forma, em todos os órgãos linfáticos secundários, como baço, linfonodos e MALT (placas de Peyer), linfócitos B (folículos) e linfócitos T (córtex interno) se tornam hipocelulares. Além disso, linfócitos foliculares são destruídos por linfocitólise e, microscopicamente, permanecem apenas o estroma pálido e as células-tronco.

Neoplasmas primários e secundários

Linfossarcoma

Em gatos, o linfoma é uma das manifestações da infecção por FeLV. A distribuição das lesões varia de maneira ampla, mas são semelhantes às do linfoma canino–mediastínico (tímico) (Fig. 13-49), multicêntrico e alimentar (Figs. 7-79, 7-179 e 13-85). O timo é um importante local de linfoma em gatos. Os tumores são grandes massas mediastínicas brancas ou cinza que resultam em deslocamento das estruturas adjacentes e em acúmulo de fluido pleural. Em gatos, o fluido é frequentemente quiloso (ver a discussão sobre linfonodos na seção Distúrbios de Animais Domésticos).

Em gatos, os neoplasmas mais comuns (primário e secundário) que formam nódulos no baço são, em ordem decrescente de frequência: tumores de mastócitos, linfoma (linfossarcoma), neoplasmas mieloides e hemangiossarcoma. Hiperplasia nodular esplênica e hematomas são menos frequentes do que em cães.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

[*] * Dr. G.P. Searcy, Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan, contribuiu para este capítulo na terceira edição.

[†] Contribuinte da seção sobre medula óssea e células sanguíneas.

[‡] Contribuinte da seção sobre o sistema linfático.

Capítulo 14

Sistema Nervoso*

James F. Zachary

Sistema nervoso central (SNC)

Estrutura e funÇão

O sistema nervoso central (SNC) é formado por neurônios, guia, epêndima, células endoteliais e pericitos dos vasos sanguíneos, além das meninges (Fig. 14-1, Quadro 14-1). Os neurônios variam em tamanho, forma e função, e seus corpos celulares são organizados em grupos funcionais, como núcleo, colunas cinzentas e lâmina cerebral. Os processos neuronais chamados axônios e dendritos atravessam o cérebro e a medula espinhal, apresentando-se os primeiros frequentemente no formato de feixes organizados (tratos, fascículos) e realizando sinapses com corpos celulares, dendritos e axônios de outros neurônios funcionalmente relacionados. Estima-se que existam cerca de 1×10^{11} neurônios no cérebro humano. Cada neurônio faz aproximadamente 10.000 sinapses com outros neurônios; portanto, há cerca de 1×10^{15} sinapses no cérebro humano.

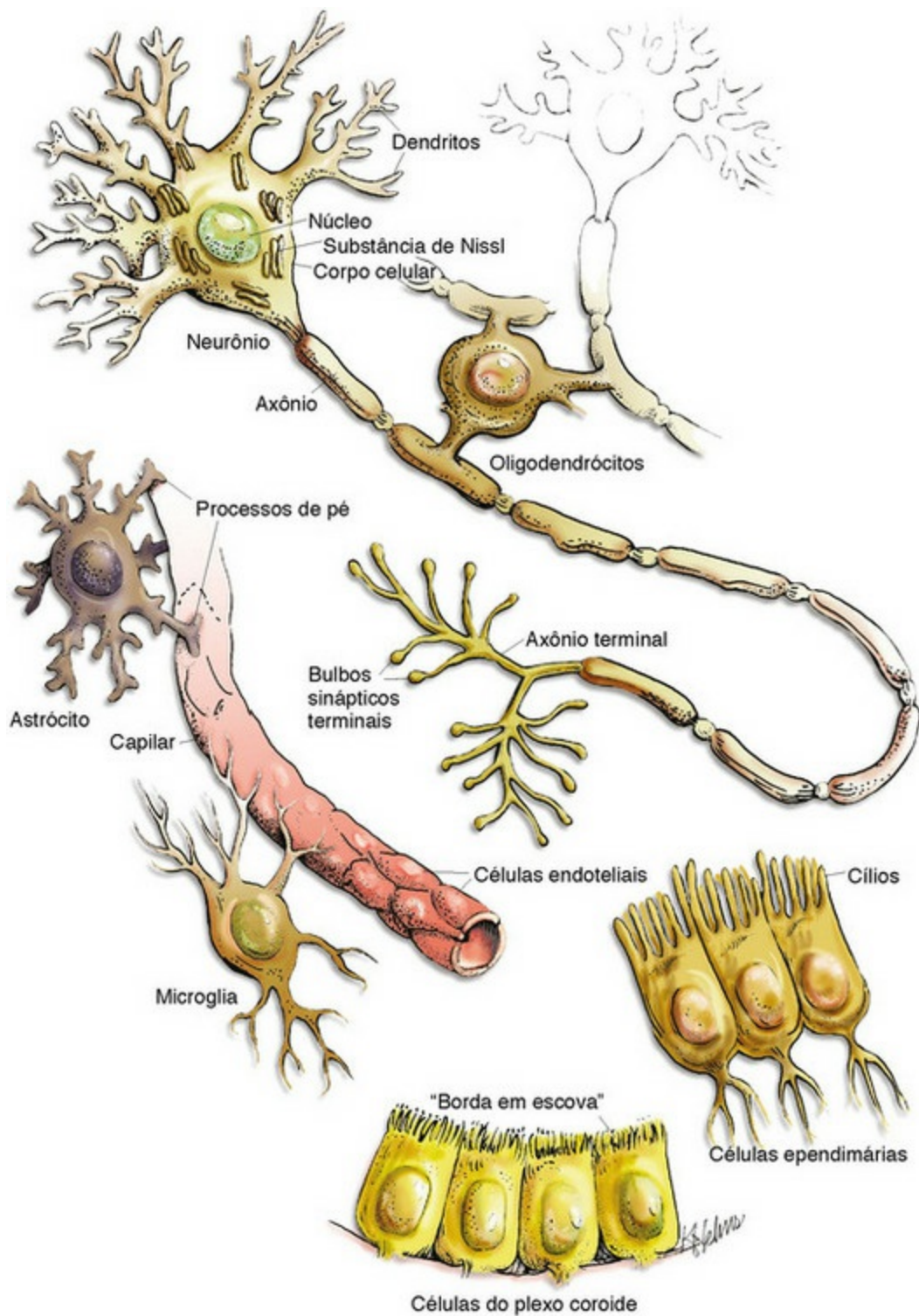



Fig. 14-1 Os tipos de células encontrados no sistema nervoso central são neurônios, astrócitos, oligodendrócitos, microglia, células ependimárias, células epiteliais do plexo coroide e células endoteliais vasculares.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University de Illinois.)

Quadro 14-1 Células do SNC e Suas Principais Funções

Neurônios

Transmissão de impulsos elétricos e químicos

Interpretação espacial e temporal dos impulsos
Regulação estimulante e inibitória dos impulsos

Astroglia (protoplasmática [tipo I] e fibrosa [tipo II])

Regulação das concentrações de neurotransmissor extracelular e fluido/desequilíbrio eletrolítico

Reparação de danos pela proliferação de processos celulares astrocíticos
Apoio e agrupamento de axônios funcionalmente relacionados por meio do SNC
Participação em sistemas de barreira
Glia limitans (limitante)
Barreira hematoencefálica

Oligodendroglia

Mielinização dos axônios dentro do SNC

Homeostase do corpo neuronal de células proposto dentro do SNC

Epêndima

Movimentação do fluido cerebrospinal (FCE) através do sistema ventricular

Células epiteliais do plexo coroide

Secreção de FCE

Função de barreira (barreira sangue – FCE)

Microglia

Imunovigilância, imunorregulação, fagocitose,

Sistema monócito-macrófago

Meninges

Barreira aracnoide-FCE

Amortecimento subaracnoide-FCE de traumatismo craniano

Endotélio

Função de barreira (barreira hematoencefálica)

Sistemas seletivos de transporte de molécula

Exatamente quais células são classificadas como gliais tem variado ao longo das

últimas décadas. Originalmente, os histologistas incluíram os astrócitos (astroglia), os oligodendrócitos (oligodendroglia), as células ependimárias (ependimócitos) e a microglia como células gliais; entretanto, eles frequentemente reconhecem os astrócitos, os oligodendrócitos e a microglia como células gliais. Alguns esquemas de classificação listam os astrócitos e os oligodendrócitos como macroglia. Os astrócitos, os oligodendrócitos e as células ependimárias são derivados do neuroectoderma; enquanto a microglia, parte do sistema monócito-macrófago, é derivada do mesoderma (medula óssea). No SNC de mamíferos, a glia excede os neurônios em 10 para 1. As células ependimárias formam uma linha no sistema ventricular, enquanto as células epiteliais do plexo coroide formam a cobertura externa do plexo coroide.

O SNC é organizado para formar duas partes básicas: as substâncias cinzenta e branca (Figs. 14-2 e 14-3). No SNC, a substância cinzenta é encontrada no córtex cerebral, no córtex e no núcleo cerebelares, em volta da base dos hemisférios cerebrais (núcleo basal [frequentemente chamado de *gânglio basal*]: núcleo caudado, núcleo lentiforme [putâmen, globo pálido], núcleo amigdaloide, claustro), e em todo o tronco encefálico, muitas vezes em núcleos. A substância cinzenta é caracterizada por numerosos corpos celulares neuronais mais uma rede de axônios mielinizados misturados com dendritos, suas junções sinápticas, e processos dos oligodendrócitos, astrócitos e microglia. Essa rede de processos e sinapses na substância cinzenta é referida como *neurópilo*. A substância branca consiste em axônios bem mielinizados que nascem dos corpos celulares neuronais na substância cinzenta e terminam distalmente nas sinapses ou nas junções neuromusculares, mais os oligodendrócitos, os astrócitos e a microglia. Nos hemisférios cerebrais, a substância branca está localizada centralmente; enquanto que, no tronco encefálico, a substância branca é misturada com a substância cinzenta (núcleo). Na medula espinhal, a substância branca está localizada perifericamente ao redor da substância cinzenta.

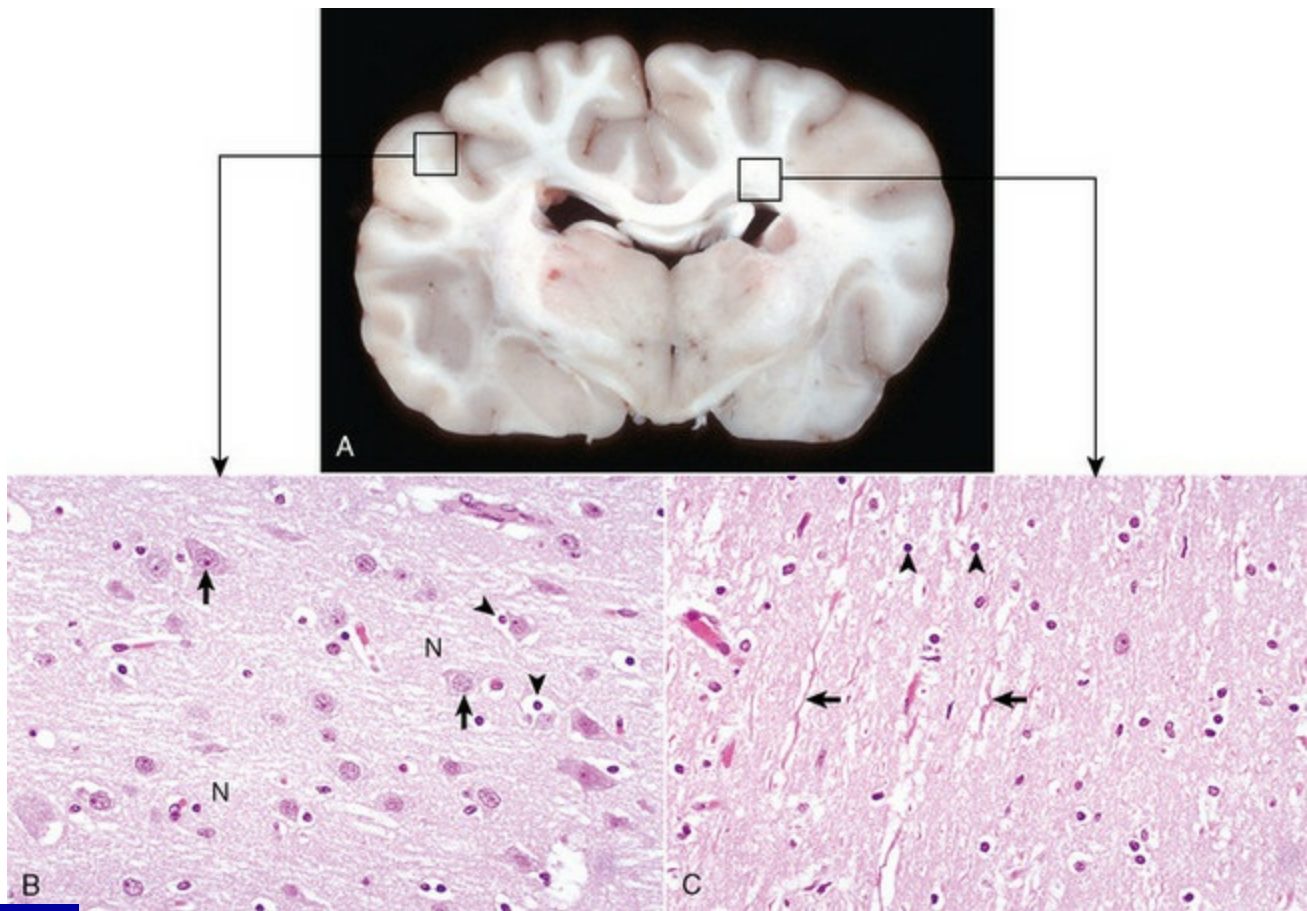



Fig. 14-2 Organização do cérebro, substância cinzenta e substância branca.

A, Seção transversa ao nível do tálamo, cão. A substância cinzenta (*áreas mais escuras*) do córtex cerebral se posiciona abaixo das leptomeninges da superfície externa do cérebro, enquanto que no tálamo existe uma tendência a uma mistura das substâncias cinzenta e branca. As principais áreas da substância branca *(áreas claras)* incluem a corona radiata, o centro semioval, o corpo caloso do cérebro, a cápsula interna e os tratos ópticos na borda das superfícies lateral e ventral do tálamo, respectivamente. **B,** A substância cinzenta consiste primariamente em corpos celulares dos neurônios *(setas)* e em uma rede de delgados axônios mielinizados, dendritos e processos celulares gliais. Essa rede é referida como neurópilo *(N)*. Outros componentes incluem os oligodendrócitos (células-satélite perineurais) *(pontas de seta)*, astrócitos protoplásticos e microglia. Coloração H&E. **C,** A substância branca consiste primariamente em axônios bem mielinizados *(setas)* mais oligodendrócitos *(pontas de seta)* e astrócitos fibrosos. Os espaços claros que contornam os grandes axônios são artefatos formados quando os componentes lipídicos da lamela de mielina são dissolvidos por solventes na preparação dos cortes embebidos por parafina. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

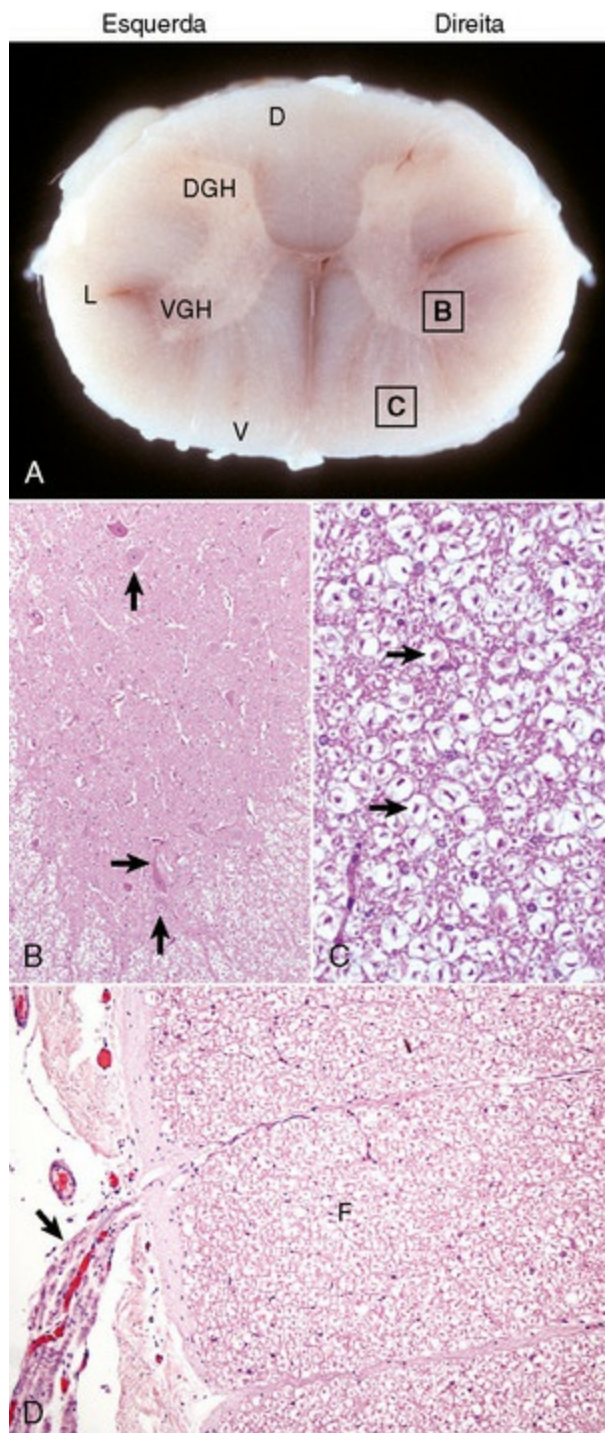



Fig. 14-3 Organização da medula espinhal, substância cinzenta e substância branca.

A, A substância branca na medula espinhal é localizada perifericamente e é dividida em funículos dorsal, lateral e ventral. Como uma regra geral, o funículo dorsal *(D)* consiste em axônios sensoriais ascendentes, o funículo lateral *(L)* tem mistura de axônios sensoriais e motores, e o funículo ventral consiste em axônios motores descendentes *(V)*. *DGH,* corno cinzento dorsal; *VGH,* corno cinzento ventral. Histologicamente, o lado direito é uma imagem espelhada do lado esquerdo. As áreas rotuladas *B* e *C* e as contidas dentro das caixas correspondem às áreas ilustradas em **B** e **C. B,** Seção transversa da medula espinhal, corno cinzento ventral, cavalo. Os corpúsculos celulares dos grandes neurônios motores *(seta)* são aqueles dos neurônios motores inferiores e seus axônios se estendem dos nervos periféricos às junções neuromusculares que inervam os músculos esqueléticos. Coloração H&E. **C,** Seção transversa da medula espinhal, funículo ventral, cavalo. Por causa da maioria das trajetórias dos axônios ser para cima e para baixo do comprimento da medula espinhal, em uma seção transversa, os axônios *(setas)* são cortados na seção transversal. Eles são envolvidos por bainhas de

mielina cujos componentes lipídicos são dissolvidos para fora durante a preparação das seções embebidas em parafina, resultando em espaços claros que são um artefato. Coloração H&E. **D,** Eferentes do nervo espinhal (seção longitudinal mostrada aqui), seção transversal da medula espinhal, funículo ventral, cão. Os axônios dos neurônios motores inferiores deixam os funículos *(F)* e se formam como radículas nervosas *(seta)* eventualmente tornando-se nervos periféricos que inervam o músculo esquelético. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

O exterior do SNC é revestido pelas meninges. As meninges consistem em três camadas, nomeadas da camada mais externa para a mais interna como *dura-máter, aracnoide* e *pia-máter*. A aracnoide e a pia contêm o espaço subaracnoide.

Células do SNC

Neurônios

A estrutura e a biologia celular básica dos neurônios são similares àquelas de outras células (Fig. 14-4); entretanto, existem, como será discutido mais adiante, notáveis diferenças. O neurônio é constituído por três componentes estruturais: dendritos, um corpo celular, e um único axônio. O comprimento do axônio varia dependendo da função do neurônio. O comprimento dos axônios dos neurônios motor ou sensorial pode ser 10.000 a 15.000 vezes o diâmetro do corpo celular neuronal, fazendo com que esses axônios tenham vários metros de extensão. O axônio termina nos processos sinápticos ou nas junções neuromusculares.

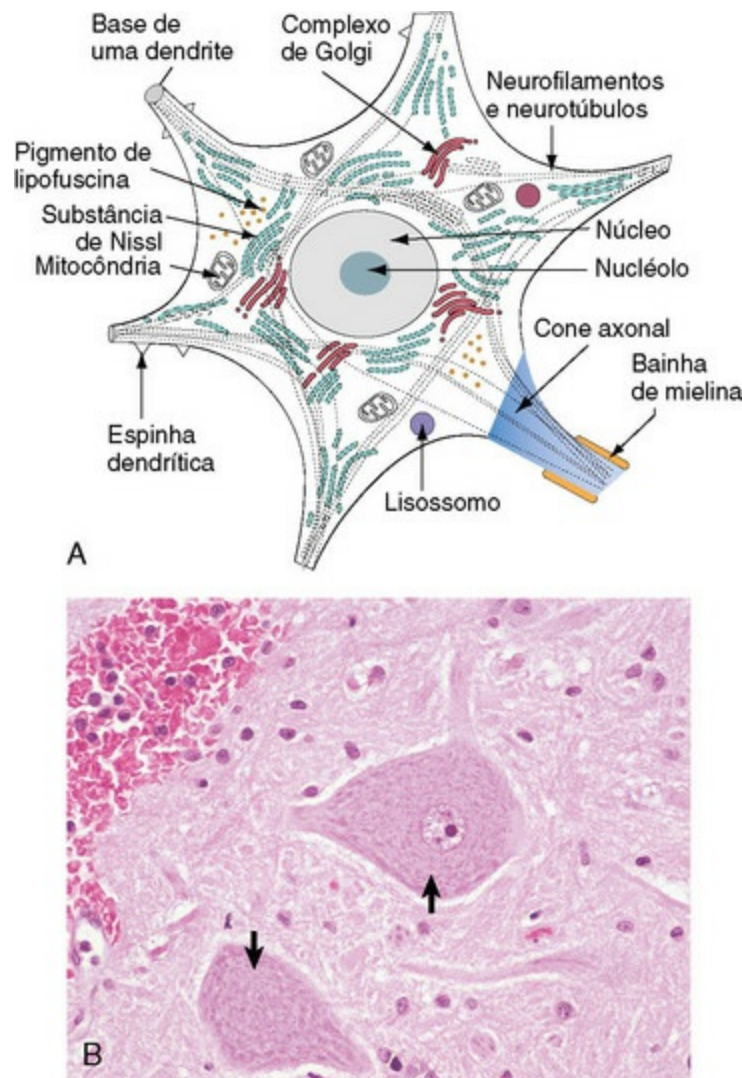



Fig. 14-4 Estrutura do neurônio.

A, A biologia celular básica e a estrutura dos neurônios são semelhantes às de outras células no corpo. Além disso, os neurônios têm arborizações dendríticas e um axônio, especializações para a iniciação, propagação e transmissão de impulsos que estão subjacentes à função básica dessas células. **B**, O citoplasma do corpo celular neuronal tem um (basófilo [coloração H&E]) material granular azul (retículo endoplasmático rugoso) chamado de substância de Nissl *(setas)*. A substância de Nissl sintetiza proteínas, incluindo proteínas precursoras de neurotransmissores e as proteínas estruturais (neurofilamentos), agindo na manutenção da integridade (comprimento e diâmetro) do axônio. Coloração H&E.

*(**A** modificado de Kierszenbaum AL: Histology and cell biology, St Louis, 2002, Mosby. **B** cortesia de Dr. Zachary JF, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Os corpos celulares neuronais variam consideravelmente em tamanho e forma em relação aos grandes neurônios do núcleo vestibular lateral, à camada de células de Purkinje do cerebelo e da substância cinzenta ventral da medula espinhal, e às muito pequenas células granulares tipo linfócitos do córtex cerebelar (Fig. 14-5). O núcleo neuronal tende a ter forma vesicular a esférica, tende a ser geralmente localizado centralmente e, com frequência, particularmente nos grandes neurônios, tende a conter um nucléolo central proeminente. Os neurônios contêm um

revestimento focal de retículo endoplasmático rugoso e polissomas denominado *substância de Nissl*, que é responsável pela síntese das proteínas envolvidas em vários processos celulares vitais ao neurônio, como o transporte axonal. A substância de Nissl está presente em todos os neurônios independentemente do tamanho do corpo celular, mas tende a ser mais proeminente naquelas células com citoplasma volumoso, como os neurônios motores.

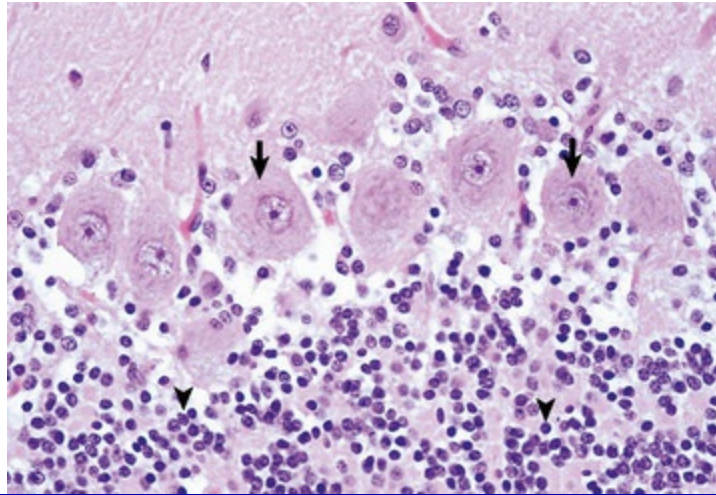



Fig. 14-5 Variações na morfologia neuronal, cerebelo, células granulares e neurônios de Purkinje, animal normal.

Os neurônios das células granulares do córtex cerebelar *(pontas de seta)* são células do tipo linfócitos muito pequenas que têm relativamente pouca substância de Nissl demonstrável quando comparadas com os neurônios de Purkinje *(setas)* e com os grandes neurônios motores (descritos na Fig. 14-4, *B*). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Transporte Axonal

Na maioria das células do corpo, as proteínas e outras moléculas são distribuídas através da célula por meio de uma difusão simples. Nos neurônios, a difusão simples sozinha é ineficiente porque as sinapses estão consideravelmente longe dos corpos celulares do neurônio e as moléculas não se difundem por toda a extensão do axônio. Como resultado, as moléculas não podem difundir o comprimento do axônio, elas devem ser transportadas pelo comprimento do axônio para a sinapse. Além disso, não existem sistemas nos axônios ou nas sinapses que catabolizam as moléculas resultantes dos processos metabólicos normais nessas estruturas. Assim, essas moléculas precisam ser retornadas ao corpo celular para o processamento. Estes processos são facilitados no axônio pelos sistemas de transporte axonal retrógrado (em direção ao corpo celular) e anterógrado (em direção à sinapse).

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 14-1, estão disponíveis no site VetConsult em

www.elsevier.com.br/vetconsult.

As doenças axonais que resultam direta ou indiretamente de alterações nos sistemas de transporte axonal vão ser discutidas mais adiante. O caráter das lesões histológicas que afetam as fibras nervosas danificadas podem, frequentemente, estar relacionado com as alterações nos sistemas de transporte específico. As proteínas de neurofilamento são sintetizadas no corpo celular neuronal, e são agrupadas e transportadas para dentro dos axônios. Se os neurofilamentos se acumulam nos corpos celulares neuronais e nos axônios proximais, a lesão é chamada de axonopatia, e é caracterizada por alterações no sistema de transporte lento que resultam em tumefação ou atrofia axonal e em acúmulos neurofibrilares pericariais. A lesão axonal e as alterações no transporte do neurofilamento podem, também, causar desmielinização secundária.

Potenciais de Membrana e Sistemas Transmissor/Receptor

Uma atividade fundamental dos neurônios é modular e efetivamente transmitir sinais químicos e elétricos de um neurônio para outro por meio de sinapses no SNC, ou de um neurônio para uma célula muscular por meio de complexos juncionais, junções mioneurais ou placas motoras finais no SNP. O processo da condução do impulso nervoso é feito possivelmente por estabelecimento e manutenção de um potencial elétrico através da membrana celular do neurônio/axônio.

Informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 14-2, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Astrócitos

As funções dos astrócitos no SNC são as de regulação, reparo e suporte, conforme ilustrado na Figura 14-6. Astrócitos maduros se diferenciam das células progenitoras pluripotentes durante o desenvolvimento do SNC. Os astrócitos são o tipo celular mais numeroso no SNC e têm sido tradicionalmente classificados em dois tipos com base na sua morfologia. Os astrócitos protoplásmicos estão localizados primariamente na substância cinzenta, enquanto os astrócitos fibrosos ocorrem principalmente na substância branca. Microscopicamente, os astrócitos têm relativamente grandes núcleos vesiculares, nucléolo indistinto ou inaparente e nenhum citoplasma discernível com as colorações de hematoxilina e eosina (H&E) de rotina (Fig. 14-7). Com colorações histoquímicas adequadas, impregnação metálica ou coloração imuno-histoquímica para proteína acídica fibrilar glial (GFAP [o principal filamento intermediário nos astrócitos]), o corpo celular, a extensa

arborização e as interconexões dos processos dos astrócitos podem ser demonstrados. Os processos variam de pequenos e semelhantes a uma escova a longos processos de ramificações nos astrócitos protoplásmicos e fibrosos, respectivamente (Fig. 14-8). Essas características morfológicas e suas reações às coloração histoquímica e imuno-histoquímica correspondentes servem como importante critério para a classificação dos tumores que se originam nos astrócitos.

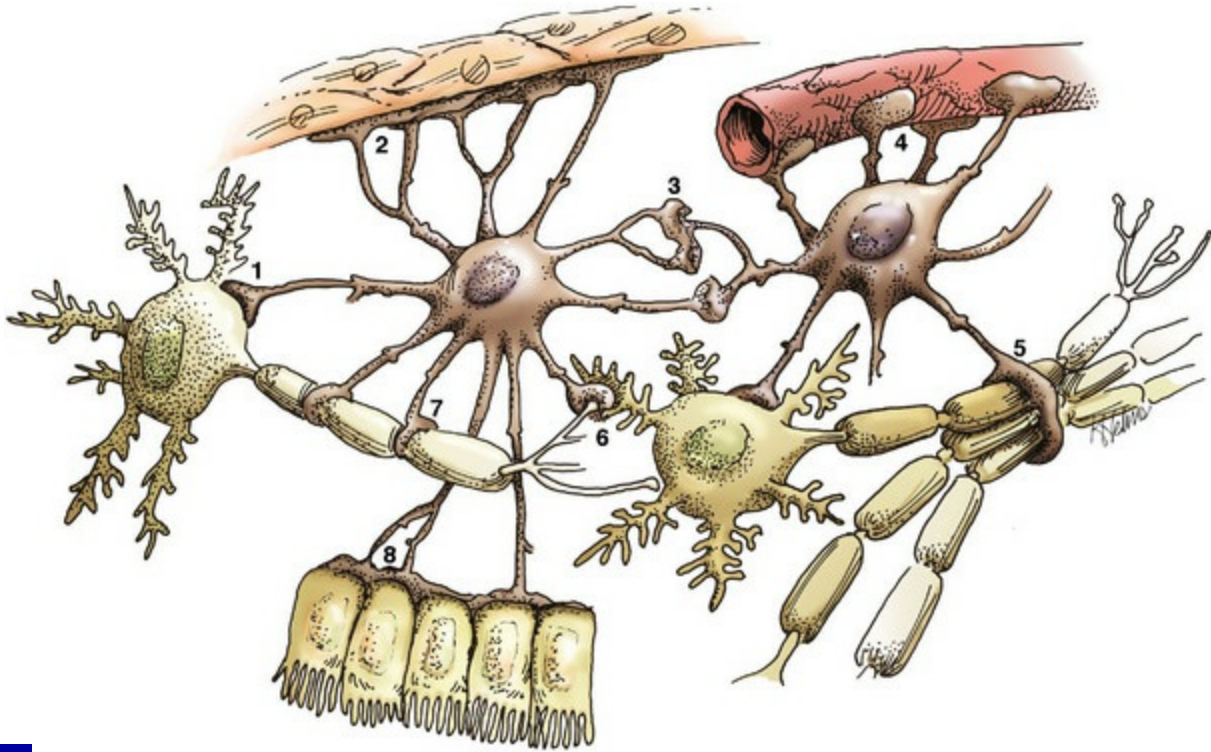



Fig. 14-6 Funções dos astrócitos.

Os astrócitos fornecem integridade estrutural e manutenção regulatória, como mostrado neste diagrama. Eles *1,* monitoram e regulam o balanço de fluido e eletrólitos dentro dos neurônios e do espaço extracelular circundante; *2,* formam a glia limitante na base da pia-máter;*3,* se interconectam com outros astrócitos para fornecer um sistema para monitorar e regular o fluido e o balanço eletrolítico por todo o sistema nervoso central (SNC); *4,* possivelmente participam na formação e nas funções da barreira hematoencefálica; *5,* participam no suporte aos tratos de axônios dos neurônios a eles funcionalmente relacionados; *6,* monitoram e removem a liberação excessiva de neurotransmissores nas sinapses; *7,* protegem e isolam os nodos de Ranvier; e *8,* participam na barreira fluido cerebrospinal-cérebro. Além disso, os astrócitos são células reparadoras (cicatrizantes) após lesão ao SNC com perda de tecido porque o tecido nervoso *per se* é desprovido de fibroblastos. Os fibroblastos existem na pia-máter e em outras meninges. Em qualquer outro lugar, a cicatrização é dependente dos astrócitos, que responderão por aumento da extensão, ramificação e complexidade dos processos celulares (astrogliose). O astrócito tem muitas funções no sistema nervoso; uma delas é agir na cicatrização para produzir uma cicatriz na tentativa de isolar as cavidades ou os abscessos. Os fibroblastos podem, também, contribuir para a formação da cicatriz, se esse tipo celular estiver presente, como está nas leptomeninges.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

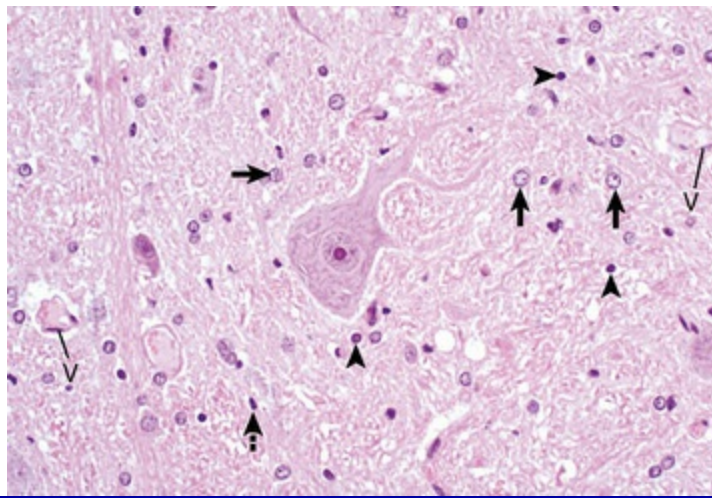



Fig. 14-7 Características histológicas das células gliais, corno cinzento ventral, medula espinhal, cavalo.

O corpo celular neuronal e seus processos estão no centro da ilustração. Para a pessoa inexperiente, a identificação dos tipos específicos de células gliais nas seções histológicas coradas com H&E pode ser desafiante. Os astrócitos *(setas)* têm grandes núcleos vesiculares (cromatina dispersa), e a membrana celular e o citoplasma são raramente vistos em condições normais. Então, estes núcleos são vistos somente "sentados" no meio do neurópilo. A maioria dos núcleos no neurópilo daqui são astrocíticos. Os oligodendrócitos *(pontas de seta)* têm núcleos menores, redondos e densos (cromatina condensada) frequentemente rodeados por uma zona clara indicativa de citoplasma celular e de membrana celular. Os oligodendrócitos na substância cinzenta são chamados de células-satélite perineuronais; na substância branca, são chamados de oligodendrócitos interfasciculares. As células microgliais são difíceis de identificar nas seções coradas com H&E do sistema nervoso central, mas elas frequentemente aparecem como "células em bastão", que têm núcleos pequenos, densos e alongados *(seta fina)*. O tecido homogêneo rosa-claro distribuído em grandes quantidades entre estes tipos celulares é o neurópilo. *V*, vasos sanguíneos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

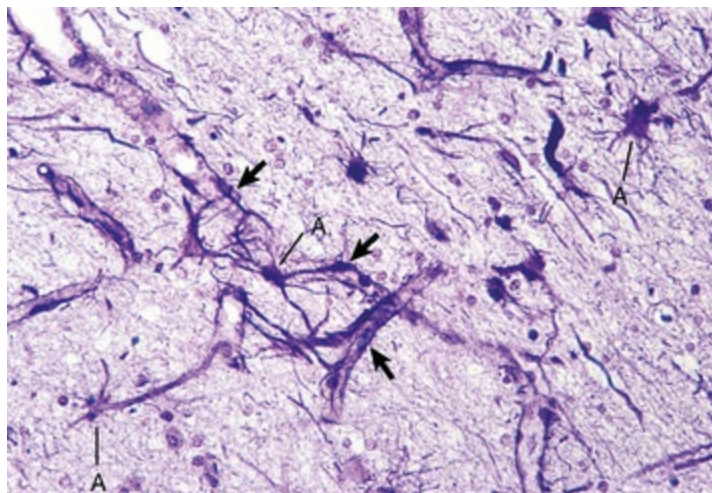



Fig. 14-8 Processos astrocíticos, cérebro, córtex cerebral, animal normal.

Os processos dos astrócitos ramificam-se extensivamente por todo o sistema nervoso central (estruturas coradas de roxo). Observe que alguns processos estão do lado de fora dos capilares sanguíneos (pés terminais) *(setas)*. *A,* corpo celular de astrócito. Coloração de Holzer.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Funções dos Astrócitos

Regulação do microambiente

O microambiente do SNC tem que estar sob controle estrito para manter as funções normais. Os astrócitos estão envolvidos na homeostase do SNC e regulam os equilíbrios iônico e hídrico, as concentrações de antioxidantes, a absorção e o metabolismo de neurotransmissores, e o metabolismo ou a apreensão de neurotoxinas potenciais, incluindo amônia, metais pesados, e neurotransmissores aminoácidos excitatórios como o glutamato e o aspartato. As interações entre os astrócitos, a microglia e os neurônios orquestram as reações imunes no cérebro. Nesse contexto, os astrócitos podem expressar os antígenos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classes I e II, uma variedade de citocinas e quimiocinas, e moléculas de adesão que modulam eventos inflamatórios no SNC. Os astrócitos também secretam fatores de crescimento e moléculas da matriz extracelular, que têm papel não somente no desenvolvimento mas também no reparo do SNC.

Recuperação do tecido nervoso lesionado

No SNC, os processos reparadores que ocorrem após uma lesão, como inflamação e necrose, são a principal responsabilidade dos astrócitos. Nesses processos reparadores, os astrócitos são análogos aos fibroblastos no resto do corpo. Os astrócitos não sintetizam fibras colágenas, como fazem os fibroblastos. Em vez disso, o reparo é feito por aumento e divisão astrocítica e por abundante proliferação dos processos celulares astrocíticos contendo filamentos intermediários compostos por GFAP, um processo chamado *de astrogliose*. Como um exemplo, a necrose neuronal ocorre em várias doenças virais do SNC. Quando os neurônios morrem, os espaços deixados pela perda do corpo celular são preenchidos, e tais espaços (<1 mm em diâmetro) são preenchidos por processos dos astrócitos. Os grandes espaços que se formam após uma lesão, tal como em um infarto, são frequentemente muito grandes para serem preenchidos, formando, assim, no SNC espaços cheios de líquido (cistos) rodeados por uma cápsula de processos astrocíticos. Os astrócitos também tentam formar uma parede em torno dos abcessos; entretanto, não são tão eficientes quanto os fibroblastos, e a cápsula formada pode ser incompleta ou fraca (Fig. 14-9). No caso de extensão direta de bactéria a partir das meninges ou dos vasos sanguíneos meningeais que contêm ou são rodeados por fibroblastos, respectivamente, os fibroblastos terão uma grande participação no isolamento do processo inflamatório.

Fig. 14-9 Reparo astrocítico, abscesso bacteriano, tronco encefálico, carneiro.

O abscesso tem um ponto central de restos necróticos *(D)* circundado por uma camada de células inflamatórias *(I)* e uma zona menos densa, corada de rosa, representando uma tentativa dos astrócitos e fibroblastos de formarem uma cápsula *(A)*. Essa cápsula é formada por tecido fibroso nos lados ventral e direito, aqueles lados mais perto da pia, que contêm fibroblastos. Uma cápsula fibrosa está ausente dos lados dorsal e esquerdo do abscesso, adjacente ao parênquima do cérebro. Aqui não existe população de fibroblastos residentes e a cápsula é formada por astrócitos e seus processos, que são frequentemente delicados e não formam uma cápsula efetiva *(A)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Suporte estrutural do SNC

Estruturalmente, os processos astrocíticos dão suporte para outros elementos celulares, e envolvem e isolam as sinapses. Os astrócitos também fornecem a direção e o suporte da migração neuronal durante o desenvolvimento; assim, os tratos e os fascículos dos axônios com funções similares são organizados e estruturalmente mantidos pelos processos astrocíticos. Os processos dos astrócitos (processos podais) também terminam nos vasos sanguíneos por todo o SNC, formando um componente da barreira hematoencefálica. Os astrócitos influenciam a indução das estreitas junções entre as células endoteliais que servem de base estrutural para a barreira hematoencefálica. Uma densa malha de processos astrocíticos também forma os limites da glia abaixo da pia-máter e tem uma variação proeminente em áreas subependimárias. Durante o desenvolvimento do SNC, as células denominadas *glia radial* fornecem uma base e uma direção para a migração dos neurônios. Quando o desenvolvimento está completo, a glia radial amadurece nos astrócitos.

Oligodendroglia

Existem dois tipos de oligodendroglia: (1) oligodendrócitos interfasciculares e (2) oligodendrócitos-satélite (células-satélite). A função dos oligodendrócitos interfasciculares é a mielinização dos axônios, enquanto a função da oligodendroglia-satélite parece ser a regulação do meio ambiente perineuronal. Os oligodendrócitos têm sido comparados aos neurônios no que se refere a seu tamanho total, uma vez que seus processos ocupam muito mais espaço do que o corpo celular. Os neurônios têm axônios muito longos, o que é responsável pelo seu tamanho; já os oligodendrócitos têm extensa bainha de mielina, o que também resulta em seu tamanho. Nas secções coradas com H&E, os oligodendrócitos são frequentemente confundidos com linfócitos por causa da similaridade da morfologia dos seus núcleos e do volume citoplasmático. Os oligodendrócitos interfasciculares e os oligodendrócitos-satélite perineurais estão localizados primariamente nas substâncias branca e cinzenta do SNC, respectivamente (Fig. 14-10); entretanto, os oligodendrócitos interfasciculares também podem ser encontrados ao longo dos axônios que atravessam a substância cinzenta. O oligodendrócito pequeno e maduro tem um núcleo esférico e hipercromático (Figs. 14-7 e 14-10). Como ocorre com os astrócitos, o corpo celular e os processos dessa célula não se coram com os métodos de colorações convencionais H&E, só podendo ser demonstrados seguindo procedimentos especiais, que incluem impregnação metálica (prata) e métodos imuno-histoquímicos.

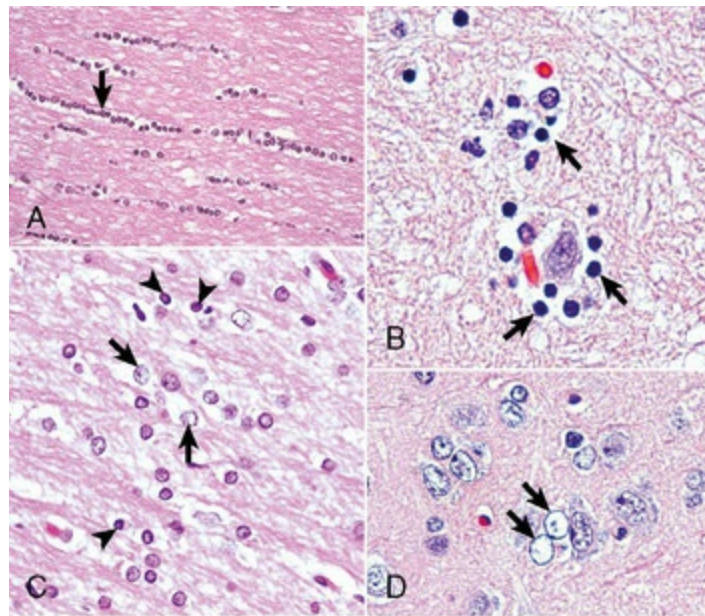



Fig. 14-10 Respostas das células gliais à lesão nas seções transversais do SNC com coloração H&E. **A,** Substância branca. Em estados normais, os oligodendrócitos na substância branca são, com frequência, organizados linearmente (oligodendrócitos fasciculares) *(seta)* e são responsáveis pela formação de mielina em volta dos axônios. Na substância cinzenta (não mostrado; Fig. 14-17), os oligodendrócitos são dispersos como células individuais em volta dos corpúsculos celulares neuronais como células-satélite perineuronais (Fig. 14-10, *B*). Coloração H&E. **B,** Substância cinzenta. Quando

os neurônios são lesionados ou existe alguma perturbação no microambiente perineuronal, uma crença de longo tempo era de que os oligodendrócitos em volta dos neurônios hipertrofiavam-se e proliferavam-se em um processo denominado satelitose. Atualmente, não existe uma concordância de que essas células respondem à lesão neuronal dessa maneira. Os oligodendrócitos-satélite perineurais *(setas)* envolvem um pequeno neurônio degenerado com cromatina condensada e pouco citoplasma. Coloração H&E. **C**, Substância branca. Os astrócitos *(setas)* e os oligodendrócitos (*pontas de seta*) têm um repertório limitado de respostas à lesão no SNC. A proliferação astrocítica pode ocorrer, mas é mais difícil de determinar em seções coradas com H&E. Aqui, os núcleos dos astrócitos estão um pouco aumentados e parecem mais numerosos do que o esperado. Coloração H&E. **D,** Substância cinzenta. Os astrócitos respondem à lesão na hiperamonemia, tal como ocorre com a encefalopatia hepática, com a formação de astrócitos com núcleos aumentados, marcadamente vesiculares ("aquoso") e frequentemente alongados, chamados de astrócitos de Alzheimer tipo II *(setas)*. Esse tipo de astrócito pode ocorrer em pares que são circundados por um espaço claro, indicativo de tumefação celular. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade do Tennessee. **B** a **D** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

A maioria dos oligodendrócitos interfasciculares (Fig. 14-10) se posicionam-se em linhas paralelas aos axônios mielinizados, e é responsável pela formação e manutenção dos segmentos da bainha de mielina. Um oligodendrócito pode formar cerca de 50 diferentes internodos de mielina e cada qual pode estar localizado em diferentes axônios (Fig. 14-11). O funcionamento alterado de uma célula oligodendroglial, como ocorre na infecção viral da cinomose canina infecciosa (CDV), pode causar desmielinização primária desses segmentos, resultando em disfunção neurológica grave. Os oligodendrócitos também influenciam a maturação e a manutenção dos axônios, e inibem a regeneração dos axônios mielinizados estabelecidos.

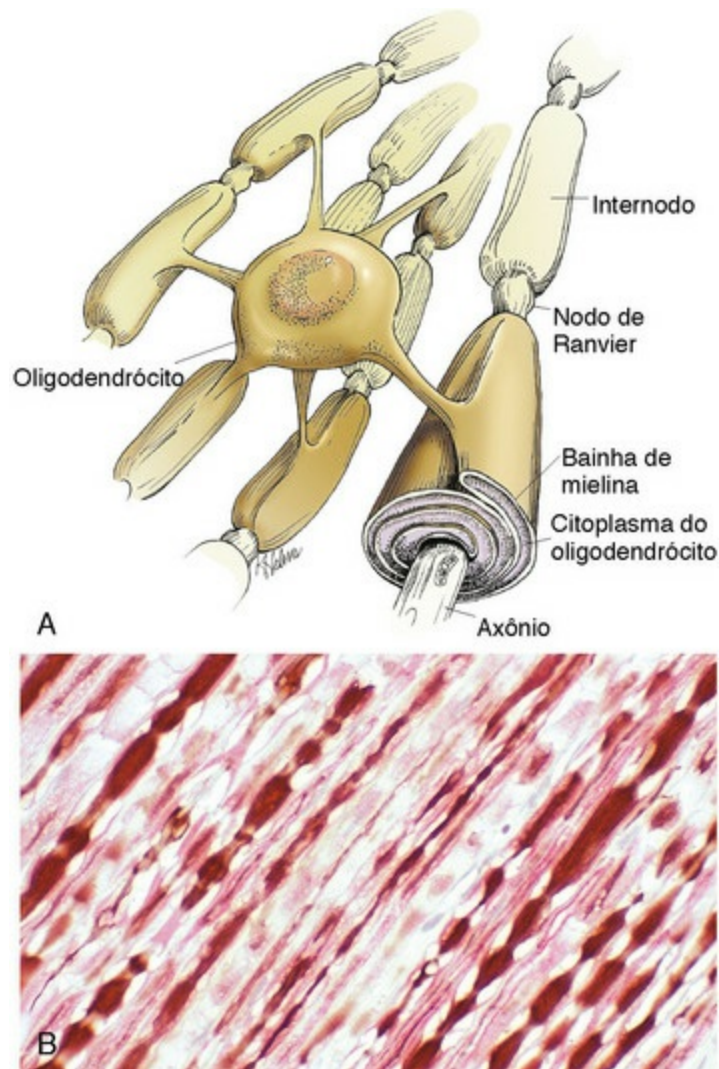



Fig. 14-11 Mielina do SNC.

Os oligodendrócitos mielinizam os axônios dentro do SNC (Fig 14-1). **A,** Como mostrado nesta ilustração, cada oligodendrócito envia numerosos processos citoplasmáticos que repetitivamente envolvem (mielinizam) a porção de um axônio entre dois nodos de Ranvier (internodos) no mesmo e em vários axônios diferentes. A lesão direta ou indireta a um oligodendrócito pode resultar em "desmielinização" daqueles internodos mielinizados por aqueles oligodendrócitos. Essa lesão diminuirá a taxa de condução de um potencial de ação e, dependendo do local da lesão, pode levar a sinais clínicos de disfunção neural (ataxia, deficiência na propriocepção). **B,** Nervos do SNC, seção longitudinal. Os axônios e seus neurofilamentos (coloração marrom) e a mielina (coloração vermelha) estão bem demonstrados por essa coloração imuno-histoquímica para neurofilamentos e para a proteína básica mielina.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Os oligodendrócitos-satélite perineurais (Fig. 14-10) são adjacentes aos corpos celulares neuronais e também estão localizadas em volta dos vasos sanguíneos da substância cinzenta. Alguns investigadores acham que eles regulam o microambiente perineural e respondem à perturbação se proliferando. Quando o microambiente perineural é alterado ou os corpos celulares dos neurônios são danificados, os oligodendrócitos-satélite perineurais, em uma tentativa de regular a perturbação no

microambiente, hipertrofiam e proliferam em um processo referido como *satelitose*. Similarmente, alterações no microambiente das substâncias cinzenta e branca distante das áreas circunjacentes aos corpos celulares dos neurônios resultam em hipertrofia dos oligodendrócitos (Fig. 14-10). Finalmente, a satelitose pode ser bastante proeminente no SNC normal em várias áreas da substância cinzenta.

Microglia

As funções básicas da microglia são as ações de imunovigilância, imunorregulação, e reparo (fagocitose) após lesão e morte da célula neural. A origem da microglia no SNC tem sido debatida por anos. O consenso corrente é de que as células se originam de monócitos circulantes (derivados do mesoderma) que entram e habitam o SNC durante o desenvolvimento embrionário e a vida inicial pós-natal, processo análogo à formação do sistema monócito-macrófago em outros órgãos. Após entrar no SNC, as células se tornam microglias ameboides, fagocitando células mortas e restos celulares durante o remodelamento e a maturação do SNC. As células ameboides entram, então, em um estágio quiescente e se transformam em microglias ramificadas. A microglia ramificada é constituída de mais de 20% de células gliais e está presente em todo o SNC maduro, servindo como sentinela de lesão cerebral. A microglia ramificada, também chamada de *célula em repouso*, é mais numerosa em áreas perineuronais e perivasculares, e em localizações interfasciculares na substância branca. Evidências de pinocitose nas células ramificadas sugerem alguma participação na manutenção do microambiente neural. A principal função da microglia é a fagocitose, a iniciação da participação nas respostas imunes inata e adaptativa, e nas doenças degenerativas e inflamatórias do SNC.

Microscopicamente, a microglia ramificada tem núcleo pequeno, hipercromático, de forma ovoide, em bastão ou de vírgula, e nenhum citoplasma detectável com as colorações de rotina H&E; em consequência, o termo *"célula em bastão"* muitas vezes é usado para descrevê-la (Fig. 14-7). Com técnicas especiais de marcação ou de impregnação metálica, as células ramificadas têm poucos e delicados processos ramificados. O pequeno núcleo hipercromático e a forma nuclear distinguem a microglia dos astrócitos e dos oligodendrócitos. Entretanto, a microglia é frequentemente difícil de identificar em secções coradas com H&E sem alguma experiência em neuropatologia.

As células microgliais ativadas não são as principais fontes de macrófagos ativados na inflamação do SNC. Os monócitos sanguíneos recrutados da circulação são responsáveis por mais de 70% dos macrófagos nas doenças inflamatórias e degenerativas do SNC. Esses macrófagos se diferenciam dos monócitos sanguíneos envolvidos no "tráfico leucocítico" normal através do SNC e podem estar envolvidos

nas respostas imunológicas e fagocíticas (células gitter) a processos de doenças e organismos infecciosos. Eles são encontrados principalmente nas leptomeninges, no plexo coroide e nas áreas perivasculares.

Epêndima (Incluindo as Células Epiteliais do Plexo Coroide)

As funções básicas das células ependimárias, que revestem o sistema ventricular, são mover o fluido cerebrospinal (FCE) através do sistema ventricular por meio do movimento dos seus cílios e regular o fluxo de materiais entre o SNC e o FCE. O epêndima é uma camada simples, cuboidal a colunar, epitelial que reveste os ventrículos e o aqueduto mesencefálico do cérebro, além do canal central da medula espinhal (Fig. 14-12). Essa camada de células está situada, portanto, entre o FCE e o tecido nervoso. As células ependimárias têm cílios que se projetam para dentro do FCE e pulsam de maneira coordenada na direção do fluxo do FCE. Outras estruturas, referidas como *órgãos circunventriculares*, que incluem os plexos coroides, são cobertas por células ependimárias altamente especializadas. A superfície das células ependimárias que formam o plexo coroide tem microvilos (borda com microvilo) e cílios que ocorrem individualmente ou, mais frequentemente, em grupos de três ou mais. As células epiteliais do plexo coroide também têm estreitas junções especializadas (zona ocludens) que são parte funcional da barreira hematoencefálica. Em contraste com o plexo coroide, as junções entre as células ependimárias convencionais incluem junções comunicantes (as proteínas transmembrana formam poros que permitem a comunicação entre células adjacentes), e zônulas e fáscias aderentes, que permitem o movimento de materiais como proteínas do FCE para dentro do espaço extracelular do cérebro. Esse revestimento celular, entretanto, não é uma membrana estática que regula diversos processos que envolvem a interação entre o FCE e o cérebro. As ações incluem a regulação da homeostasia de fluido entre as cavidades ventriculares e o cérebro, secreção e absorção do FCE, endocitose, fagocitose e o metabolismo de substâncias como o ferro resultante da lise de eritrócitos seguido da hemorragia no sistema ventricular. Finalmente, as células ependimárias têm as características estruturais e enzimáticas necessárias para o sequestro e a desintoxicação de uma grande variedade de substâncias no FCE.

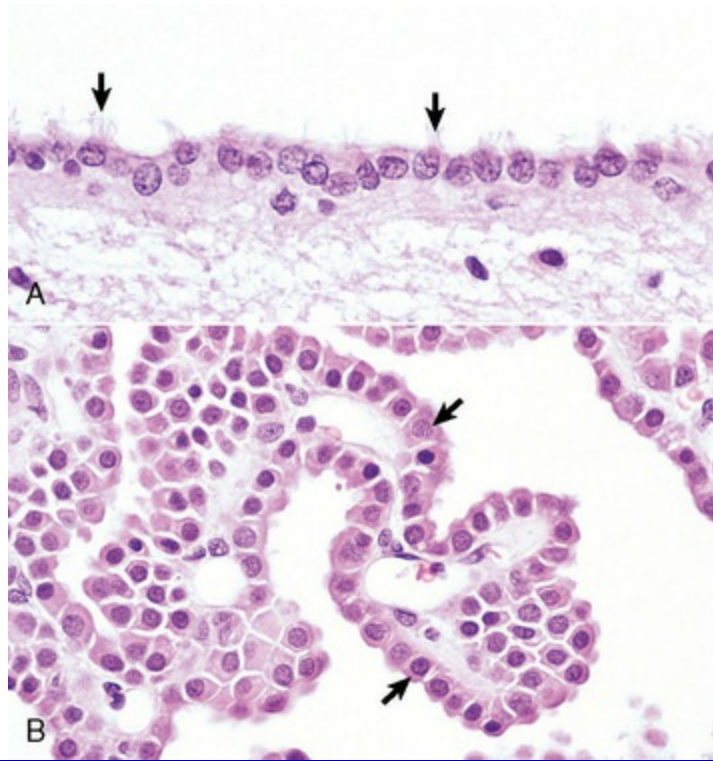



Fig. 14-12 Células epiteliais ependimárias e do plexo coroide.

A, As células ependimárias são ciliadas *(setas)* e ajudam com o fluxo de fluido cerebrospinal (FCE) através do sistema ventricular. Coloração H&E. **B,** As células epiteliais do plexo coroide *(setas)* secretam FCE das bordas em escova (microvilos) na superfície luminal. A superfície do plexo coroide também tem cílios que se apresentam sozinhos ou, mais frequentemente, em grupos de três ou mais em uma única célula. Coloração H&E. (Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Durante o desenvolvimento embrionário, a parede medial do ventrículo lateral (fissura coroide), o teto do terceiro ventrículo e a parte rostral do teto do quarto ventrículo consistem em uma camada simples de neuroectoderma que é aderente na sua superfície externa à pia-máter. Essa união neuroectoderma-pia forma a tela coroide, fornecendo uma âncora para o plexo coroide, que é formado por uma invaginação da sua membrana com dupla camada dentro dos espaços ventriculares.

As células epiteliais do plexo coroide são células ependimárias modificadas. O epitélio do plexo coroide é uma camada simples, cuboidal a colunar, e com borda de microvilos (Fig. 14-12). O FCE é secretado da borda de microvilosidades. As células epiteliais do plexo coroide, juntamente com os capilares e a pia-máter, formam os plexos coroides que se projetam para dentro do ventrículo lateral, e do terceiro e quarto ventrículos. A função básica do plexo coroide é produzir o FCE que preenche o sistema ventricular e o espaço subaracnoide. O SNC tem duas funções importantes: (1) agir como um “absorvente de choque” para atenuar os efeitos do trauma ao cérebro e à medula espinhal; e (2) distribuir nutrientes e remover restos do metabolismo do SNC.

O padrão de fluxo normal do FCE é regulado por um gradiente de pressão

biológica intraventricular onde a pressão criada pela secreção do FCE excede a pressão criada por sua absorção no vilo aracnoide (granulações aracnoides). Os vilos aracnoides são extensões dos espaços aracnoide e subaracnoide que se estendem para dentro do sino venoso sagital dorsal do cérebro. O FCE é secretado pelo plexo coroide nos ventrículos lateral, terceiro e quarto. Deveria ser notado, entretanto, que o fluido de outras fontes, como o secretado pelo epêndima, o fluido intersticial do cérebro e o ultrafiltrado do sangue também são descritos como contribuintes na formação do FCE. Eles se movem dos ventrículos laterais para dentro do terceiro ventrículo, do terceiro ventrículo através do aqueduto mesencefálico (aqueduto de Silvius em seres humanos) e, então, para o quarto ventrículo. Uma vez no quarto ventrículo, o FCE sai por meio de duas aberturas laterais do quarto ventrículo para entrar no espaço subaracnoide. As aberturas laterais são as duas aberturas no velum medular caudal que formam o teto do quarto ventrículo dentro do espaço subaracnoide, um em cada lado do ângulo cerebropontino. Embora o canal central da medula espinhal seja conectado ao sistema ventricular na terminação caudal do quarto ventrículo, o deslocamento do FCE é aparentemente menos ativo dentro do canal central. O FCE no espaço subaracnoide é reabsorvido pelo vilo aracnoide no cérebro. Evidências recentes indicam que outras vias de dreno do FCE, em adição às granulações aracnoides, também existem e variam em diferentes espécies. O seio venoso, a drenagem linfática e a placa cribriforme parecem ter papel importante no escoamento do FCE e na manutenção da pressão FCE intraventricular normal. De fato, evidências experimentais sugerem que a rota da placa cribriforme pode ser a mais importante das quatro. Em humanos, o volume total de FCE é circulado aproximadamente quatro vezes por dia; entretanto, com a idade, o volume total de FCE circula menos do que duas vezes por dia.

Meninges

As meninges, que englobam o SNC, consistem em três camadas: a dura-máter (camada mais externa [paquimeninges]), a membrana aracnoide (máter) e a pia-máter (camada mais interna) (Fig. 14-13). Juntas, a membrana aracnoide e a pia-máter são frequentemente referidas como *leptomeninges, camada pia-aracnoide* ou *pia-aracnoide*. A membrana aracnoide e a pia-máter são mantidas juntas por bandas de tecido fibroso chamadas *de trabécula aracnoide*. Esse arranjo forma um compartimento chamado de *espaço subaracnoide*, no qual o FCE flui e que também contém vasos sanguíneos e nervos. Existem, também, evidências limitadas, com base em estudos em humanos com síndrome da imunodeficiência adquirida, de que o cérebro tem um sistema linfático primitivo. As leptomeninges formam uma cobertura protetora para o SNC e fornecem um envelope externo cheio com FCE que fornece

proteção adicional.

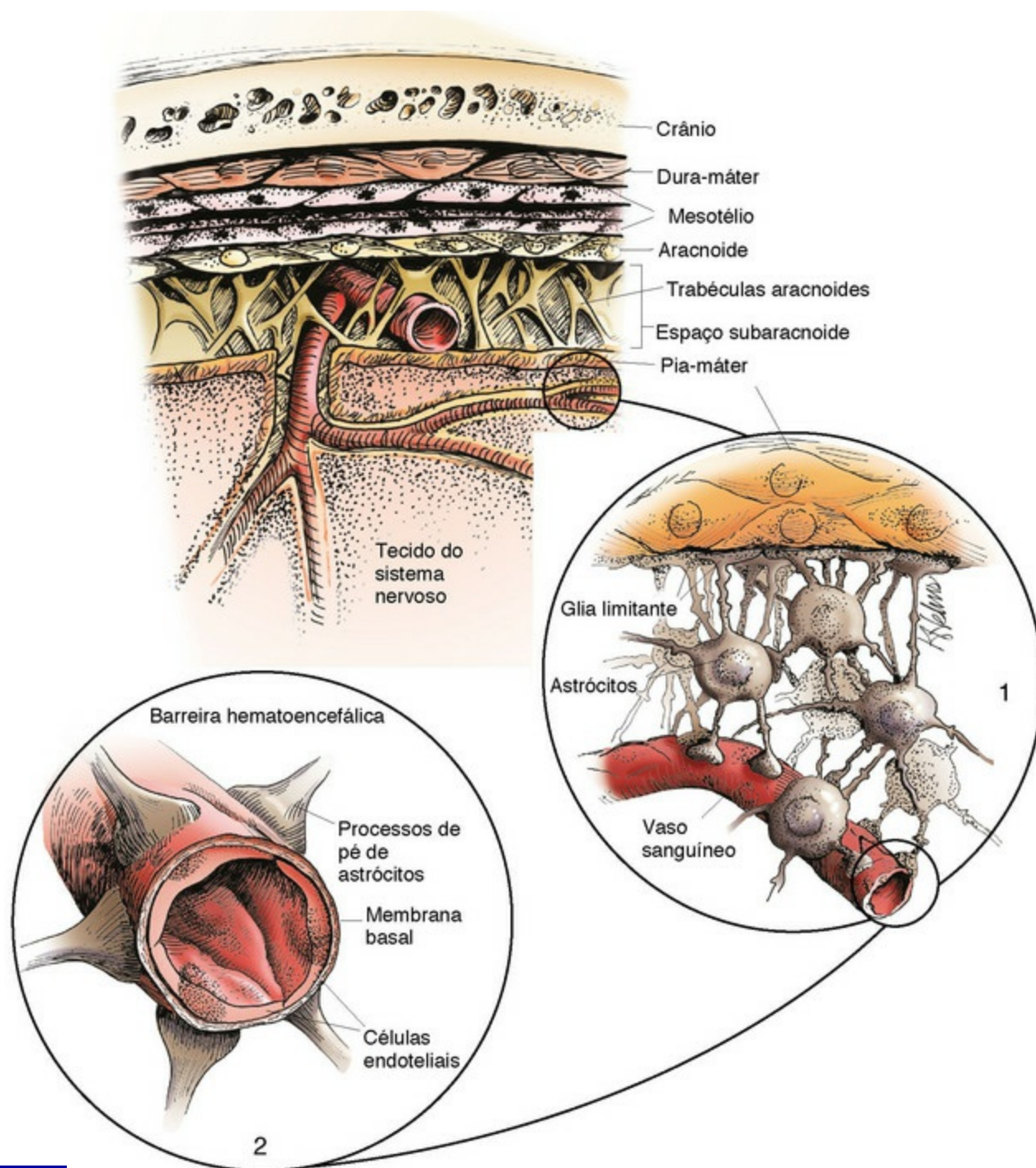



Fig. 14-13 Organização das meninges.

As meninges, do lado de fora para o lado de dentro, são a dura-máter, a aracnoide e a pia-máter, como ilustrado no diagrama. A aracnoide e a pia-máter formam a leptomeninge. Estas duas camadas da leptomeninge também incluem o espaço subaracnoide, que contém artérias, veias e nervos, e é preenchido com fluido cerebrospinal. A pia-máter está ligada à superfície do sistema nervoso central. Os astrócitos e seus processos recobrem a pia-máter, formam a glia limitante *(Detalhe 1)* e envolvem as células endoteliais que formam a barreira hematoencefálica. Enquanto as arteríolas penetram no córtex para fornecer sangue ao tecido, elas carregam a pia-máter e a glia limitante por 1 a 3 mm até que a arteríola se torne estruturalmente um capilar. Nesse local de transição dentro do córtex, o capilar que penetra na pia é circundado pela glia limitante e a porção final dos astrócitos se torna parte da barreira hematoencefálica *(Detalhe 2)*. Os componentes da barreira hematoencefálica são as

células endoteliais capilares, a membrana basal e os processos astrocíticos, mas a barreira é formada estruturalmente por junções estreitas entre as células endoteliais e funcionalmente por sistemas de transporte especializados nestas células.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A dura-máter, uma vez referida como paquimeninge (meninge espessa), é uma membrana colágena forte e densa (Fig. 14-14). No crânio, a dura consiste em duas camadas que se fundem uma à outra. A camada externa serve como um periósteo do osso cranial, exceto nas áreas dos seios venosos (rodeados pela dura) e da foice cerebral, que é a camada longitudinal que se estende ventralmente entre os dois hemisférios cerebrais. Ao nível do forame magno, as duas camadas se separam: a camada externa continua a funcionar como o periósteo do canal vertebral (espinhal), e a camada interna forma a membrana dural livre que rodeia a medula espinhal. O aspecto interno da dura-máter é traçado por células alongadas e achatadas do tipo mesotelial. Exceto em recém-nascidos, não existe espaço epidural (extradural) na abóbada craniana como existe na medula espinhal. Pode ocorrer um espaço epidural ou extradural "potencial" oriundo de hemorragia causada por trauma.

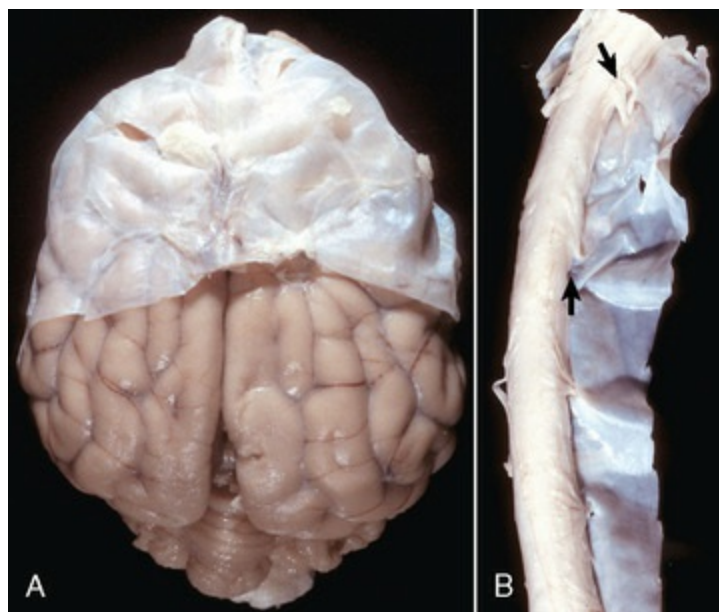



Fig. 14-14 Camadas das meninges.

A, Cérebro, cão. A dura-máter é uma camada grossa e opaca. Aqui ela cobre a metade rostral (cranial) do cérebro e foi dissecada na metade caudal do cérebro para expor as leptomeninges abaixo. Em animais velhos, a dura-máter frequentemente se funde com o periósteo do crânio e, na necropsia para expor o cérebro, é geralmente removida ligada ao crânio. As leptomeninges estão presentes; mas, como são muito transparentes, nessa fotografia, elas são fracamente visíveis na superfície da metade caudal do cérebro entre os giros. **B,** Medula espinhal, cavalo. A dura-máter é a grossa camada opaca dissecada e revestindo a direita da coluna espinhal. As leptomeninges (camada pia-aracnoide) estão presentes (mas não facilmente visíveis nesta fotografia) na superfície exposta da medula espinhal. As *setas* indicam as raízes dos nervos espinhais.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A aracnoide consiste em ambas as membranas multicamadas compostas por células que se sobrepõem umas às outras e na trabécula que a junta na pia. A aracnoide possui junções estreitas entre as células, apesar de outras junções também terem sido descritas. Não contém vasos sanguíneos, além de ter uma superfície muscular externa formada por células do tipo mesotelial que estão em contato com células similares na dura-máter. As superfícies do tipo mesotélio da dura e da aracnoide se opõem e deslizam uma sobre a outra, análogas às superfícies parietal e visceral de outras membranas serosas.

A pia-máter é firmemente aderida à superfície do cérebro e da medula espinhal, e é penetrada por um grande número de vasos sanguíneos que suprem o sistema nervoso próximo (Fig. 14-15). A pia-máter consiste em células do tecido conjuntivo, chatas, finas e sobrepostas que são separadas do tecido neural por uma quantidade variada de fibras colágenas frouxas e de glia limitante. Em muitas áreas da pia, nas quais falta a lâmina basal, existe somente uma camada grossa de célula com fenestrações, de modo que a glia limitante é exposta diretamente ao espaço subaracnoide. As células piais e aracnoides também embainham vasos sanguíneos, feixe colágeno e nervos que estão dentro ou que cruzam o espaço subaracnoide, e também estão ao redor das artérias que penetram 1 a 2 mm de profundidade no SNC. Os macrófagos também estão presentes por todas as leptomeninges.

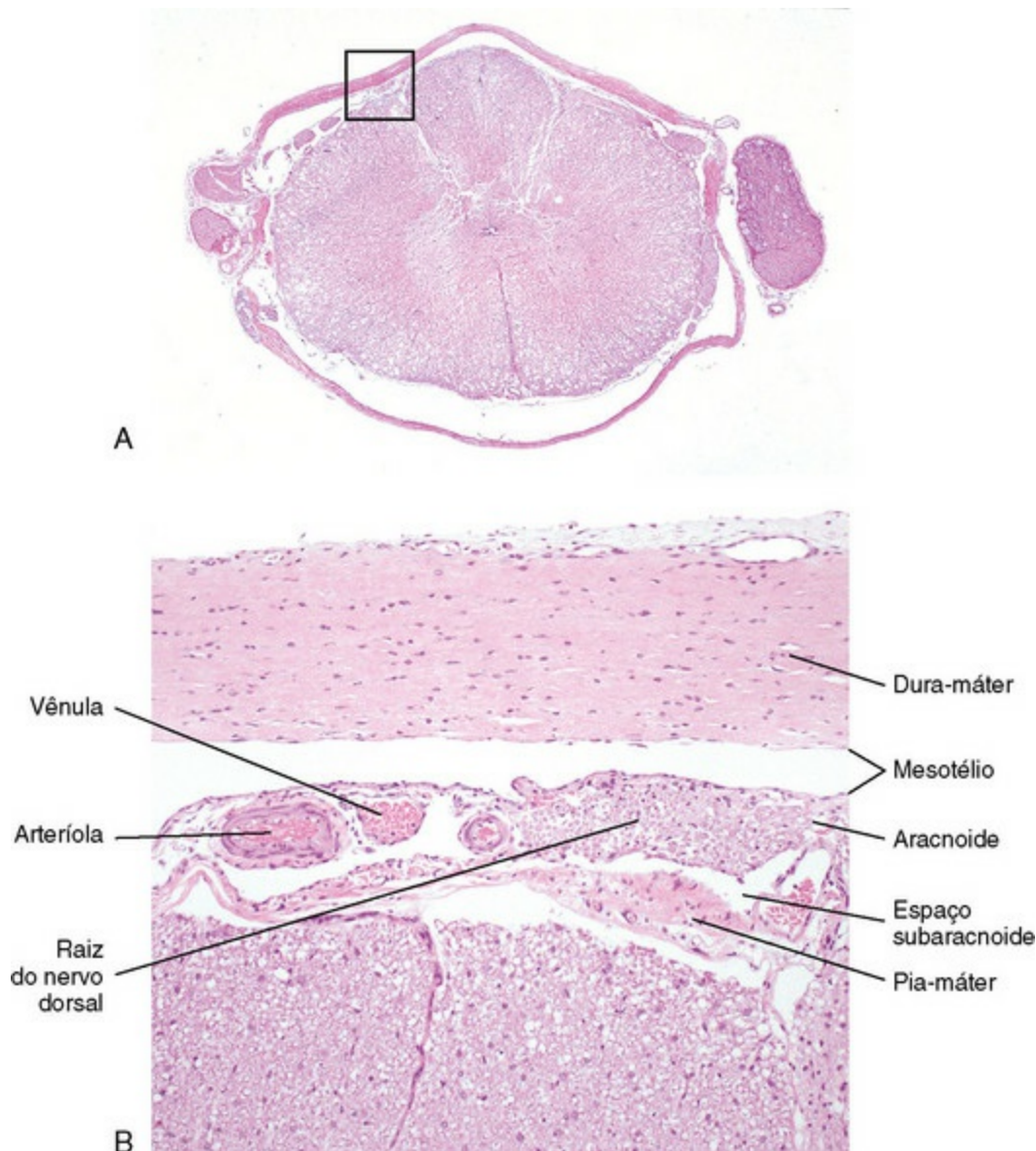



Fig. 14-15 Corte histológico da medula espinhal e meninges.

A, Baixa ampliação de uma seção cortada da medula espinhal e meninges com as raízes dos nervos espinhais e o gânglio da raiz dorsal de onde **B** foi selecionada *(quadro)*. Coloração H&E. **B**, A superfície interna da dura-máter e a superfície externa da aracnoide são cobertas com células mesoteliais e o espaço entre elas é o espaço subdural. Vasos sanguíneos e raízes dos nervos dorsal e ventral atravessam o espaço subaracnoide. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Endotélio

As funções básicas do endotélio no SNC são: revestir as superfícies luminais dos vasos sanguíneos; formar a barreira hematoencefálica; regular a trombose, a trombólise e a aderência plaquetária; e manter a fronteira não trombogênica entre as moléculas da cascata da coagulação e as superfícies luminais das células endoteliais. Além disso, as células endoteliais funcionam como barreiras regulatórias para as moléculas pequenas e grandes que cruzam o endotélio e controlam a aderência dos leucócitos às suas superfícies luminais As células endoteliais da barreira hematoencefálica

transportam ativamente aquelas moléculas que o cérebro consome rapidamente e em largas quantidades, como glicose, aminoácidos, lactato e ribonucleosídeos.

Respostas às lesões

Regras Gerais para Compreender as Lesões no Sistema Nervoso Central

Antes de as respostas do SNC a uma lesão serem discutidas, alguns conceitos fundamentais são revisados no Quadro 14-2.

Quadro 14-2 Conceitos para a Compreensão das Respostas do SNC às lesões

1. As células do SNC variam em sua suscetibilidade à lesão (neurônios > oligodendroglia > astrócitos > microglia > vasos sanguíneos). Os neurônios são os mais sensíveis às lesões, uma vez que as células gliais e outras são mais resistentes.
2. Os neurônios possuem apenas pequenos reservatórios de energia; portanto, dependem de um fluxo de sangue normal para fornecer oxigênio e nutrientes, principalmente glicose. Os neurônios com uma alta taxa metabólica, como alguns neurônios no córtex cerebral, irão morrer 6 a 10 minutos após a cessação do fluxo sanguíneo após uma parada cardíaca.
3. Não existe regeneração dos neurônios. Os neurônios que você tem agora são aqueles que nasceram com você; entretanto, seu metabolismo é dinâmico e os metabólitos são continuamente renovados e substituídos.
4. Se as fibras nervosas no SNC são cortadas por transecção da medula, nenhuma ou pouca regeneração das fibras nervosas ocorre. Dessa forma, se suficientes fibras nervosas motoras são cortadas, há paralisia; se não, há um déficit neurológico.
5. Se as fibras no SNP são cortadas, elas podem regenerar-se sob certas circunstâncias. Esse resultado depende do fluxo axoplásmico, dos alinhamentos das porções proximal e distal do nervo, e da preservação e alinhamento das partes proximal e distal do tubo endoneural (a estrutura onde se encontra o neurônio).
6. A cicatrização no SNC é diferente do que no resto do corpo. Existem poucos fibroblastos no SNC e eles são principalmente encontrados somente nas leptomeninges e poucos milímetros para fora do SNC, onde eles são puxados para dentro do córtex cerebral com vasos sanguíneos. Portanto, os ferimentos profundos no SNC cicatrizam pela proliferação dos processos astrocíticos. Os processos astrocíticos preenchem pequenos e profundos espaços de menos do que poucos milímetros, e encapsulam grandes espaços mortos e abscessos. Os ferimentos superficiais ou ferimentos que se estendem através das leptomeninges cicatrizam pela síntese e deposição de colágeno pelos fibroblastos (tecido conjuntivo fibroso) e pela proliferação dos processos astrocíticos. Entretanto, em contraste com o fibroblasto, os processos astrocíticos produzem uma cápsula muito precária, que pode quebrar-se facilmente.
7. A cavidade cranial é preenchida pelo cérebro, sua cobertura e fluido. Assim, muitas lesões, tais como tumores, abscessos, hemorragias e hidrocefalia no cérebro, produzem sinais clínicos porque são lesões que ocupam espaços, o que nas neuropatologias implica que elas causam atrofia ou deslocamento de partes do cérebro ou da medula, dependendo da duração da lesão.
8. A barreira hematoencefálica pode exercer controle sobre fármacos e anticorpos que entram no

cérebro intacto. É também uma barreira à infecção e é formada pelas junções apertadas das células endoteliais, auxiliadas por membrana basal, e pelos pés finais dos astrócitos, que se encontram do lado de fora do capilar.

9. Embora o SNC tenha a capacidade de resistir a infecção e lesões, uma vez afetado, o SNC torna-se infectado, possuindo um baixo grau de resistência quando comparado com outros tecidos do corpo. *Cryptococcus neoformans*, que normalmente poderia ser relativamente não patogênico em outros órgãos, podem produzir morte se o SNC for afetado. Esse resultado é, em parte, atribuído à complexidade do SNC e ao fato de que é o órgão mais vital do corpo. Qualquer doença irá causar resultados catastróficos frequentes no SNC, o oposto que acontece em tecidos como pulmão, fígado e rins.

Neurônios

Os neurônios são as células mais vulneráveis do sistema nervoso e, provavelmente, de todo o corpo. Eles têm grandes necessidades de energia para manter o metabolismo normal, seus sistemas de transporte e a formação de proteínas do cito esqueleto no axônio, que podem estender- se por longas distâncias (>1 m), mas os neurônios carecem de reservas intracelulares adequadas de glicose. Por esse motivo, são completamente dependentes para a sobrevivência de um fornecimento adequado de sangue para fornecer glicose. Além disso, os neurônios são vulneráveis ao estresse oxidativo de radicais livres e têm habilidade limitada para tamponar as mudanças de íons cálcio dentro da célula, que podem interferir com a fosforilação oxidativa e a produção de ATP, tal como ocorre com a isquemia.

Os neurônios são especialmente suscetíveis à estimulação excessiva com aminoácidos neurotransmissores excitatórios chamados de *excitotoxinas*, como o glutamato e o aspartato. Esses neurotransmissores também são liberados em uma grande variedade de lesões neuronais, especialmente na isquemia neuronal. Em condições normais, os processos astrocíticos ao redor das sinapses têm sistemas de absorção eficientes para remover as excitotoxinas; assim, os neurônios não são danificados. Em quantidades excessivas, a ligação persistente das excitotoxinas aos receptores pode levar à degeneração neuronal e morte.

A aparência microscópica do corpo celular neuronal pode variar de acordo com a lesão. As trocas características do corpo celular neuronal são revisadas no Quadro 14-3.

Quadro 14-3 Alterações Microscópicas que Ocorrem no Corpo Celular Neuronal

1. Cromatólise central após a lesão axonal
2. Alteração da célula isquêmica

3. Alargamento do corpo celular em doenças de acúmulo lisossomal
4. Acúmulo de pigmento lipofuscina no envelhecimento
5. Acúmulo de neurofilamentos em certas doenças neurais degenerativas
6. Formação de corpos de inclusão em certas doenças virais
7. Vacuolização citoplasmática em encefalopatias espongiformes

Morte Celular Neuronal

Os neurônios podem morrer após uma lesão como resultado de um dos dois mecanismos: morte celular por apoptose ou morte celular por necrose. Esses mecanismos estão resumidos a seguir e discutidos em detalhes no Capítulo 1. Ambas as mortes celulares neuronais apoptótica e necrótica podem ocorrer ao mesmo tempo, ou em sequência temporal ou espacial dentro do sistema nervoso. Embora as mortes neuronais apoptótica e necrótica representem respostas diferentes dos neurônios à lesão, receptores idênticos, sistemas mensageiros e mecanismos de citotoxicidade provavelmente estão envolvidos em ambas as mortes celulares apoptótica e necrótica. Os fatores que determinam se a via apoptótica ou necrótica será ativada não estão claros, mas parecem depender do caráter do ligante inicial ou da lesão, dos tipos de receptores ativados na membrana da célula e das caspases expressas em resposta à lesão.

Morte Apoptótica da Célula (Morte Celular Programada)

A apoptose é um mecanismo regulatório autodestrutivo direcionado por genes e iniciado em uma única célula, e que leva à morte celular “programada”. Este mecanismo acontece (1) durante o desenvolvimento do sistema nervoso para assegurar a correta migração e orientação das camadas celulares e a remoção do excesso de células embrionárias, (2) para remover as células “velhas” (p. ex., renovação das células) nos órgãos, e (3) para manter a homeostasia do número de células nos sistemas dos órgãos que têm capacidade regenerativa (glândulas endócrinas).

A morte neuronal apoptótica é caracterizada por uma sequência de passos degenerativos celulares que podem ser identificados bioquimicamente e morfologicamente. Em seguida a sinais apropriados reconhecidos e interpretados pelos receptores da membrana da célula (Fas, receptor-1 do fator de necrose tumoral [TNF], apoptose relacionada com o TNF induzida por ligante de receptores), uma família de proteínas conhecidas como caspases é ativada. As caspases quebram os substratos celulares que são necessários para as funções celulares, e incluem as proteínas do cito esqueleto e as proteínas nucleares tais como as enzimas de reparo

do DNA. As caspases também ativam outras enzimas degradativas, como as DNAases, que quebram o DNA nuclear.

A participação da morte neuronal apoptótica em doenças neurológicas específicas será discutida com mais detalhes em seções subsequentes. Como exemplos, algumas infecções virais que ocorrem *in utero* produzem anomalias do desenvolvimento por desencadeamento de apoptoses que resultam em diferenciação defeituosa de camadas embrionárias de células granulares e de Purkinje, tal como ocorre na doença experimental de Borna. A isquemia moderada, as excitotoxinas, os hormônios, corticosteroides e as citocinas pró-inflamatórias podem induzir a morte das células apoptóticas. O vírus da raiva foi experimentalmente relacionado com a morte celular apoptótica.

A apoptose resulta em alterações nas características morfológicas das células, como retração, condensação do citoplasma, agrupamento, condensação e fragmentação da cromatina (Figs. 1-30 a 1.34). Como as células continuam a retrair, a cromatina nuclear é quebrada em unidades menores e, juntamente com o citoplasma condensado, é empacotada para a remoção pelos macrófagos. A inflamação não é induzida pela morte celular apoptótica.

Morte Necrótica da Célula

A necrose é um processo que geralmente afeta grupos de células em contraste com simples células isoladas, como observado na apoptose. A necrose é caracterizada pela seguinte sequência: degeneração hidrópica, tumefação da mitocôndria, picnose e fragmentação do núcleo, e lise celular eventual causada por dano na membrana plasmática e por inabilidade da membrana plasmática em controlar os gradientes de íons e fluidos (Figs. 1-11 a 1-17). Em contraste com a morte neuronal apoptótica, os restos celulares associados à morte neuronal necrótica irão elicitar uma resposta inflamatória.

Necrose neuronal aguda (alteração celular isquêmica)

A necrose neuronal aguda é uma resposta comum a uma variedade de lesões do SNC, como isquemia cerebral causada por perda de sangue e choque hipovolêmico, trombose vascular e falência cardíaca; mediadores inflamatórios; toxinas bacterianas; lesão térmica; metais pesados; deficiências nutricionais, como deficiência de tiamina; e trauma. Além disso, as condições que reduzem a geração de ATP por meio da fosforilação oxidativa também irão levar à degeneração neuronal e morte. Essas condições incluem: (1) interferência com a atividade da citocromo oxidase na mitocôndria causada por envenenamento com cianeto; (2) inibição competitiva da absorção de oxigênio no envenenamento por monóxido de carbono; e (3)

disponibilidade inadequada de glicose para o metabolismo neuronal na hipoglicemia.

A suscetibilidade das células e das estruturas dos tecidos do SNC à isquemia em ordem decrescente são: os neurônios, os oligodendrócitos, os astrócitos, a microglia e os vasos sanguíneos. Entretanto, dentro do grupo dos neurônios, alguns neurônios são mais sensíveis à lesão do que outros. Esse fenômeno é chamado de *vulnerabilidade neuronal seletiva.* As células de Purkinje, alguns neurônios estriados; neurônios da terceira, quinta e sexta lâminas corticais cerebrais; e as células piramidais hipocampais têm a maior vulnerabilidade. Uma vulnerabilidade regional de neurônios também tem sido descrita (córtex cerebral e estriato > tálamo > tronco encefálico > medula espinhal). A hipótese é que os neurônios mais vulneráveis provavelmente produzem mais excitotoxinas, como o glutamato, e são os mais sensíveis a elas. Por causa do arranjo microanatômico do córtex cerebral, os neurônios isquêmicos frequentemente ocorrem em um padrão laminar dentro da substância cinzenta cerebrocortical. O padrão microanatômico é responsável pelas lesões laminares observadas na polioencefalomalácia induzida por deficiência de tiamina em ruminantes e em outras doenças como intoxicação por sal em suínos e envenenamento por chumbo em ruminantes.

Após os vários tipos de lesão do SNC, ocorre um aumento inicial de liberação dependente de ATP dos íons cálcio intracelular normalmente sequestrados da mitocôndria alterada e do retículo endoplasmático. Também durante esse tempo, a despolarização neuronal potencializa a liberação do neurotransmissor neuroexcitatório glutamato A ativação persistente dos receptores do glutamato das células-alvo resulta em um distúrbio referido como excitotoxicidade. Essa atividade alterada leva a um notável influxo de cálcio extracelular para dentro das células, causando uma piora adicional na função mitocondrial e a geração de espécies reativas de oxigênio, como superóxido, peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila e óxido nítrico. Essas espécies reativas de oxigênio, que exercem seus efeitos especialmente nas membranas celulares ricas em lipídios, podem aumentar a excitotoxicidade existente, causar influxo adicional de cálcio para dentro das células como resultado do dano na membrana e, por fim, resultar em disfunção neuronal e morte. Além disso, a reperfusão do tecido isquêmico após a lesão isquêmica inicial pode aumentar a geração de metabólitos reativos de oxigênio, agravando então o dano tecidual. Outros fatores influenciadores incluem a temperatura do cérebro no momento da isquemia, com baixas temperaturas (tão baixas quanto uma queda de 2 °C) causando um efeito moderado e altas temperaturas causando um aumento no efeito da lesão neuronal após a isquemia.

Os neurônios são dependentes de um suprimento contínuo de oxigênio para se manterem viáveis e, se o fornecimento é interrompido por vários minutos, os

neurônios vulneráveis irão degenerar. A mudança na célula isquêmica também pode resultar de doenças metabólicas além da isquemia, como deficiência de tiamina e toxicose por cianeto, que interfere com o uso de oxigênio. Nas seções coradas com H&E, o citoplasma do corpo celular neuronal está encolhido, profundamente eosinofílico e frequentemente no formato angular a triangular (Fig. 14-16). O núcleo é reduzido em tamanho, é frequentemente triangular e é picnótico. O nucléolo e a substância de Nissl geralmente não são detectáveis. Os neurônios isquêmicos morrem e são removidos ou por um processo chamado de *neurofagia*, que é a fagocitose pelas células da microglia e macrófagos, ou por lise (Fig. 14-19). Após a necrose neuronal, ocorre a tumefação dos processos astrocíticos perineuronal e perivascular.

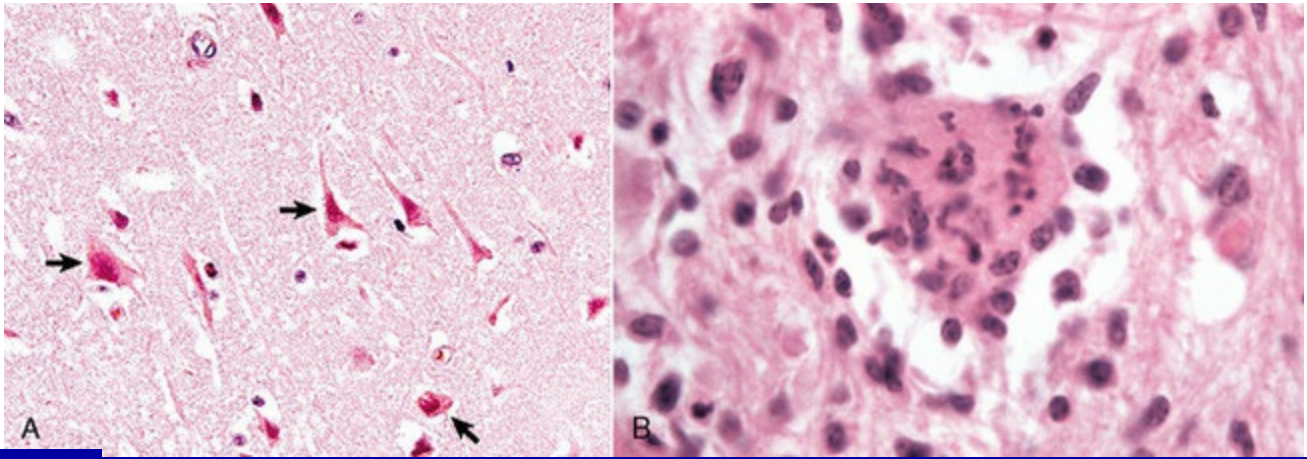



Fig. 14-16 Necrose neuronal (aguda), chamada de alteração de célula isquêmica, cérebro, cão. **A,** Isquemia neuronal. Os corpos celulares neuronais da lâmina cortical cerebral são avermelhados, angulares e encolhidos *(setas),* e seus núcleos são contraídos e densos. Essa lesão pode ser causada por isquemia neuronal. Coloração H&E. **B,** Neuronofagia. Esse corpo celular neuronal necrótico *(centro da figura)* é circundado por macrófagos que irão fagocitar os restos celulares. Coloração H&E.

*(**A**, Cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Necrose neuronal crônica (atrofia cerebral)

A morte neuronal e a perda de neurônios podem ocorrer como resultado de processos de doenças progressivas de longa duração no SNC. Essa perda, chamada de *atrofia neuronal simples*, é vista com doenças neurológicas de progressão lenta, como a atrofia cortical cerebral da idade, a lipofuscinose ceroide, e a degeneração neuronal cerebelar primária e multissistêmica. As lesões macroscópicas não são geralmente visíveis; mas, quando os neurônios cerebrocorticais morrem, pode ocorrer atrofia do giro cerebral, o que resulta em aumento do sulco (Fig. 14-17). As lesões microscópicas indicativas de uma perda precoce de neurônios constituem-se em um número reduzido de neurônios e astroglioses, e em atrofia e perda de neurônios em sistemas

relacionados funcionalmente. A perda de neurônios ao longo do tempo resulta em piora progressiva da disfunção neurológica.

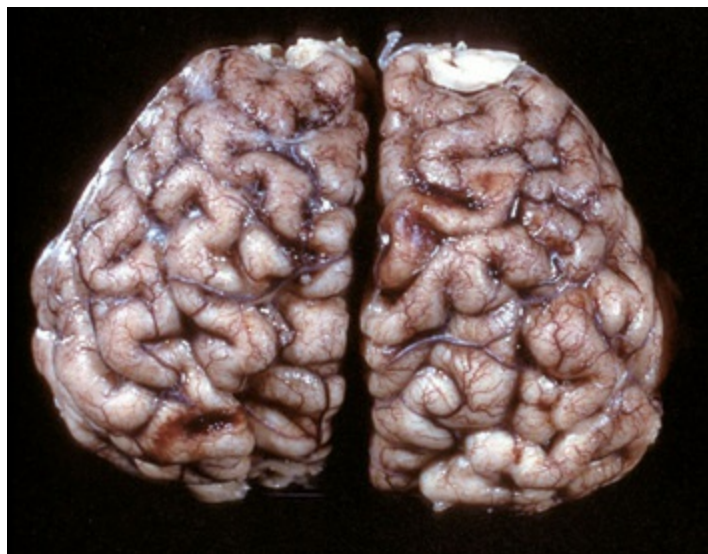



Fig. 14-17 Atrofia cortical cerebral, cavalo.

A atrofia é vista com uma variedade de doenças neurológicas com progressão lenta nas quais existe uma progressiva perda de neurônios. Estas doenças incluem a atrofia cortical cerebral da idade e a ceroide-lipofuscinose. As lesões macroscópicas características são estreitamento do giro cerebral com um consequente alargamento do sulco.

(Cortesia de Departament of Veterinary Biosciences, The Ohio State University.)

Degeneração Walleriana e Cromatólise Central

A lesão aos axônios do SNC e SNP pode resultar de uma variedade de causas, tais como: (1) transecção traumática levando à degeneração walleriana; (2) compressão e esmagamento; (3) neurectomias terapêuticas; (4) lesão por distenção de nervo; e (5) intoxicação.

Degeneração Walleriana

Em 1850, o Dr. Augustus Volney Waller descreveu o padrão de lesões microscópicas (necrose) nos axônios e na bainha de mielina seguintes à transecção. Essas mudanças são características da degeneração walleriana. Embora Waller tenha descrito esse processo nos nervos periféricos, o termo *degeneração walleriana* também é usado para descrever a necrose que ocorre nas fibras dos nervos no SNC depois de os axônios serem lesados (comprimidos ou danificados). Essas reações incluem tumefação do corpo celular neuronal, dispersão da substância de Nissl localizada centralmente, e deslocamento periférico do núcleo, que se denomina *cromatólise central* (Fig. 14-18); e a tumefação do axônio e mielina distal para o local de lesão podem inchar e romper, sendo a taxa proporcional ao diâmetro da fibra (Fig. 14-19). Assim, quanto maior for

o diâmetro do axônio, mais rápida é a taxa da degeneração walleriana.

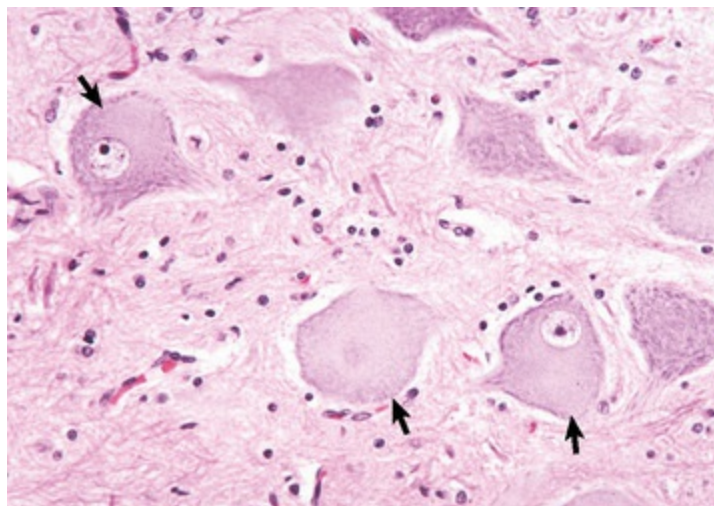



Fig. 14-18 Cromatólise central, corpo celular do neurônio, cão.

Compare com as Figuras 14-4, *B* e 14-7. Os neurônios afetados têm núcleos excêntricos e citoplasma central pálido com substância de Nissl dispersa *(setas)*.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

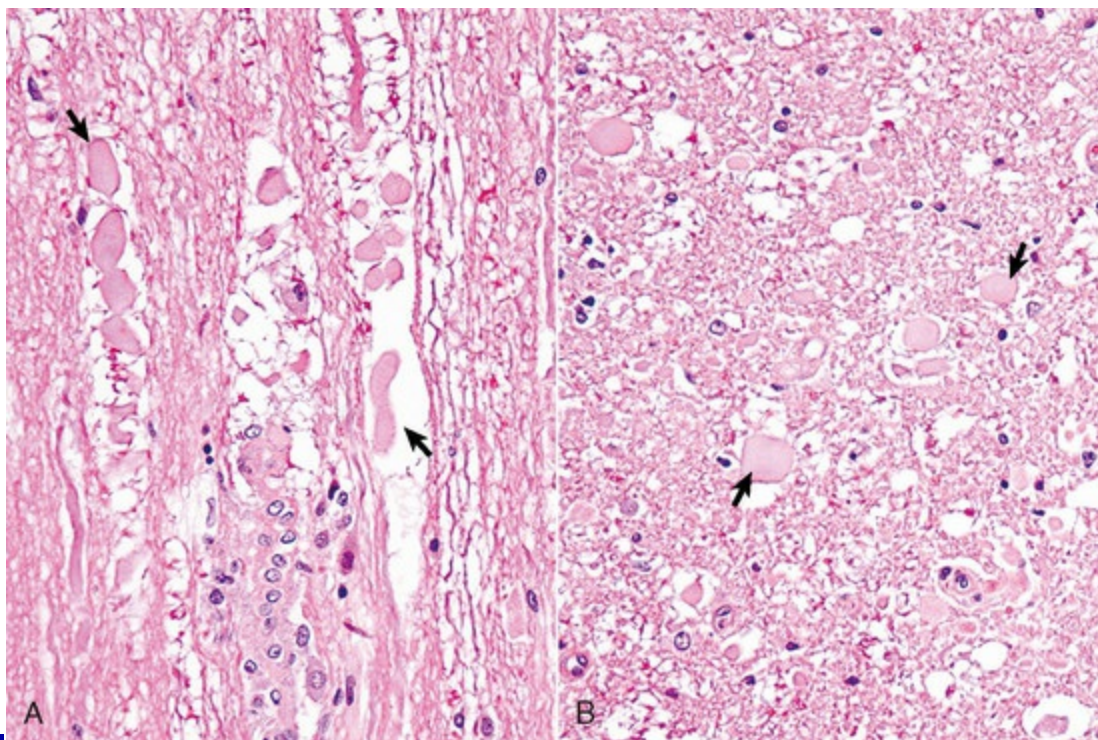



Fig. 14-19 Degeneração walleriana, seção transversal da medula espinhal, cão.

A, Corte longitudinal. As setas mostram axônios tumefeitos. Coloração H&E. **B,** Seção transversal. Coloração H&E. A laceração e/ou a compressão significativa dos nervos mielinizados causam uma sequência específica de alterações estruturais e funcionais no axônio e na mielina (distal do ponto de lesão) referida como degeneração walleriana (Figura Web. 14-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os axônios estão inicialmente tumefeitos *(setas)* e eventualmente são removidos por fagocitose para deixar espaços limpos, que anteriormente foram locais de fibras nervosas. Os corpos celulares dos neurônios afetados usualmente têm cromatólise central, mas são

metabolicamente ativos na tentativa de regenerar a porção perdida do axônio (não mostrado; Fig. 14-18).

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Mais informações sobre este tópico, incluindo a Figura Web 14-3, estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Macroglia

Astrócitos

As reações astrocíticas comuns na lesão do SNC são a tumefação, a hipertrofia, a divisão e a deposição de filamentos intermediários nos processos celulares. O termo astrocitose significa que os astrócitos aumentaram em tamanho e número em resposta à lesão, enquanto o termo *astrogliose* (quase que sinônimo de hipertrofia) refere-se à síntese dos filamentos intermediário, e ao aumento na extensão, na complexidade e nas ramificações dos processos astrocíticos. O reconhecimento dessas diferenças baseia-se em avaliação histopatológica.

A tumefação é uma resposta aguda e é reversível, ou pode progredir com o tempo para a hipertrofia. Os astrócitos tumefeitos têm uma coloração clara ou um citoplasma vacuolado. Os astrócitos entumescem após a isquemia por causa do aumento da absorção de sódio, cloreto e íons potássio, e água em um esforço para manter a homeostasia no microambiente extracelular. É importante lembrar que tal tumefação depende do astrócito estar viável e ainda ter uma membrana plasmática semipermeável, mesmo que seu funcionamento possa estar alterado. Com a progressão, e se o grau e a duração da isquemia forem suficientemente graves para resultar na morte celular, a membrana plasmática se torna totalmente permeável e a célula não entumesce, mas se torna enrugada, encolhida e desintegra-se, como descrito sobre as mudanças celulares isquêmicas dos neurônios.

Se a lesão é grave, os processos astrocíticos se fragmentam e desaparecem, o que é seguido pela lise do corpo celular. Os astrócitos hipertrofiados, frequentemente referidos como *"reativos"*, representam uma resposta a uma lesão leve ao SNC. Por causa do aumento nos filamentos intermediários, principalmente da GFAP, o citoplasma se torna aparente junto com um aumento da extensão e nas ramificações dos processos com coloração H&E. O aumento nos filamentos intermediários e, consequentemente, a intensidade da coloração imuno-histoquímica da GFAP nessas células são tão dramáticos que alguns definiram os astrócitos reativos com base nessas mudanças. Em condições degenerativas proteladas, os astrócitos chamados de *gemistócitos* podem ser observados (Fig. 14-20). Estas células têm núcleo excêntrico e

abundante citoplasma rosa homogêneo, em contraste com a falta de citoplasma visível em astrócitos normais com coloração H&E de rotina. Animais com encefalopatia hepática podem ter uma lesão única microscópicas no cérebro afetando os astrócitos do córtex cerebral. Os núcleos astrocíticos tendem a ser em pares, ocasionalmente com proeminentes nucléolos centrais e cercados por um espaço livre, que é o citoplasma edematoso. Eles são chamados de astrócitos de *Alzheimer tipo II* (Fig. 14-10, *D*).

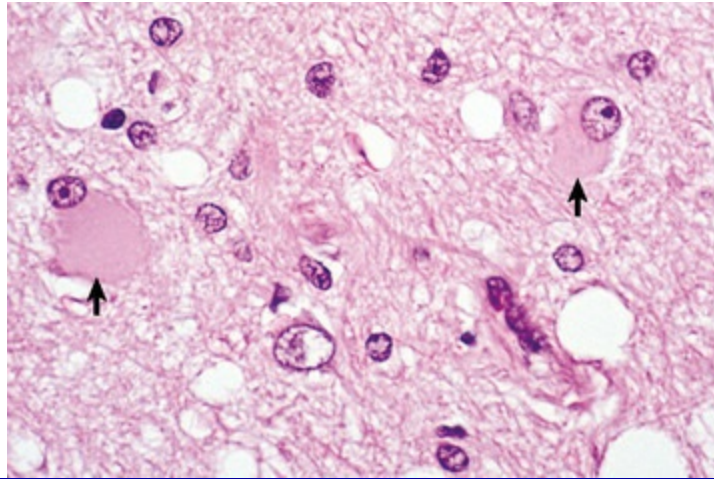



Fig. 14-20 Gemistócitos (astrócitos gemistóticos), cérebro, cão.

Quando os astrócitos reagem à lesão, inicialmente por hipertrofia e, mais tarde, pela síntese de filamentos gliais aumentados (astrogliose), o núcleo aumenta e frequentemente o corpo celular, que não é normalmente visível nas seções coradas com H&E, irá tornar-se visível. Estes astrócitos são chamados de gemistócitos (astrócitos roliços) *(setas)*. Eles ocorrem em doenças onde existe uma alteração nos balanços de fluido intra e extracelulares ou lesão ao parênquima, onde a cura se dará pelas cicatrizes gliais (astrogliose, p. ex., para encapsular um abscesso profundo ou preencher uma pequena área de espaço profundo). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A proliferação astrocitária pode ocorrer em lesões do SNC; mas, na maioria dos casos, a capacidade proliferativa é limitada. Quando isso ocorre, os exemplos mais dramáticos estão associados à tentativa dos astrócitos reativos (astrogliose) de encapsular os abcessos e neoplasmas, ou de preencher as áreas cavitadas que resultam da lise de neurônios necróticos com os processos dos astrócitos. O assentamento das fibras gliais é referido como *cicatriz glial.* É formado por uma rede de processos astrocíticos que fornece uma barreira frouxa que separa o cérebro danificado do tecido adjacente mais normal. Essa interface astroglia-fibroblasto no SNC lesado tenta reformar a glia limitante, restaurar a barreira hematoencefálica, e restabelecer o fluido e o balanço eletrolítico.

Oligodendrócitos

Os oligodendrócitos reagem à lesão com tumefação da célula, hipertrofia e degeneração. Ambos os oligodendrócitos perineural e interfascicular podem ficar tumefeitos, hipertrofiar e degenerar; entretanto, somente as células precursoras da oligodendroglia podem proliferar para substituir as células degeneradas. A participação que os oligodendrócitos perineurais ou satélites têm na função neuronal normal e na lesão neuronal não foi definitivamente esclarecida. Microscopicamente, essas células ficam tumefeitas e hipertrofiam em torno dos neurônios lesados e essa resposta à lesão é chamada de *satelitose* (Fig. 14-10, *B)*.

A degeneração dos oligodendrócitos interfasciculares causada por isquemia, certos vírus, toxicidade por chumbo e autoimunidade pode resultar em degeneração seletiva da bainha de mielina, referida como *desmielinização primária.* Desmielinização primária é a perda de mielina em torno de um axônio intacto, o que resulta na alteração da velocidade de condução de um potencial de ação através do axônio, levando à disfunção clínica (Fig. 14-21). Os mecanismos de desmielinização primária estão resumidos no Quadro 14-4. Lesões persistentes ou repetitivas às células mielinizadas e suas bainhas de mielina podem levar a uma atrofia neuronal irreversível. As células precursoras dos oligodendrócitos localizados na zona subventrivular do SNC podem amadurecer nos oligodendrócitos interfasciculares, e também podem proliferar em resposta à lesão não citocida e se envolverem na remielinização subsequente à desmielinização primária.

Axônios normais (potencial propagação da ação em um axônio)

A Axônio amielínico (condução contínua de troca iônica)

B Axônios mielinizados (condução saltatória)

Axônios desmielinizados (potencial propagação da ação em um axônio)

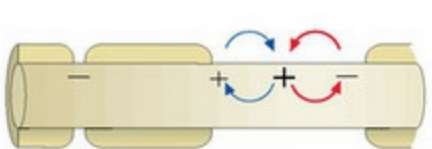
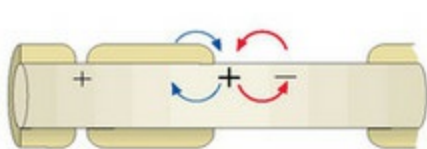
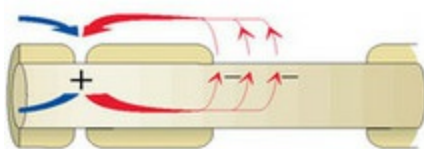
C Desmielinização parcial

D Desmielinização completa

Fig. 14-21 Condução do potencial de ação axonal e o efeito da desmielinização.

A velocidade do processo de condução é determinada pelo diâmetro do axônio e do seu grau de mielinização. Quando os axônios aumentam em diâmetro, a resistência ao fluxo de íons diminui, permitindo que o potencial de ação flua mais rápido. Além disso, o grau de mielinização é diretamente proporcional ao diâmetro do axônio. Então, o conceito de que quanto mais mielina mais rápida é a velocidade do impulso é verdade até o ponto no qual a mielina é normal em espessura. Para um axônio cuja mielina é reduzida, a condução do potencial de ação é mais lenta. Sob condições normais, a locomoção é um evento bem coordenado que requer o tempo preciso (velocidade) da condução do impulso para gerar movimentos coordenados. Se a velocidade do potencial de ação é alterada por doença, especialmente desmielinização, então a condução do potencial de ação será atrasada, e o que são normalmente movimentos coordenados se tornam incoordenados. **A,** Nos axônios não mielinizados, os potenciais de ação são conduzidos a velocidades relativamente "mais lentas" por um processo de condução de troca de íons contínua (Figura Web 14-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). **B,** Nos axônios mielinizados, os potenciais de ação são conduzidos em velocidades relativamente "mais rápidas" por um mecanismo chamado de condução saltatória. A atividade ótima da condução saltatória é dependente de se ter um grau apropriado de mielinização (como determinado pelo diâmetro axonal) por toda a extensão do axônio. **C,** Nos axônios que perderam alguma, mas não toda, lamela de mielina de um ou mais internodos de tal forma que existe um cobertura de mielina mais fina, a velocidade da condução saltatória é reduzida por causa da perda do potencial de ação através dessa fina bainha de mielina, resultando em disfunção clínica do sistema nervoso. **D,** Nos axônios que perderam toda a sua mielina de um ou mais internodos (desmielinização primária completa dos internodos), a velocidade da condução saltatória é reduzida por causa da conversão da condução saltatória para condução contínua de troca de íons nas áreas onde os internodos perderam sua mielina. Então, a velocidade e o tempo do potencial de ação são substancialmente reduzidos, levando à disfunção clínica no sistema nervoso.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Quadro 14-4 Mecanismos da Desmielinização Primária

1. Defeitos de enzima hereditários resultando na formação de mielinas anormais
   Leucodistrofias em humanos e animais
2. Deficiência na síntese e manutenção de mielina
   Infecção
   Vírus da hepatite de rato em camundongos e leucoencefalopatia multifocal progressiva em humanos; em ambos os casos, os oligodendrócitos são seletivamente destruídos por agentes virais e a mielina não pode ser mantida.
   Nutricional
   A falta de manutenção da mielina acontece em decorrência da deficiência de cobre, má nutrição, e deficiência de vitamina B_{12}.
   Toxinas
   Intoxicação por cianeto
   Toxidade da cuprizona

3. Perda de mielina como consequência do edema citotóxico (estado espongioso)

Intoxicação por hexaclorofeno, edema geralmente prolongado

4. Destruição da mielina por metabólitos-detergente

Lisolecitina, um metabólito da fosfolipase A (normalmente presente no sistema nervoso), pode destruir mielina.

5. Destruição imunológica da mielina

Mediada por células

Encefalite alérgica experimental (EAE)
Landry-Guillain-Barré (humanos)
Paralisia de Coonhound
Doença de Marek (galinhas)
Vários estágios de esclerose múltipla em seres humanos
Vários estágios da cinomose canina

A lesão ao SNC ou ao SNP pode levar à perda de mielina secundária à lesão do axônio e do seu corpo celular, ou à morte do neurônio. Quando os axônios são lesados, a mielina lamelar que forma os internodos fica retraída e é removida por fagocitose. Em algumas circunstâncias, os oligodendrócitos ou as células de Schwann, células formadores de mielina no SNP, também degeneram. Essa forma de degeneração de mielina é denominada de *desmielinização secundária* e se segue à degeneração ou perda do axônio (semelhante à degeneração walleriana).

Células Ependimárias

As respostas das células epiteliais ependimárias e do plexo coroide à lesão são a atrofia, a degeneração e a necrose. A atrofia geralmente ocorre em resposta ao aumento dos ventrículos, assim como ocorre com o hidrocéfalo. Os cílios e os microvilos das células afetadas são reduzidos em número e também acontece uma redução nas suas organelas celulares, como o retículo endoplasmático e a mitocôndria. Uma lesão adicional que acompanha o aumento ventricular é o estiramento e o dilaceramento do revestimento ependimal. Nesses exemplos, as áreas resultantes da descontinuidade ependimal resultam na exposição direta do SNC subependimal ao FCE. Infelizmente, as células ependimárias dos mamíferos não regeneram e, portanto, não reparam as áreas desnudas. Após 1 a 2 semanas, a astrogliose, que varia grandemente em grau e uniformidade, ocorre nas áreas expostas. A astrogliose pode estender-se para dentro do espaço ventricular ou ser mínima em extensão e confinada à área periventricular. Pode ocorrer edema intersticial periventricular, perda de mielina e perda axonal.

A inflamação do epêndima, chamada de *ependimite,* também pode surgir, com infecção sendo a causa mais comum. Mais comumente, os micro-organismos ganham

uma entrada para o epêndima via circulação ao se alojarem no plexo coroide, por meio de contaminação direta a partir de uma ruptura de um abscesso cerebral dentro do sistema ventricular, e por refluxo retrógrado através das aberturas laterais do FCE infectado a partir do espaço subaracnoide nos casos de leptomeningite. No caso de infecção bacteriana, o exsudato supurativo que se forma no FCE pode causar hidrocéfalo obstrutivo, embora o desenvolvimento deste não possa sempre ser explicado com base na obstrução.

Microglia

A microglia é frequentemente a primeira célula no SNC a reagir a uma lesão, e a magnitude da resposta é graduada e correlacionada com a gravidade do dano. As respostas da microglia a uma lesão são a hipertrofia, a hiperplasia, a fagocitose dos restos celulares e da mielina, e a neuronofagia, sendo esta última a remoção dos corpos celulares de neurônios mortos. Após a lesão, a microglia progride por meio de um estágio de ativação, tornando-se células reativas completamente imunocompetentes. Essas células reativas rapidamente proliferam focalmente, formando nódulos gliais (Fig. 14-22), ou mais difusamente, dependendo da natureza da lesão. Como mencionado, de comum acordo com os astrócitos e os neurônios, a microglia ajuda a coordenar os eventos inflamatórios no SNC. A microglia residente e os macrófagos derivados do sangue expressam antígenos do MHC de classes I e II, servem como células apresentadoras de antígenos, e possuem um amplo armamento de moléculas de adesão, citocinas e quimiocinas. Uma vez ativadas, essas células também produzem óxido nítrico, intermediários reativos de oxigênio e outros mediadores químicos da inflamação que podem danificar o SNC se não estiverem sob um estrito controle. Quando ocorre a necrose do tecido, os macrófagos derivados dos monócitos sanguíneos fagocitam os restos carregados de lipídios dos neurônios mortos e da glia, se tornam macrófagos espumosos denominados *células de gitter* (Fig. 14-23) e se acumulam no SNC danificado.

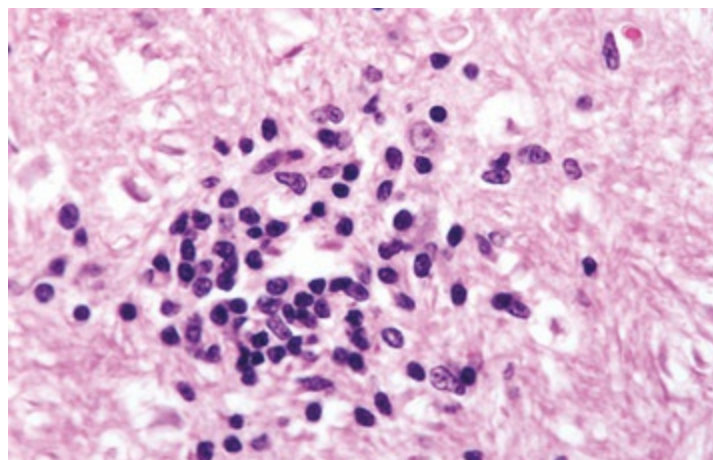



Fig. 14-22 Nódulo glial, tronco encefálico, cão.

Esses nódulos (*centro da figura*) são formados por células da microglia reativa e macrófagos, e ocorrem mais frequentemente nas encefalites virais. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

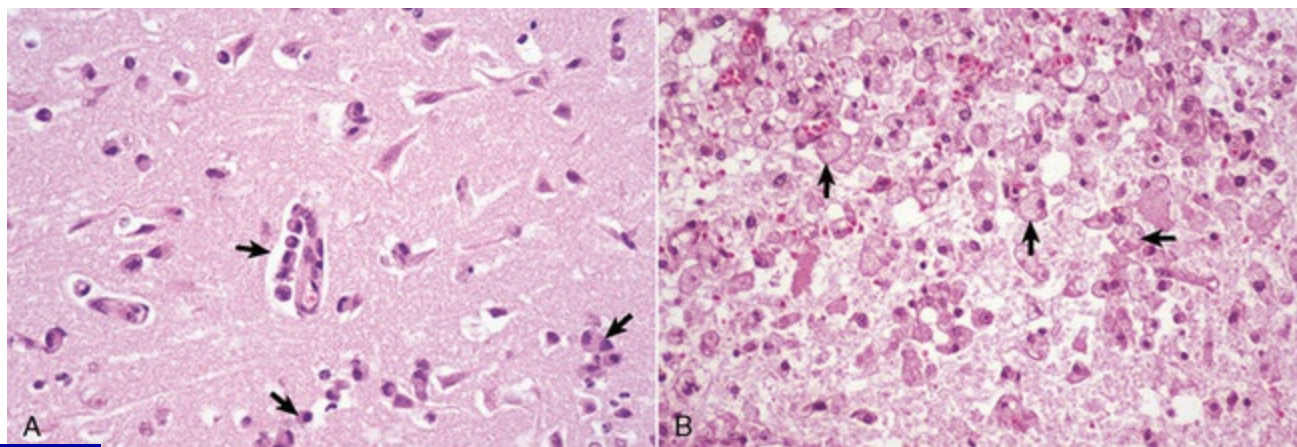



Fig. 14-23 Células gitter, cérebro.

A, Polioencefalomalácia precoce, vaca. Observe os neurônios angulosos, eosinofílicos com núcleos picnóticos (alteração celular isquêmica). Monócitos *(setas)* no espaço perivascular foram recrutados da vasculatura. Estas células irão tornar-se macrófagos e fagocitar os restos celulares dos neurônios necróticos e a mielina das fibras nervosas em degeneração após a morte de seus neurônios. A microglia também participa nessa resposta fagocítica. Os macrófagos, que ingeriram a mielina degenerada ou outros restos celulares, têm citoplasma espumoso e são denominados células gitter. Coloração H&E. **B,** Áreas necróticas velhas, cão. O parênquima do cérebro normal se liquefez e os restos foram ingeridos pelos macrófagos *(setas),* o que resultou no citoplasma dessas células se tornasse espumoso. Eles são agora designados como células gitter ou simplesmente macrófagos espumosos.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Meninges

Os processos patológicos que inicialmente envolvem as meninges, mais comumente as leptomeninges, podem, secundariamente, invadir o SNC por causa da aposição próxima entre os dois tecidos. Inversamente, os processos que primariamente afetam o SNC podem secundariamente afetar as meninges, mais comumente as leptomeninges.

A meningite se refere à inflamação das meninges. No uso comum, o termo geralmente se refere à inflamação da leptomeninge, em contraste à inflamação da dura-máter, que é referida como *paquimeningite*. A leptomeningite pode ser aguda, subaguda ou crônica e, dependendo da causa, supurativa, não supurativa ou granulomatosa, com o exsudato e as células inflamatórias localizando-se principalmente no espaço subaracnoide. Além do transporte axonal retrógrado, como

ocorre com, por exemplo, *Listeria monocytogenes*, os agentes infecciosos se espalham para as meninges hematogenosamente por extensão direta ou por tráfego leucocítico.

Outras lesões da meninge são: (1) inflamação do periósteo dura externo após a osteomielite, formação de abscessos extradurais e fratura craniana, além de envolver a dura interna como uma extensão da leptomeningite; e (2) proliferação das células mesoteliais na dura interna, células aracnoides, fibroblastos e células da pia-máter em resposta à irritação. As lesões adicionais provavelmente relacionadas à idade ou a degeneração incluem a formação de ninhos de células do tipo mesotelial na superfície externa da membrana aracnoide, mineralização da membrana aracnoide em humanos e mineralização mais ossificação da dura-máter na medula espinhal em seres humanos e cães. A ossificação dural no cão, que tende a afetar as dura-máteres ventral, cervical e lombar, é mais comumente encontrada em raças de grande porte, embora raças de pequeno porte possam ser afetadas. O significado clínico dessa lesão foi debatido, mas não definido.

Sistema Circulatório

Resposta da Célula Endotelial (e Vasos Sanguíneos) à Lesão

Como muitas doenças infecciosas e neoplásicas apresentadas neste livro são disseminadas através do organismo via sistema circulatório, as células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos, especialmente os capilares, estão sujeitas a uma variedade de lesões. A doença bacteriana hematógena do SNC ocorre na interface entre as substâncias branca e cinzenta nos hemisférios cerebrais. Esse fenômeno é considerado o resultado de alterações abruptas no fluxo vascular ou no diâmetro luminal dos vasos na interface. Essas mudanças podem tornar as células endoteliais mais suscetíveis a lesão, vasculite e trombose, ou predispor os vasos a reter tumores ou êmbolos bacterianos

A lesão endotelial pode ser reversível ou não reversível, resultando em necrose. Lesões que resultam em disfunção endotelial podem incluir a ativação e a liberação de mediadores vasoativos, como histamina, levando a alterações locais e/ou sistêmicas no fluxo vascular, pressão e permeabilidade. Produtos bacterianos e citocinas inflamatórias elicitadas podem causar, direta ou indiretamente, inflamação vascular (vasculite), provocando trombose e coagulação intravascular disseminada. A meningoencefalite trombótica do gado, causada pela bactéria *Histophilus somni* (antes denominada *Haemophilus somnus*), é um exemplo desse tipo de lesão (Fig. 14-89). Certos herpes-vírus e protozoários também podem infectar as células endoteliais e causar necrose endotelial com vasculite, hemorragia e trombose. Finalmente, alguns patógenos, como a angioinvasiva *Mucor* spp., invadem diretamente os vasos

sanguíneos, resultando em necrose do endotélio. A vasculite que resulta em trombose pode causar isquemia tecidual, infarto e edema vasogênico da área do SNC afetada. Uma revisão da lesão endotelial pode ser encontrada no Capítulo 2.

Infarto

Infarto significa necrose de um tecido em sequência a uma obstrução (isquemia) do seu suplemento de sangue arterial. A taxa na qual a isquemia do SNC ocorre determina o grau da lesão que se segue. Quanto mais rápido for o início da isquemia, mais grave será a lesão. Entretanto, se a obstrução é repentina, como a causada por um êmbolo, muitos neurônios podem morrer dentro de minutos e outros componentes, dentro de horas. Esse resultado também se aplica às lesões compressivas do SNC que produzem uma redução repentina no fluxo sanguíneo, tal como pode ocorrer com a compressão súbita que ocorre rapidamente na hérnia de disco do tipo I de Hansen em cães. Se o fluxo sanguíneo através da artéria é gradualmente reduzido, por exemplo por causa da arteriosclerose, existe tempo suficiente para os vasos anastomóticos dilatarem e compensarem. As anastomoses das artérias que penetram a partir das superfícies ventral e cortical do cérebro são insuficientes para prevenir o infarto seguido da oclusão repentina de uma ou mais dessas artérias. Se a compressão é lenta — tal como a causada por um lento desenvolvimento da hérnia de disco de tipo II de Hansen em cães; ou por um lento crescimento de um neoplasma a partir do exterior, tal como o meningioma no gato –, o tecido neural adjacente irá atrofiar para acomodar a massa.

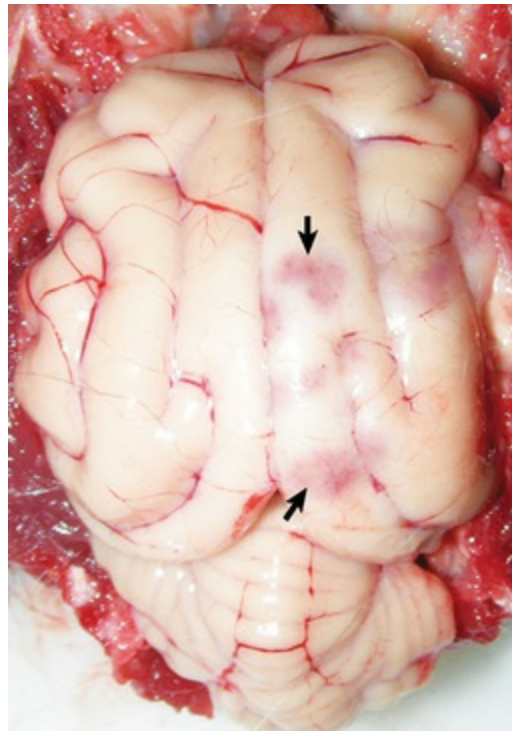



Fig. 14-24 Malacia, oclusão vascular, isquemia, infarto, cérebro, gato.

Muitos focos vermelhos-rosa *(setas)* são áreas de necrose isquêmica secundária à oclusão vascular causada por metástase cerebral de carcinoma broncoalveolar.

(Cortesia de Drs. C.A. Lichtensteiger e R.A. Doty, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A necrose cerebral, comparável ao infarto seguido de oclusão vascular, pode, também, resultar de outras causas, incluindo interrupção da circulação cerebral causada por parada cardíaca, hipotensão súbita advinda da redução do rendimento cardíaco, e redução ou ausência de oxigênio no ar inspirado. As outras causas são: função alterada da hemoglobina como resultado de intoxicação por monóxido de carbono, inibição da respiração tecidual após intoxicação por cianeto, ingestão de substâncias tóxicas e venenos, e deficiências nutricionais.

Quando uma artéria que supre o SNC é subitamente obstruída, o fornecimento de sangue para as células no centro da área infartada é rapidamente interrompido e, se isto for mantido por um período suficiente, todas as células morrem. Os neurônios na borda destas áreas continuam a receber algum sangue dos vasos não obstruídos. Especula-se que os terminais axonais dos neurônios isquêmicos degenerados, no centro do infarto, liberam quantidades excessivas do neurotransmissor glutamato, causando lesão aos neurônios ainda viáveis nas bordas e aumentando a extensão do infarto. Esse processo começa após a ligação do neurotransmissor glutamato aos receptores nos neurônios viáveis das bordas, induzindo um movimento anormal de íons cálcio para dentro das células recebedoras seguido por um aumento na concentração de íons cálcio intracelulares. Esse aumento de íons cálcio contribui para uma cascata multifuncional que culmina com a morte neuronal. Quando ocorre uma hemorragia com infarto, a lesão mecânica da pressão mais o deslocamento de tecido pela hemorragia podem causar um dano adicional. Consulte a Tabela 14-1 para obter informações sobre as respostas reparadoras associadas à resolução do infarto.

Tabela 14-1 Sequência Cronológica de Alterações dentro da Área Infartada (no Animal Vivo) após um Evento Isquêmico

Tempo após Evento Isquêmico	Alteração de Tecido
Imediato (segundos)	Cessação do fluxo sanguíneo (isquemia) e acumulação de resíduos de produtos
Poucos minutos	Lesão e morte celulares; necrose e coagulação de edema; hemorragia (especialmente na substância cinzenta)

20 minutos	Primeira evidência microscópica de lesão neuronal (perfusão-fixação)
1-2 horas	Primeira evidência microscópica de lesão neuronal (imersão-fixação)
2 horas	Coloração pálida de infarto microscopicamente (substância branca); inchaço do endotélio capilar; aumento no tamanho do núcleo dos astrócitos;
3-5 horas	Alteração da célula isquêmica na maioria dos neurônios; inchaço da oligodendroglia e da astroglia; início da clasmatodendrose astrocitária
6-24 horas	Início da infiltração neutrofílica; alteração da mielina (coloração pálida), 8-24 horas; degeneração e queda da oligodendroglia, 8-24 horas; inchaço astrocítico, e retração e fragmentação do processo (clasmatodendrose), e degeneração*; citoplasma de astrócitos visível, 8-24 horas*; degeneração vascular e deposição de fibrina, 8-24 horas; trombose,†6-24 horas; início da proliferação endotelial na margem de infarto, 9 horas
8-24 (até 48) horas	Detecção inicial de infarto menos hemorrágico; infarto edematoso (inchado), macio, pálido, ou hemorrágico e demarcado
1-2 dias	Inchaço das bainhas de mielina e axônios; infiltração neutrofílica proeminente
2 dias	Perda proeminente de células neuroectodérmicas; proliferação contínua de células endoteliais; número reduzido de neutrófilos; aumento inicial de células mononucleares (células gitter)
3-5 dias	Grande número de células mononucleares (células gitter); desaparecimento dos neutrófilos; proliferação contínua das células endoteliais; o número de capilares parece aumentar; início da proliferação astrocitária (muitas vezes à margem do infarto)
5-7 dias	Macrocospicamente, o inchaço do infarto atinge o máximo
8-10 dias	Redução do inchaço grave de infarto; necrose de liquefação; grande número de células mononucleares (células gitter); proliferação contínua das células endoteliais; início de atividade fribroblástica com formação de colágeno variável mas bastante proeminente no tecido do SNC adjacente às meninges; início do aumento da produção de fibras astrogliais, 5-13 dias
3 semanas-6 meses	Diminuição das células mononucleares; aumento da densidade das fibras astrogliais (especialmente na margem); proliferação astrocitária reduzida; astrócitos voltam à aparência original; estágio cístico de infarto, 2-4 meses; rede vascular pode apresentar cisto; reduzida proliferação de células endoteliais

* O grau de lesão dos astrócitos depende da localização (por exemplo, central ou periférica) das células dentro do infarto.

† Obviamente, a trombose pode ocorrer antes do que 6 horas. Esse é o momento em que ela pode ser

inicialmente proeminente.

Embora ocorram através do mesmo mecanismo, as áreas de infarto cerebral diferem um pouco na aparência dos infartos em outros tecidos (Fig. 14-25). A abundância de lipídios e enzimas, mais a falta relativa de estroma tecidual conjuntivo fibroso no cérebro e na medula espinhal, resultam em áreas afetadas eventualmente se tornando moles por causa da liquefação da necrose. A aparência mole do infarto também pode diferir de acordo com a localização. As lesões que afetam a substância cinzenta tendem a ser hemorrágicas, enquanto o infarto da substância branca é frequentemente pálido. Essa diferença é provavelmente resultante, em parte, de uma malha capilar menos densa na substância branca e, em parte, pelo fato de que os vasos que suprem a substância branca têm menos anastomoses do que aqueles da substância cinzenta. Os tecidos infartados seguem uma sequência de alterações características que podem permitir uma determinação relativamente precisa do tempo decorrido do infarto. Um esboço dos eventos que ocorrem cronologicamente após um episódio isquêmico que dura mais de 5-6 minutos e é seguido de reanimação de um animal é apresentado na Tabela 14-1. Como pode ser visto, as mudanças dos tecidos listados na Tabela 14-1 transcorrem diferentes períodos de tempo para se desenvolver no animal vivo ressuscitado após a isquemia. As variações no tempo em que lesões específicas ocorrem dependem da extensão e duração do evento isquêmico inicial. Após a remoção dos restos celulares e de mielina, o infarto é reparado pelos astrócitos. Se o infarto é pequeno (< 1m m), ele é preenchido via astrogliose; se o infarto é maior, é encapsulado para formar um cisto.

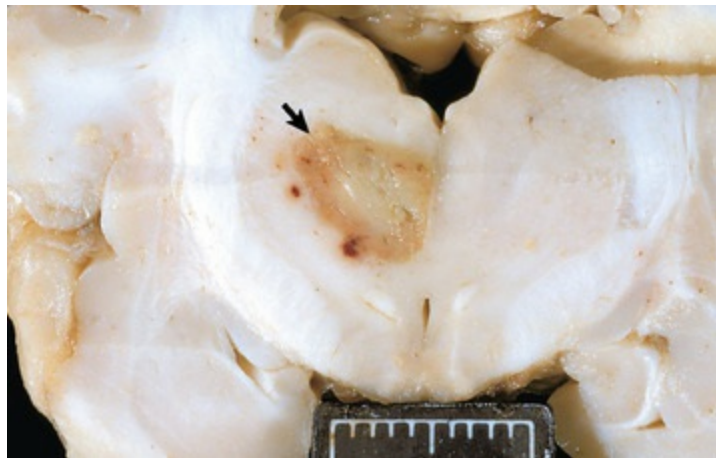



Fig. 14-25 Infarto do SNC, cérebro, tálamo, cão.

Uma área focal, nitidamente demarcada de descoloração amarela e malacia (amolecimento) *(seta)* no tálamo central esquerdo é mais provavelmente um infarto. Escala = 2 cm.

(Cortesia de Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University.)

Tumefação e Edema do SNC

Tumefação Congestiva do Cérebro

A tumefação congestiva do cérebro, diferentemente do edema cerebral, é considerada resultado, pelo menos em parte, de uma vasodilatação não regulada após um trauma e pode causar sérios danos cerebrais (até mais graves do que a lesão inicial) se não for controlada apropriadamente. Essa lesão representa um aumento do cérebro que resulta em pressão intracraniana elevada causada pelo aumento do diâmetro da vasculatura que contém sangue; enquanto o edema resulta em um aumento na pressão após o acúmulo de fluido no interstício ou intracelularmente, mas fora da circulação. A tumefação cerebral aguda pode ser localizada (geralmente a de menor significância) quando associada a lesões focais ou generalizadas (frequentemente mais sérias) causadas por lesão difusa do cérebro. Embora raramente vista em animais domésticos, uma exceção importante em termos de lesões focais é a hemorragia extracerebral (hematoma subdural agudo em humanos), que — embora envolva principalmente a superfície de um hemisfério — pode causar mais efeito de massa (tumor do cérebro) por baixo do hemisfério cerebral do que o próprio hematoma. Em tais circunstâncias (hematoma subdural agudo), a pequena quantidade de sangue no espaço subaracnoide não é a única razão para o estado neurológico do paciente. Se o hematoma é removido, a tumefação aguda do cérebro pode progredir tão rapidamente que o cérebro se protui (forma uma hérnia) através do local da craniotomia.

As formas mais sérias de lesão difusa do cérebro são associadas a tumefações agudas e generalizadas do cérebro. Às vezes é difícil determinar a importância relativa do edema nos indivíduos afetados porque um edema agudo inicial (detectável 30 minutos logo após a lesão em humanos) pode ser seguido, depois de várias horas ou dias, por um edema cerebral verdadeiro (como resultado do aumento da permeabilidade vascular), que pode ser a verdadeira lesão deletéria. A lesão peroxidativa aos vasos sanguíneos tem sido uma causa proposta de vasodilatação patológica no SNC pós-traumático.

Edema Cerebral

A base da nossa compreensão atual do edema cerebral avançou com Klatzo em 1967, quando ele propôs dois tipos distintos: (1) edema citotóxico ou tumefação celular, causado por aumento no fluido intracelular com permeabilidade vascular normal; e (2) edema vasogênico ou tumefação tecidual, causado por aumento do fluido extracelular resultado do aumento na permeabilidade vascular (Fig. 14-26). Outros tipos de edema cerebral foram identificados, como o edema hidrostático (ou

intersticial) associado a aumento na pressão hidrostática do FCE (resultado de hidrocefalia interna obstrutiva) e o edema hipo-osmótico, que é dependente do desenvolvimento de um gradiente osmótico anormal entre o sangue e o tecido nervoso. Os tipos de edema no SNC estão resumidos na Tabela 14-2. Deveria ser enfatizado que, dependendo da natureza da lesão, múltiplos mecanismos podem contribuir para o edema no SNC, e essas distinções não são sempre claramente definidas ou distintas. A alteração espongiforme e o *status spongiosus* também serão discutidos nesta seção.

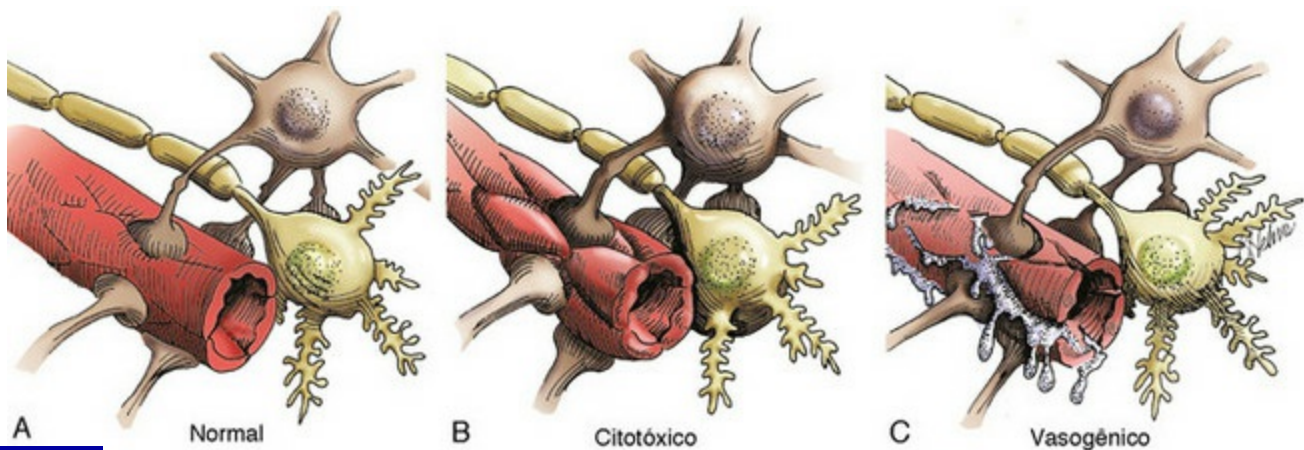



Fig. 14-26 Tipos de edema cerebral.

A, Barreira hematoencefálica normal. As células endoteliais são vermelhas; os astrócitos são bege; os neurônios são amarelo claro. **B,** Edema citotóxico. O edema citotóxico é caracterizado por um acúmulo de fluido intracelularmente (nos neurônios, astrócitos, oligodendrócitos e células endoteliais) como resultado de um metabolismo celular alterado, frequentemente causado pela isquemia. As substâncias cinzenta e branca são ambas afetadas. O fluido absorvido pelas células tumefeitas é derivado primariamente do espaço extracelular, que se torna reduzido em tamanho e tem diminuída sua concentração de solutos extracelulares. **C,** Edema vasogênico. Esse tipo de edema é visto na inflamação aguda, e seu um mecanismo básico é um aumento na permeabilidade vascular a partir da quebra da barreira hematoencefálica. Essa quebra permite o movimento de constituintes plasmáticos, tais como água, íons e proteínas plasmáticas, para dentro do espaço extracelular, particularmente aquele da substância branca.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. Com base na ilustração de Leech RW, Shuman RM: Neuropathology: a summary for students, Philadelphia, 1982, Harper & Row.)

Tabela 14-2 Tipos de Edema no Sistema Nervoso Central

Tipo de Edema	Causa	Manifestação
Citotóxico	Metabolismo celular alterado (muitas vezes, em razão de isquemia)	Acúmulo intracelular de fluido (neurônios, células gliais, células endoteliais)

Vasogênico	Lesão vascular com ruptura da barreira hematoencefálica	Acúmulo extracelular de fluido (substância branca cerebrocortical)
Hidrostático (intersticial)	Elevação da pressão hidrostática ventricular (hidrocefalia)	Acúmulo extracelular de fluido (substância branca periventricular)
Hipo-osmótico	Desequilíbrios osmóticos (plasma sanguíneo *versus* microambientes extracelular e intracelular do SNC)	Acúmulo de fluidos extra e intracelular (substâncias cinzenta e branca cerebrocorticais)

Edema Vasogênico

Em animais, o edema vasogênico é o tipo mais comum de edema no SNC. Ocorre após uma lesão vascular frequentemente adjacente a um foco inflamatório, hematomas, contusões, infartos, hipertensão cerebral e neoplasmas. O mecanismo do edema cerebral vasogênico é um rompimento na barreira hematoencefálica que resulta no movimento dos constituintes plasmáticos, como água, íons, osmólitos orgânicos e proteínas, para dentro do espaço perivascular extracelular, particularmente aquele da substância branca (Fig. 14-27). Em adição ao acúmulo extracelular de fluido, o edema vasogênico também pode ser acompanhado de alguma tumefação celular envolvendo os astrócitos. O edema vasogênico com o resultante acúmulo de fluido extracelular pode causar um aumento na pressão intracraniana dentro do SNC. Essa pressão também pode ser tão consistente que cause disfunção neurológica e deslocamento caudal de estruturas do cérebro tais como o giro para-hipocampal e o vérmis cerebelar (Figs. 14-59 e 14-60).

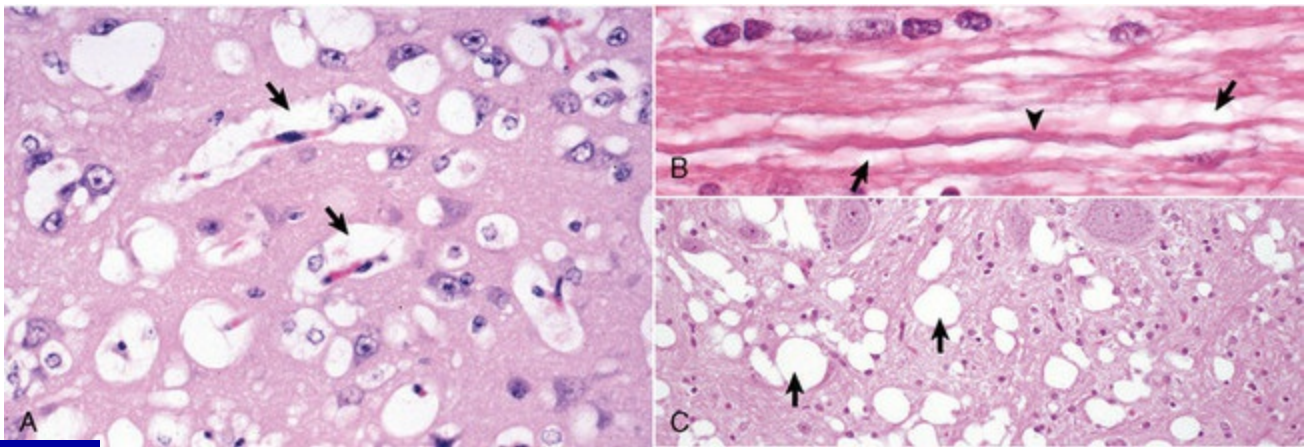



Fig. 14-27 Edema.

A, Edema vasogênico. Os espaços perivasculares são esbranquiçados como resultado do escape de fluido através da barreira hematoencefálica *(setas)* (Fig. 14-26). Uma alteração similar pode ser vista em torno dos neurônios. Estes espaços preenchidos com fluido são frequentemente muito difíceis de diferenciar dos espaços artefatuais causados pelo encolhimento causado pela fixação e desidratação na preparação das seções embebidas em parafina. Coloração H&E. **B,** Edema intramielínico. Observe a

acumulação do edema de fluido *(setas)* entre as lamelas de mielina que envolvem o axônio *(ponta de seta)*. Esta lesão foi causada por hexaclorofeno adicionado a um shampoo medicamentoso. Tais produtos não estão mais disponíveis para uso veterinário. Coloração H&E. **C,** Edema (alteração espongiosa, estado espongioso), encefalopatia hepática, cão. Essa lesão é caracterizada por espaços de tamanhos variáveis e preenchida com fluido dentro da substância branca *(setas)*. Ela pode desenvolver-se por diferentes mecanismos, que incluem divisão das bainhas de mielina, acúmulo de fluido extracelular e tumefação dos processos astrocíticos e neuronais. Tais alterações podem afetar o balanço osmótico, assim como ter efeitos tóxicos diretos nas células (edema citotóxico). Coloração H&E.

*(**A** e **C** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Edema Citotóxico

O edema citotóxico é caracterizado pelo acúmulo de fluido intracelularmente em neurônios, astrócitos, oligodendrócitos e células endoteliais (chamada de *degeneração hidrópica* em outras células do corpo) como resultado de metabolismo celular alterado, frequentemente em decorrência da isquemia. Embora nem todas as células listadas previamente possam estar envolvidas em todos os casos de edema citotóxico, as células afetadas entumescem em segundos após a lesão. Considera-se que o mecanismo envolva um déficit de energia que interfere com a função normal da bomba de sódio-potássio Na^+/K^+-ATP dependente das células. Então, a célula não pode manter a homeostasia, que requer a secreção de sódio intracelular, e uma elevada concentração de sódio intracelular e presumivelmente de outros íons, assim como osmólitos orgânicos, são seguidos por um aumento no influxo de água. As substâncias cinzenta e branca do cérebro são ambas afetadas, o cérebro entumesce, e os sulcos e os giros se tornam indistintos e achatados (Fig. 14-28), respectivamente. O fluido absorvido pelas células tumefeitas é derivado primariamente do espaço extracelular, que se torna reduzido em tamanho e tem diminuída a concentração de solutos extracelulares.

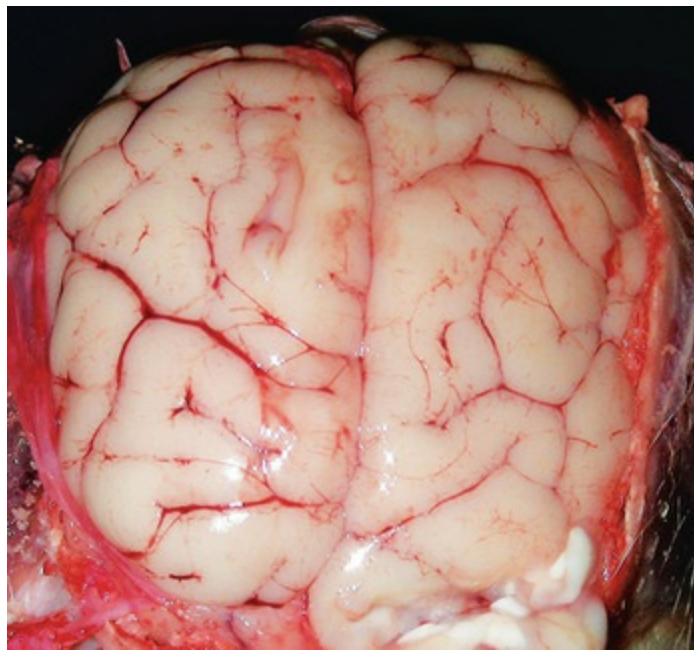



Fig. 14-28 Edema cerebral, cão.

Na superfície dorsal, os giros estão tumefeitos e achatados, e os sulcos se tornaram menos distintos. O acúmulo de fluido extracelular levou o cérebro a inchar e, por causa do espaço dentro da abóbada craniana ser limitado, o cérebro ficou pressionado contra o crânio. Em casos extremos, uma notável tumefação do cérebro pode causar deslocamento caudal do vérmis do cerebelo e do giro para-hipocampal (Figs. 14-59 e 14-60).

(Cortesia de Drs. C. A. Lichtensteiger e A. Gal, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Entretanto, para essa lesão ser descrita precisamente como edema cerebral, tem que haver movimento adicional de fluido para o cérebro, e não meramente uma mudança do fluido existente do espaço extracelular para os compartimentos intracelulares. Em termos práticos, esse nem sempre é o caso e pode ser difícil de determinar. O termo *edema citotóxico* tem sido usado em vez de se referir simplesmente à tumefação celular em vários casos. Fluido adicional pode originar-se da circulação por meio da troca de fluido transcapilar ou possivelmente do FCE, que tem extensas comunicações difusionais com o fluido extracelular do cérebro. A barreira hematoencefálica permanece intacta durante o desenvolvimento desse tipo de edema, então o fluido não entra no cérebro por causa de doenças na permeabilidade vascular. As causas específicas dessa lesão são hipoxia-isquemia, particularmente nos estágios iniciais; intoxicação com inibidores metabólicos, tais como 2,4-dinitrofenol, 6-aminonicatinamida e ouabaína; e grave hipotermia.

Edema Intersticial (Hidrostático)

O edema hidrostático é caracterizado por acúmulo de fluido no espaço extracelular do cérebro por causa da elevada pressão hidrostática ventricular que acompanha a hidrocefalia. O fluido se move através do epêndima da parede ventricular e se

acumula extracelularmente na substância branca periventricular. Ao contrário de outras formas de edema cerebral que causam tumefação do tecido afetado no SNC, o edema hidrostático causa uma degeneração variável e perda da substância branca periventricular principalmente pela desmielinização primária acompanhada por perda dos axônios. Quando a substância branca periventricular é reduzida em volume, o ventrículo se expande para preencher o vazio, exacerbando, assim, a hidrocefalia. A barreira hematoencefálica permanece intacta no edema hidrostático.

Edema Hipo-osmótico

O edema hipo-osmótico ocorre após um superconsumo de água (intoxicação com água) que leva à diluição da osmolalidade do plasma. Sob condições normais, a osmolalidade do FCE e do fluido extracelular no SNC é ligeiramente maior do que a do plasma. Quando a osmolalidade do plasma é diminuída, a água se move da vasculatura para dentro do cérebro seguindo o gradiente osmótico e resultando em edema osmótico. Essa forma de edema é responsável pelos sinais clínicos e lesões na síndrome da desmielinização osmótica e pelo envenenamento com sal, como será discutido posteriormente.

Alteração Espongiforme e Status Spongiosus

A *alteração espongiforme* é um termo cujo exato significado varia em diferentes disciplinas científicas e em situações experimentais. Neste capítulo, tanto quanto possível, alteração espongiforme será usada para descrever mudanças morfológicas nos cortes corados com H&E que ocorrem preliminarmente na substância cinzenta. Essas alterações são caracterizadas por pequenos vacúolos claros com variados tamanhos que se formam no citoplasma dos corpos celulares dos neurônios e dendritos proximais em doenças como encefalopatia espongiforme transmissível (EETs) e encefalopatia da raiva, e nos processos dos astrócitos que são espacialmente relacionados com os neurônios afetados.

O *status spongiosus* (degeneração espongiosa) também é um termo cujo exato significado varia. É definido como múltiplos espaços claros cheios de fluido na substância branca dos cortes do SNC corados com H&E e pode ser extracelular ou intracelular (Fig. 14-27, *C*). Essa lesão resulta de acúmulo de fluido de edema na substância branca secundária a uma variedade de causas, incluindo edema citotóxico, edema vasogênico, edema intramielínico, degeneração walleriana, e outras doenças hipóxicas, tóxicas e metabólicas.

Em alguns exemplos, o termo *degeneração espongiosa* ou *alteração espongiosa* tem sido usado na literatura veterinária para descrever lesões microscópicas em um grupo de doenças de cães jovens, gatos e gado, e caracterizadas pelo acúmulo de fluido na

substância branca. Essas doenças serão discutidas em seções posteriores.

Mecanismos de defesa

Sistemas de Barreiras

O sistema nervoso central tem vários sistemas de barreiras estruturais e funcionais que servem para protegê-lo de doenças que afetam os sistemas vascular e ventricular, e para facilitar ativamente a transferência de moléculas necessárias, tais como a glicose, para células dentro do SNC.

Barreira Hematoencefálica

A barreira hematoencefálica, formada por células endoteliais vasculares, membrana basal derivada do endotélio e pés astrocitários, existe nos capilares do SNC (Fig. 14-13). Os componentes estruturais mais importantes da barreira hematoencefálica são as junções ocludentes entre as células endoteliais dos capilares cerebrais. Por meio da barreira hematoencefálica, o SNC pode regular seletivamente seu compartimento extracelular e isolá-lo de mudanças bioquímicas repentinas que podem ocorrer na circulação sistêmica. Na maior parte do SNC, as células endoteliais são não fenestradas e são mantidas juntas pelas junções ocludentes intercelulares. Essas junções ocludentes previnem ativamente o movimento de proteínas, moléculas hidrofílicas e íons da luz capilar para o compartimento intercelular do SNC. As células endoteliais também têm uma via lipofílica transmembrana para a difusão de pequenas moléculas de lipídios, e numerosos e altamente seletivos sistemas polarizados de transporte mediado por receptores para moléculas como insulina, transferrina, glicose, purinas e aminoácidos. Finalmente, as células endoteliais expressam uma carga negativa no seu lado abluminal e na membrana basal, fornecendo um mecanismo seletivo adicional que impede o movimento de moléculas aniônicas, tais como íons cloreto, através da barreira. Os pés astrocitários cobrem mais de 90% da superfície abluminal das células endoteliais dos capilares. Evidência experimental sugere que a secreção de fatores de crescimento dos astrócitos promove a formação e a manutenção da barreira hematoencefálica.

Os capilares da área postrema, da eminência mediana hipotalâmica, da neuro-hipófise, da glândula pineal, do órgão subfornicial, do órgão comissural e da crista supraótica são desprovidos de junções ocludentes e são fenestrados. Por essa razão, a barreira hematoencefálica está ausente nestes locais.

Glia Limitans (Limitante)

O SNC é separado do FCE subaracnoide pela pia-máter e pela glia limitante (Fig. 14-

13). A glia limitante, que cobre a superfície externa do cérebro e da medula espinhal, e está situada imediatamente subjacente à pia-máter, consiste em fibras astrocíticas com muitos processos que formam uma camada distinta que se estende subjacentemente à pia-máter. Em muitas áreas, a pia é somente uma camada celular fina e tem fenestrações, de modo que a glia é exposta diretamente para o espaço subaracnoide. As arteríolas penetram no córtex cerebral para suprir o SNC com sangue e carregam a pia-máter e a glia até que a arteríola se torne estruturalmente e funcionalmente um capilar. No nível capilar, a pia-máter desaparece, mas a camada de processos astrocíticos permanece e serve como componente da barreira hematoencefálica. Essa zona de transição ocorre a uma profundidade de aproximadamente 1 a 3 mm dentro do córtex cerebral.

Barreira entre o Sangue e o Fluido Cerebrospinal

A barreira sangue-FCE é formada pelo plexo coroide e a aracnoide. Essa barreira é formada por estreitas junções entre superfícies opostas das células epiteliais do plexo coroide que cobrem os plexos coroides. Como notado previamente, os vasos sanguíneos do plexo coroide são fenestrados. A barreira formada pelas junções ocludentes entre as células epiteliais do plexo coroide restringe o movimento de moléculas que escapam pelos capilares fenestrados para dentro do compartimento extracelular do plexo coroide e, então, para dentro do FCE. Similarmente, a membrana aracnoide também possui junções ocludentes que previnem o movimento de moléculas do sangue para dentro do FCE. A membrana aracnoide é geralmente impermeável a moléculas hidrofílicas, mas é carente em sistemas de transporte especializados, e sua participação na formação da barreira sangue-FCE é grandemente passiva.

Barreira Fluido Cerebrospinal-Cérebro (Barreira Ependimal)

O SNC é separado do FCE pelas células epiteliais ependimárias e pés astrocitários. Embora o revestimento ependimal forme uma espécie de barreira celular, os materiais situados dentro do sistema ventricular podem, sem muita dificuldade, adentrar o cérebro. A barreira FCE-cérebro é bem mais permeável do que a barreira hematoencefálica.

Respostas Imunes Inatas e Adaptativas

Embora os agentes infecciosos tenham desenvolvido métodos únicos para entrar no SNC, o corpo também desenvolveu um grande conjunto de mecanismos de defesa para proteger o SNC contra patógenos infecciosos e doenças. A pele e as membranas mucosas dos sistemas alimentar, respiratório e urinário criam barreiras estruturais e

funcionais contra doenças A resposta inflamatória, o sistema imune e o sistema monócito-macrófago fornecem uma grande defesa local e sistêmica contra a replicação de patógenos e a disseminação da doença. Finalmente, os sistemas de barreiras no SNC, revisados em seções anteriores, representam proteção estrutural e funcional contra uma grande variedade de patógenos e lesões tóxicas. Esses mecanismos de defesa são resumidos no Quadro 14-5.

Quadro 14-5 Mecanismos de Defesa contra Agressão e Agentes Infecciosos no SNC

Pele

Barreiras estrutural e funcional

Calota craniana, vértebras

Barreira estrutural

Meninges, fuido cerebrospinal

Barreiras estrutural e funcional (fluxo contínuo de fluido cerebrospinhal [FCE])

Sistemas de barreiras

Barreira Hematoencefálica

Barreiras estruturais e funcionais formadas por endotélio vascular, membrana basal e processos astrocíticos. A barreira regula a movimentação de agentes do sangue para o SNC.

Barreira Sangue – FCE

Barreiras estruturais e funcionais formadas por células do plexo coroide e pela membrana aracnoide. Essa barreira regula os movimentos dos agentes do sangue para o FCE.

Glia Limitans (Limitante)

Formada por processos astrocíticos imediatamente subjacentes à pia-máter. Essa estrutura pode ter alguma função de barreira na prevenção da migração de micróbios do FCE para o SNC através da pia-máter.

Microglia, tráfego de macrófagos

Células residentes e migratórias que são parte do sistema monócito-macrófago.

Respostas imunológicas

Respostas imunológicas inata e adaptativa formam o corpo do sistema imunológico em geral.

Inflamação do SNC

A inflamação do SNC é diferente da inflamação em outros órgãos por causa da presença da barreira hematoencefálica. Em condições normais, essa barreira fornece isolamento limitado do SNC de elementos celulares e humorais circulantes do sistema imune. Os macrófagos (monócitos) e os linfócitos T podem transpor uma barreira hematoencefálica intacta e entrar nos espaços perivasculares e subaracnoides, transitar por estes espaços e retornar para a circulação exercendo sua função de vigilância imunológica protetora do SNC

É importante lembrar que a inflamação no SNC é regulada por um complexo sistema de reconhecimento e moléculas de adesão, citocinas, quimiocinas e seus receptores correspondentes (Caps. 3 e 5). Em particular, dentro do SNC, as quimiocinas e seus receptores regulam o tráfego fisiológico e patológico de leucócitos e os eventos de migração celular.

Quando os patógenos usam uma das quatro portas de entrada para ganhar acesso ao SNC, o processo inflamatório que se segue rompe a barreira hematoencefálica. Então, em adição à inflamação, podem ocorrer edema e hemorragia. As selectinas e as integrinas em cooperação com as quimiocinas são ativas em iniciar e regular a resposta inflamatória aguda e o movimento dos neutrófilos através da barreira hematoencefálica em resposta a uma variedade de patógenos. A migração das células inflamatórias para dentro do SNC é pouco compreendida. Gradientes quimiotáticos provavelmente estabelecidos pelas quimiocinas se difundem dos sítios de produção dentro do foco da inflamação. As células gliais ativadas, incluindo astrócitos e microglia residente, formam uma rede de quimiocinas em áreas de inflamação em resposta às citocinas produzidas pelos linfócitos T que reconhecem antígenos estranhos.

Dependendo do tipo de antígeno e da patogenicidade do agente infeccioso, a resposta inflamatória irá resolver (curar) ou progredir para uma fase crônica ou granulomatosa na tentativa de resolução e retirada do agente infeccioso. No SNC, o tipo de resposta inflamatória pode variar com a causa. Uma norma um tanto quanto simplista, para a qual sempre existe exceções, que alinha tipos de inflamação com diferentes agentes causais é a seguinte:

1. Serosa às respostas supurativa ou purulenta pode ser o resultado de várias espécies de bactérias.
2. Respostas de eosinófilos ocorrem em intoxicação por sal em suínos e nas migrações de larvas de parasitas.

3. Respostas linfocítica, monocítica/macrófago, não supurativa, linfomonocítica e linfo-histiocítica podem ser resultante de vírus e certos protozoários.
4. Resposta granulomatosa pode se dar em função de fungos, certos protozoários e algumas bactérias de ordem superior, como a *Mycobacterium* spp.

Portas de entrada

As doenças entram no SNC do cérebro e na medula espinhal através de uma de quatro principais portas (Quadro 14-6). Essas portas são: (1) extensão direta; (2) entrada hematógena; (3) tráfego leucocítico; e (4) transporte axonal retrógrado.

Quadro 14-6 Portas de Entrada para o Sistema Nervoso Central

Extensão direta

Trauma penetrante na calvária ou nos corpos vertebrais.

Extensão do meio e/ou infecção do ouvido interno

Extensão de uma infecção da cavidade/seio nasal através da placa cribiforme ou calota craniana

Extensão da osteomielite

Hematógena

Localização nos leitos capilares do parênquima e das meninges do SNC

Localização nos leitos capilares do plexos coroides e extensões para o fluido cerebrospinal

Tráfego de leucócito

Macrófagos ou linfócitos (contendo micróbios) durante a sua migração através do SNC

Transporte axonal retrógrado

Transportado da periferia para dentro do SNC por fluxo axoplásmico retrógrado

Extensão Direta

A extensão direta é uma porta comum de entrada e inclui uma grande variedade de doenças. O trauma que penetra direto na calvária ou na vértebra como um resultado de tiro com arma de fogo ou outras formas de trauma pode fornecer uma porta de entrada direta no SNC. Os processos patológicos também podem se estender para o cérebro e/ou medula espinhal como resultado de: (1) infecção de ouvido médio ou interno (Fig. 14-29); (2) infecção e/ou neoplasma de cavidade/seio nasal através da placa cribiforme (Fig. 14-30); ou (3) osteomielite bacteriana ou neoplasia dos corpos vertebrais com extensão através da vértebra e direta para o canal vertebral.

Fig. 14-29 Abscesso bacteriano crônico, leptomeninges do cerebelo, carneiro.

O abscesso *(seta)* foi resultado de uma extensão direta de uma infecção a partir de infecção no ouvido interno e que comprimiu e distorceu o cerebelo. Ele saiu do cerebelo adjacente por uma cápsula fibrosa distinta sintetizada pelos fibroblastos das leptomeninges adjacentes. Esse abscesso provavelmente cresceu nas leptomeninges do cerebelo e comprimiu o cerebelo adjacente.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

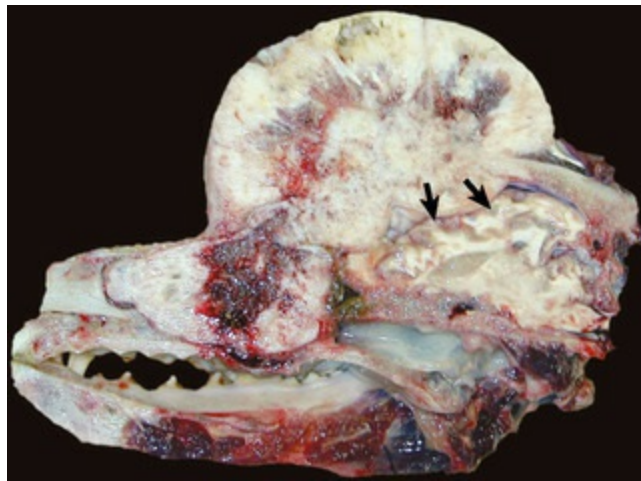



Fig. 14-30 Osteocondrossarcoma, crânio, cão.

O neoplasma foi destruído, penetrou no crânio e comprimiu os hemisférios cerebrais *(setas)*. Também existe invasão dos seios frontal ou nasal e da cavidade nasal.

(Cortesia de Dr. K. Bailey, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Crescimentos benignos do crânio e da vértebra, como os osteomas, condromas e osteocondromas, frequentemente se estendem para dentro e comprimem o cérebro e a medula espinhal. Uma neoplasia específica, o osteoma multilobular, tem sido descrita como originária do periósteo de crânio canino. Igualmente, neoplasias malignas adjacentes ao crânio ou à coluna espinhal podem causar lesão por invasão direta. Alguns exemplos incluem o osteossarcoma extracranial e o fribrossarcoma no cão. Além disso, o melanoma maligno do palato mole no cão e o melanoma envolvendo os linfonodos paravertebrais no cavalo podem invadir o tecido do SNC adjacente. Outros exemplos de extensão direta são o linfossarcoma que afeta a

medula espinhal em espécies bovinas, e menos frequentemente envolvendo a medula espinhal ou o cérebro do cão e do gato, e os carcinomas das áreas etmoidais e cavidade nasal.

Entrada Hematógena

A porta de entrada no SNC mais comum é a corrente sanguínea. Em neonatos, agentes infecciosos como a *Escherichia coli* podem entrar no sangue pela veia umbilical ou pelo sistema venoso após procedimentos cirúrgicos tais como a castração. A doença do SNC no gado chamada de *meningoencefalite trombótica* é causada pela bacteremia por *Histophilus somni* (anteriormente, *Haemophilus somnus*) com localização da bactéria nos vasos sanguíneos do cérebro, o que leva a vasculite, hemorragia e trombose (Fig. 14-89). Em animais adultos, os locais de inflamação crônica, como abcessos, doença bacteriana de pele e infecções nos ouvidos, também podem servir como fontes de bactérias que podem entrar no sistema venoso e se disseminar hematogenamente para locais distantes através da corrente sanguínea.

O leito capilar das meninges, do neurópilo e dos plexos coroides são locais comuns de localização de agentes infecciosos específicos. Tais padrões de localização podem ser atribuídos a fenômenos mediados por receptor ou a padrões de fluxo vascular relacionados ao tamanho do patógeno infeccioso. Além disso, a corrente sanguínea também é uma porta de entrada para o SNC para as metástases dos tumores, como o hemangiossarcoma e uma variedade de carcinomas.

Tráfego de Leucócito

Como parte da vigilância do sistema imunológico, os macrófagos (monócitos) e as células linfoides se movem continuamente para dentro e para fora do leito vascular no SNC e servem, então, de células sentinelas, monitorando a presença de doenças dentro do cérebro e da medula espinhal.(Fig. 4-11). Como exemplo, retroviroses, como o vírus da leucemia felina, e agentes micóticos, como o *Blastomyces desmatitidis,* têm estágios de seu ciclo de vida dentro do citoplasma dos linfócitos ou macrófagos. Durante o movimento de linfócitos e macrófagos para dentro e para fora do SNC, as células infectadas com tais agentes são ativadas para liberar seu conteúdo infeccioso e infectar células do SNC.

Transporte Axonal Retrógrado

O transporte axonal retrógrado fornece uma porta única de entrada para vírus como o da raiva e para a bactéria *Listeria monocytogenes.* Esses patógenos replicam nos tecidos ricamente inervados com receptores e placas das terminações motoras dos

neurônios sensoriais e motores, respectivamente, que fornecem uma conexão entre a infecção periférica e o SNC. O fluxo axoplasmático retrógrado é, então, usado para obter entrada no SNC (consulte a Figura Web 14-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Doenças em animais domésticos

As doenças que ocorrem em muitas ou em todas as espécies animais são discutidas nesta seção. As doenças que acometem espécies animais específicas são discutidas em seções posteriores que abrangem as doenças únicas de cada espécie.

Malformações

Defeitos no Fechamento do Tubo Neural (Disrafia)

Disrafia literalmente significa um fechamento anormal, e essa anormalidade aparece como resultado de interação defeituosa do neuroepitélio com a notocorda adjacente e as células mesenquimais durante o fechamento do tubo neural nos estágios iniciais do desenvolvimento. O neuroepitélio é a célula progenitora dos neurônios e astrócitos, oligodendrócitos e células ependimárias.

Estudos experimentais mostram que o fechamento do tubo neural ocorre em quatro localizações distintas, chamadas de *locais de iniciação do fechamento,* no embrião, e o rompimento local desse processo leva a anomalias disráficas específicas de local. O local I de fechamento contribui para o neuroporo posterior (a abertura da terminação posterior do canal neural embriônico), enquanto os locais II a IV de fechamento contribuem para o neuroporo anterior (a abertura na terminação anterior do canal neural embriônico). A anencefalia é causada por uma falha de fechamento dos locais II ou IV; a espinha bífida é causada por uma falha de fechamento do local I. Os genes possivelmente envolvidos em defeitos de fechamento do tubo neural são os da via metabólica e transporte do folato.

As anomalias disráficas, também chamadas de *defeitos de fechamento do tubo neural*, em animais são tipificadas pela anencefalia e pela hipoplasia prosencefálica, crânio bífido e espinha bífida.

Anencefalia e Hipoplasia Prosencefálica

Anencefalia significa literalmente ausência de cérebro; mas, em muitos casos da chamada anencefalia, somente a parte rostral do cérebro (hemisférios cerebrais) está ausente ou é muito rudimentar, estando o tronco encefálico preservado em níveis variados. Assim, essa anormalidade é mais bem designada como hipoplasia prosencefálica. Tais anomalias resultam de um desenvolvimento anormal do aspecto rostral no tudo neural. Embora a causa dessas anomalias seja largamente desconhecida, a anencefalia tem sido relatada como associada a anomalias em outras partes do corpo em bezerros. Além disso, a anencefalia — como consequência de crânio bífido e exencefalia (protrusão do cérebro não coberto por pele ou meninges) — foi relatada em fetos de ratos após a exposição das mães prenhes a concentrações excessivas de vitamina A e ciclofosfamida.

Meningoencefalocele e Crânio Bífido

O crânio bífido é caracterizado por um defeito na linha dorsal média do crânio através do qual o tecido meningeal e o cérebro podem projetar-se. O material projetado, que forma um saco (-cele), é coberto por pele e pode ser delimitado pelas meninges (meningocele) (Fig. 14-31). Essas malformações são hereditárias em suínos e gatos, e também são causadas pelo tratamento com griseofulvina em gatas prenhes durante a 1ª semana de prenhez.

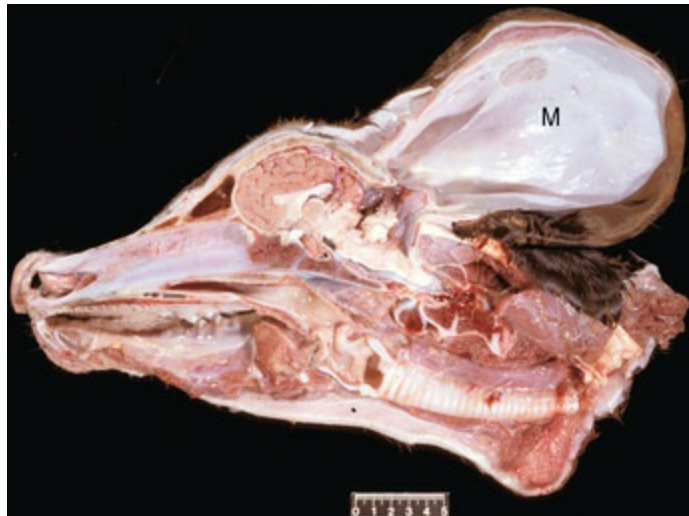



Fig. 14-31 Meningocele (M), cérebro, bezerro.

Um defeito na parte caudodorsal do crânio permitiu que as meninges formassem uma hérnia dentro

de uma grande bolha externa coberta por pele. A bolha contém fluido e é revestida por aracnoide e dura, que são contínuas com aquelas que revestem o cérebro. O cerebelo é pequeno e o córtex occipital, truncado. Escala = 5 cm.

(Cortesia de Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University.)

Meningomielocele e Espinha Bífida

A espinha bífida é a contrapartida do crânio bífido. Essa lesão, que frequentemente tende a afetar a espinha caudal, é caracterizada por defeito dorsal no fechamento de um a vários arcos vertebrais que formam a coluna espinhal dorsal que cobre a medula espinhal. A lesão resulta de uma falha no tubo neural e nos arcos vertebrais em desenvolvimento em se fecharem adequadamente, o que pode resultar em herniação de uma meninge (meningocele) ou meninges e medula espinhal (meningomielocele) por causa do defeito, formando um saco coberto de pele. Em alguns casos, não existe herniação das meninges ou da medula espinhal por causa do defeito, e essa variação é denominada *espinha bífida oculta* (Fig. 14-32). Nessa variação, ocorre a ausência de pele sobre o arco cerebral afetado, a musculatura vertebral é visível, e a dura-máter e a medula espinhal podem ser vistas no canal espinhal.

Fig. 14-32 Espinha bífida oculta, bezerro.

Existe uma fenda em várias vértebras da coluna espinhal dorsal como resultado de fechamento defeituoso do tubo neural. Embora nem sempre seja o caso, note a falta de herniação das meninges ou da medula espinhal através do defeito. A medula espinhal não é visível (p. ex., oculta) porque está localizada no canal vertebral, na extensão ventral mais profunda da fenda, e é coberta por músculo edematoso.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A espinha bífida tem sido descrita em várias espécies, incluindo equinos, bovinos, ovinos, cães (especialmente os bulldogs ingleses) e gatos, particularmente os da raça Manx, na qual é herdada como uma característica dominante autossômica. Uma lesão adicional, a mielosquise, é similar à espinha bífida e, exceto na sua forma mais grave, ela resulta de falha do fechamento de todo o tubo neural espinhal. Essa lesão é, portanto, caracterizada por uma falta de desenvolvimento de toda a coluna vertebral dorsal.

Hidromielia

A hidromielia congênita é uma dilatação anormal do canal central da medula espinhal (Fig. 14-33) que leva à formação de uma cavidade na qual o FCE pode acumular. Em animais, esse distúrbio provavelmente resulta de uma lesão infecciosa ou genética que causa danos às células ependimárias que revestem o canal, ruptura subsequente do fluxo normal do FCE e formação de gradientes de pressão anormal do FCE dentro do canal central. Como o FCE se acumula no espaço de alargamento, a pressão pericanalicular crescente se instala sobre a medula espinhal, comprimindo as substâncias branca e cinzenta e levando à perda de substância branca e, possivelmente, à de neurônios da substância cinzenta. A hidromielia adquirida é rara e é causada pela obstrução do fluxo central do canal do FCE. As causas de obstrução incluem infecção, inflamação e neoplasia.

Fig. 14-33 Hidromielia em estágio final, medula espinhal, cão.

As substâncias branca e cinzenta da medula espinhal estão misturadas como resultado da compressão e atrofia do espaço ocupado no canal central cheio de fluido. O único remanescente reconhecível de tecido nervoso é a dura *(setas)*. Em animais menos gravemente afetados, poderia haver dilatação variável do canal central da medula espinhal com atrofia de compressão muito menos grave.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Os sinais clínicos em animais jovens com hidromielia congênita variam dependendo da localização e tamanho da dilatação do canal central da medula espinhal. Os sinais podem incluir ataxia, incontinência urinária, dificuldade respiratória, fraqueza muscular nos membros anteriores e/ou posteriores, e reflexos proprioceptivos anormais.

Desordens da Migração Neuronal

Lisencefalia

A lisencefalia (agiria) e uma alteração similar chamada de *paquigiria* (giros aumentados) são anomalias do desenvolvimento que resultam em parte ou todo o cérebro apresentando superfície lisa sem os giros e sulcos normais (Fig. 14-34). O córtex fica mais espesso do que o normal no corte transversal e o padrão laminar normal dos neurônios é perdido.

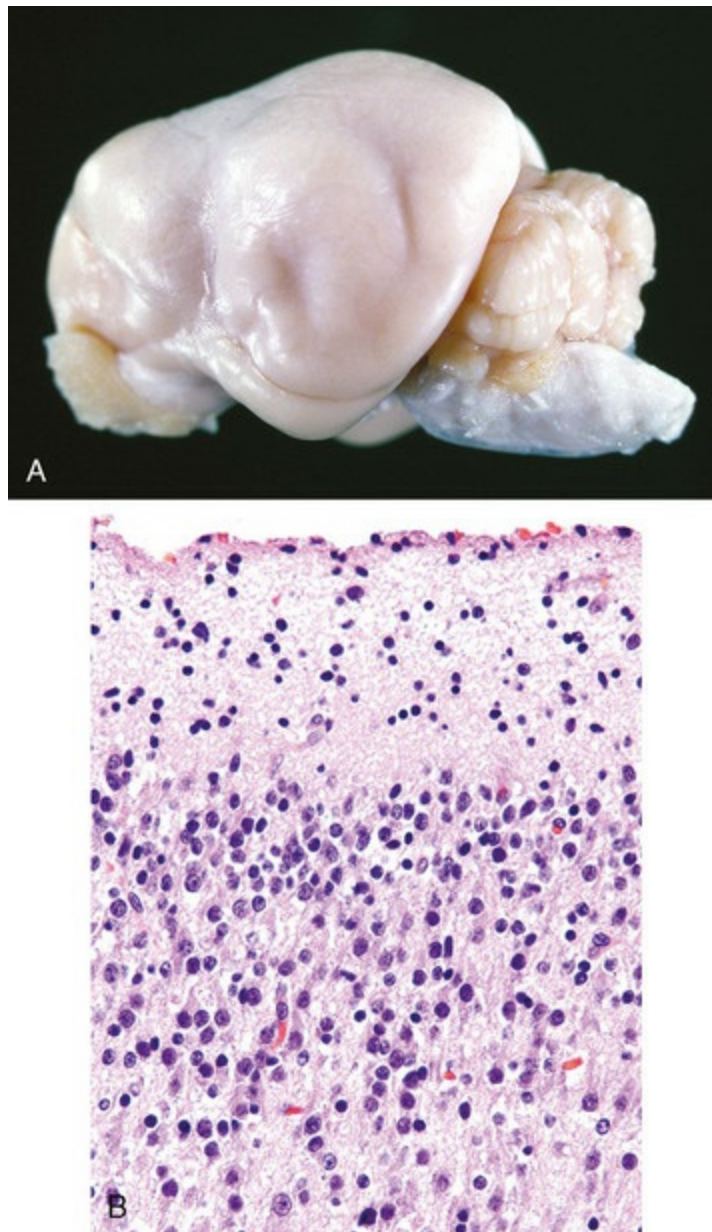



Fig. 14-34 Lisencefalia, cérebro, cão.

A, Observe a superfície lisa dos hemisférios cerebrais que estão sem os giros e os sulcos. Os giros e os sulcos falham em se formar, possivelmente por falência do desenvolvimento neuronal e migração. A lisencefalia é uma anormalidade em animais domésticos, mas normais em ratos, camundongos, coelhos e pássaros. **B,** O desenvolvimento e a migração de neurônios que foram rompidos como o cortical da substância cinzenta têm falta do laminado formado por corpos celulares normais neuronais. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. L. Roth, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B** cortesia de Dr. R. Mantene, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Acredita-se que essa lesão possui uma base genética e resulta de uma interrupção ou um defeito na migração neuronal durante o desenvolvimento. Estudos experimentais recentes sugerem que essa desordem de migração esteja ligada a mutações e/ou deleções nos genes da duplacortina, da filamina-1, da LIS1 e da

reelina. Esses genes controlam a expressão espacial e temporal de proteínas no microambiente extracelular que subsequentemente se ligam a receptores nas células migrantes. Os padrões dos sinais ligantes na membrana celular são interpretados pelas células que migram e são refletidos em seus movimentos por alterações na reorganização do citoesqueleto intracelular. Esse processo permite às células migrarem para seus destinos finais dentro do SNC. Então, alterações nas vias de sinalização levam a uma migração neuronal anormal e anomalias no SNC.

Os cérebros de alguns animais de laboratório, tais como coelhos, ratos e camundongos, perdem o giro e o sulco; assim, a agiria é normal nessas espécies e não tem nenhum significado funcional.

Defeitos Encefaloclásticos

Porencefalia e Hidranencefalia

A formação de cavidades cheias de fluido no cérebro, denominada de *porencefalia* (pequenas cavidades) e *hidranencefalia* (grandes cavidades), geralmente ocorre no útero durante a gestação. A *porencefalia* se refere a uma fenda ou cisto na parede do hemisfério cerebral que caracteristicamente se comunica com o espaço subaracnoide, mas também pode comunicar-se com o ventrículo lateral. A cavitação resulta da destruição dos neuroblastos imaturos na qual a perda previne o desenvolvimento normal como resultado da falta ou migração anormal do neuroblasto. A hidranencefalia é considerada uma forma grave de porencefalia e é caracterizada pela cavitação em áreas normalmente ocupadas pela substância branca dos hemisférios cerebrais e resulta do desenvolvimento inapropriado dessa parte do cérebro. A hidranencefalia é frequentemente muito grave, com muito pouco tecido presente entre os ventrículos laterais dilatados e as leptomeninges.

As porencefalias tipo I e tipo II têm sido descritas em humanos jovens, e os casos de porencefalia descritos em animais também podem ser categorizados usando esse esquema A porencefalia tipo I é causada por lesão vascular ou vasculite A lesão, resultando em infarto em áreas da matriz germinal subependimal, leva à formação de um cisto com focos de células mortas e eritrócitos afetados. A matriz germinal é

muito sensível à isquemia por causa do estroma esparso, vasculatura delicada e alto metabolismo. O foco inicial da hemorragia pode crescer por expansão centrípeda, dependendo da gravidade da hemorragia e da hipoxia em um cisto de tamanho considerável. A porencefalia tipo II é causada por lesão dos neuroblastos na matriz germinal e pela falha destes neuroblastos em migrar dentro da matriz para formar o córtex cerebral. O cisto resulta da expansão do espaço subaracnoide para dentro do vazio deixado pela ausência do córtex.

A porencafalia tipo II parece ser a forma de porencefalia que ocorre em animais domésticos. Viroses, tais como aquelas que causam a doença de Akabane, diarreia bovina, língua azul, doença da fronteira, febre do Vale Rift e doença de Wesselsbron, infectam e destroem os neuroblastos e as células neurogliais em processo de diferenciação no feto em desenvolvimento no útero. Embora os neuroblastos pareçam ser os alvos primários para uma infecção viral nestas doenças, estudos experimentais adicionais necessitam ser realizados para esclarecer se as células endoteliais também são infectadas.

Macroscopicamente, a porencefalia/hidranencefalia parece cistos de tamanhos variados, de parede fina, preenchidos com fluido e localizados nos hemisférios cerebrais. Por causa da falta de substância cerebral, os ventrículos se expandem para dentro desse espaço (hidrocéfalo *ex vacuo*) e o revestimento ependimal permanece relativamente preservado ou pode ter defeitos espalhados caracterizados por ausência de epêndima. O crânio e as meninges permanecem geralmente inalterados. Em alguns casos, a hipoplasia cerebelar (todo ou parte do cerebelo) e a hipoplasia da medula espinhal também podem ocorrer. Microscopicamente, a necrose das células indiferenciadas, incluindo os potenciais neuroblastos e a neuroglia, envolvendo a cavidade cheia de fluido está presente na zona subventricular dos hemisférios cerebrais. A degeneração e a perda dos neurônios motores dos cornos ventrais da medula espinhal também podem ser observadas. Essa lesão pode resultar em desnervação e atrofia dos músculos posteriores com uma resultante perda do movimento da articulação e artrogipose, uma flexão ou contração congênita persistente da articulação. A encefalite não supurativa, tipificada pelo acúmulo de

macrófagos, linfócitos e plasmócitos, também ocorre.

Malformações do Cerebelo

Hipoplasia Cerebelar

Em animais, as causas mais comuns de hipoplasia cerebelar são as parvoviroses (felinos jovens: vírus da panleucopenia [Fig. 14-35]; cães jovens: parvovirose canina) e as pestiviroses (bezerros: vírus da diarreia bovina [Fig. 14-36]; leitões: vírus da febre suína clássica). Esses vírus infectam e destroem células mitóticas, preliminarmente as células da camada granular externa do cerebelo que ainda estão dividindo-se durante o período gestacional tardio e neonatal inicial. A necrose dessas células significa que elas não estarão disponíveis para migrar e formar a camada granular interna, e, assim, o cerebelo trorna-se hipoplástico. Nos bezerros, a lesão cerebelar (hipoplasia/atrofia cerebelar), que acompanha uma infecção a 150 dias de gestação (trimestre do meio), é conhecida por envolver dois processos. Um processo é caracterizado por uma necrose inicial de células indiferenciadas na camada granular externa. O segundo processo envolve vasculite induzida por vírus e isquemia da substância branca foliar cerebelar.

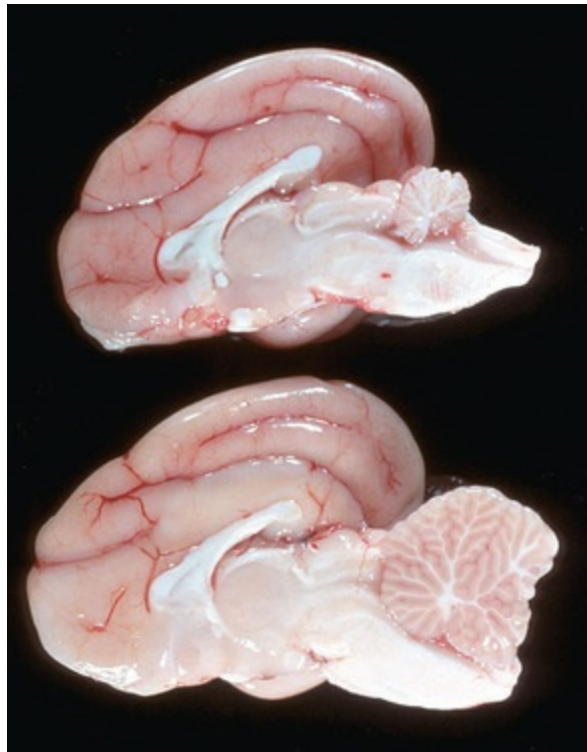



Fig. 14-35 Hipoplasia cerebelar, cérebro, gato.

No gato, a hipoplasia cerebelar (hipoplasia cerebelar, amostra superior; gato normal, amostra inferior) é mais comumente o resultado de infecção no útero com o vírus da panleucopenia felina (parvovírus). O vírus infecta e causa lise das células em divisão na camada granular externa (do lado de fora do cerebelo em fetos). Por causa dessas células não serem mais viáveis para migrar para formar a camada granular (interna), o cerebelo permanece pequeno.

(Cortesia de Dr. Y. Niyo, College of Veterinary Medicine, Iowa State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

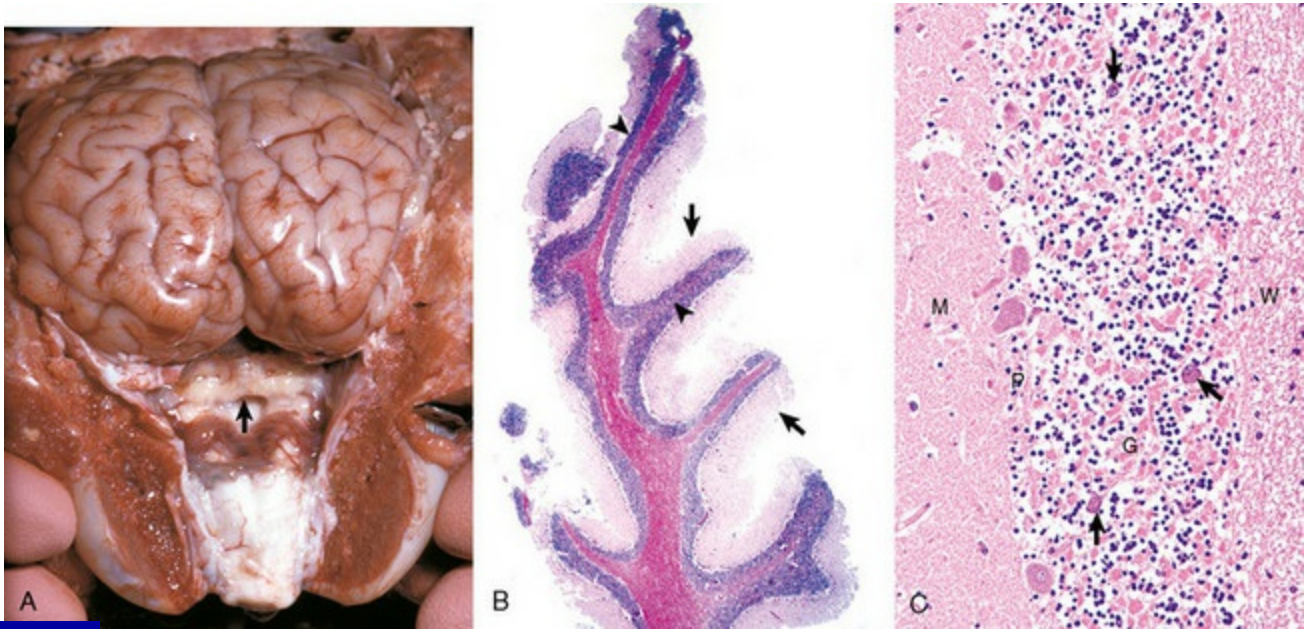



Fig. 14-36 Cerebelo, bezerro.

No bezerro recém-nascido, as células da camada granular externa do cerebelo migram para formar a camada (interna) granular (não mostrado). O vírus da diarreia viral bovina infecta e mata as células mitóticas da camada granular externa do cerebelo. Estas células ainda estão se dividindo durante a gestação final e os períodos neonatais iniciais no gato, e entre 100 e 180 dias de gestação no bezerro. A necrose destas células significa que elas não estão disponíveis para migrar e formar a camada granular interna; e, então, o cerebelo não atinge o tamanho suficiente. Dependendo do estágio de gestação, também podem alterar o desenvolvimento das células de outras maneiras, incluindo a alteração dos padrões de migração, resultando em várias outras lesões denominadas displasias. **A,** Hipoplasia cerebelar *(seta)*. No útero, a infecção com o vírus da diarreia viral bovina (pestivírus) resulta em citólise das células germinativas em divisão da camada granular externa e deteriorização secundária à vasculite do cerebelo durante a organogênese. A gravidade da lesão que envolve as células granulares atinge o seu máximo se as células em divisão são infectadas durante os estágios iniciais da diferenciação celular e se ocorrer entre 100 e 180 dias de gestação. **B,** Observe que as folias do cerebelo são hipoplásicas com uma espessura reduzida da camada molecular *(setas)* e atropeladamente organizadas e diluídas granularmente *(pontas de seta)*. **C,** A camada molecular *(M)* do cerebelo é reduzida em espessura e não contém número normal de núcleos neuronais. A camada de células de Purkinje *(P)* tem grandes lacunas entre as células adjacentes como resultado da perda de corpos celulares de neurônios ou a falha dos neurônios de migrar adequadamente para formar essa camada. Observe a retenção das células de Purkinje *(setas)* na camada de células granulares *(G)*. A camada de células granulares tem números significativamente reduzidos de neurônios, como mostrado pela falta de núcleos. Substância branca *(W)*. Coloração H&E.

(**A** Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** e **C** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinry Medicine, University of Illinois.)

Macroscopicamente, o cerebelo é reduzido; a redução no tamanho varia em gravidade, dependendo de idade e do estágio de desenvolvimento do cérebro quando o feto ou o neonato é infectado.

Microscopicamente, há necrose e perda da camada granular externa, e degeneração e perda das células de Purkinje, que são pós-mitóticas mas imaturas. As razões para a degeneração das células de Purkinje podem ser infecção pelo vírus ou falha no desenvolvimento normal do córtex cerebelar. As células de Purkinje podem, também, estar mal posicionadas e localizadas na camada molecular como resultado de alteração induzida por vírus no desenvolvimento do córtex cerebelar. Nos bezerros, o edema da substância branca foliar com hemorragia focal no córtex, seguido por cavitação focal da substância branca e atrofia, também pode estar presente. Essas lesões tardias acontecem em decorrência de isquemia que resulta da vasculite. As leptomeningites, caracterizadas pelo acúmulo de linfócitos e plasmócitos e, ocasionalmente, fibroplasia, podem causar adesões entre a folia cerebelar adjacente e a obliteração focal do espaço subaracnoide.

Malformações da Medula Espinhal

Seringomielia

A seringomielia (formas congênita e adquirida) é uma doença na qual um cisto se forma na medula espinhal. O cisto, uma cavitação tubular chamada d*e seringe*, não é circundado por epêndima e é separado do canal central. A seringe pode estender-se além de vários segmentos da medula espinhal. A lesão é bem conhecida em humanos, e também foi descrita em cães (raça Weimaraner) e bezerros. A seringe pode comunicar-se com o canal central, mas não deveria ser confundida com hidromielia, que significa dilatação do canal central. A cavidade contém fluido e não é limitada, exceto por graus variados de astrocitose mural, que é usualmente muito suave nos Weimaraner. As causas propostas são a presença de padrão vascular anômalo que resulta em baixo grau de isquemia, levando a infarto ou falência das células

destinadas para essa área a desenvolver no útero trauma em humanos ou uma infecção que causa degeneração ou cavitação. Uma rara forma adquirida de siringomielia é similar à siringomielia congênita; entretanto, ocorre em animais mais velhos. As causas propostas são lesão seguida a trauma ao canal central ou ao aporte vascular causado por trauma, infecção ou neoplasia que resulta em degeneração e cavitação da medula espinhal.

Embora o canal central da medula espinhal seja conectado ao sistema ventricular via quarto ventrículo, existe pouco movimento ativo do fluxo do FCE dentro do canal central. Recentemente, foi discutido que podem existir alterações no fluxo "normal" de FCE (consulte epêndima, na seção de células do sistema nervoso central) com redirecionamento do fluxo juntamente com o gradiente de pressão dentro do canal central e dentro da seringe. Também foi sugerido que as diferenças de pressão na coluna vertebral causam a movimentação contínua do FCE para dentro do cisto, resultando em alargamento da seringe e dano compressivo adicional à medula espinhal.

Os sinais clínicos em cães jovens e bezerros com siringomielia variam dependendo da localização e do tamanho do cisto na medula espinhal. Os sinais podem incluir ataxia, incontinência urinária, dificuldade respiratória, fraqueza muscular nos membros anteriores e/ou posteriores e reflexos proprioceptivos anormais.

Hidrocéfalo

As malformações congênitas e anomalias do desenvolvimento mais comuns na medicina veterinária que afetam as células que formam o epêndima e os plexos coroides são o hidrocéfalo, a hidromielia e a siringomielia. Essas anomalias serão discutidas com mais detalhes mais adiante. Dessas anomalias, o hidrocéfalo é a anomalia mais provável de ser causada pela lesão *in utero* após infecção viral do feto em desenvolvimento. Entretanto, em algumas raças (raças braquicefálicas), essas desordens podem ter predisposição genética, mas o mecanismo dessa lesão não foi claramente estabelecido em animais domésticos como o foi em humanos.

Em animais de laboratório, várias infecções virais no útero neonatal, incluindo vírus da caxumba, o vírus tipo I e vírus da parainfluenza tipos I e II, podem induzir o hidrocéfalo congênito. O vírus da parainfluenza também pode causar a lesão em cães. Embora existam algumas diferenças entre as distintas infecções virais, a lesão básica é a estenose do ducto mesencefálico (aqueduto de Silvius em humanos, aqueduto mesencefálico), que resulta em desenvolvimento de hidrocéfalo não comunicante. No cão, o fechamento do ducto mesencefálico pode ser incompleto. O vírus cresce internamente e causa a destruição das células ependimárias que revestem o sistema ventricular. A infecção é inicialmente acompanhada por uma inflamação que se resolve em 2 semanas.

A notável lesão resultante dessa agressão ao epêndima do ducto mesencefálico é sua oclusão. Essa lesão de estágio final não é o resultado de uma resposta astroglial ou se dá em razão da presença de antígenos virais. Em vez disso, o aqueduto revestido pelo epêndima original é substituído por agregados focais das células ependimárias remanescentes que se separaram do tecido adjacente, que tem aparência normal. A aparência da lesão final é, portanto, mais sugestiva de agenesia do que de infecção viral. A infecção de animais adultos de laboratório (camundongos com infecção viral por influenza) também pode induzir a estenose do ducto mesencefálico, resultando em hidrocéfalo; mas, em contraste com a infecção neonatal, existe uma resposta astroglial persistente nas áreas de estenose.

Hidrocéfalo Congênito

O FCE pode acumular-se no sistema ventricular, no espaço subaracnoide ou em ambos. O tipo de hidrocéfalo que se desenvolve depende do local de bloqueio que interrompe o fluxo normal do FCE

As partes exatas do sistema ventricular que serão dilatadas na hidrocefalia dependem do local do bloqueio:

1. O bloqueio do forame interventricular entre um ventricular lateral e o terceiro leva à dilatação unilateral desse ventrículo lateral.
2. O bloqueio de ambos os forames interventriculares leva a uma dilatação

bilateral de ambos os ventrículos.

3. O bloqueio do ducto mesencefálico leva à dilatação bilateral de ambos os ventrículos, do terceiro ventrículo e do segmento do ducto mesencefálico proximal ao bloqueio.
4. O bloqueio das aberturas laterais ao quarto ventrículo leva à dilatação bilateral dos ventrículos laterais, do terceiro ventrículo, do ducto mesencefálico e do quarto ventrículo.
5. O bloqueio da absorção leva à dilatação bilateral dos ventrículos, do terceiro ventrículo, do ducto mesencefálico, do quarto ventrículo e do espaço subaracnoide.

Como exemplo, após o bloqueio dos forames interventriculares, a pressão nos ventrículos laterais aumenta; os ventrículos dilatam; o epêndima se torna atrofiado e focalmente descontínuo; e, por causa do gradiente de pressão, o FCE é forçado para dentro da substância branca periventricular, levando ao edema hidrostático. O edema hidrostático resulta em degeneração e atrofia da mielina e dos axônios, e essa perda de tecido resulta em posterior expansão dos ventrículos.

As formas de hidrocéfalo são o hidrocéfalo comunicante e o não comunicante. O hidrocéfalo comunicante, o menos comum das duas formas, ocorre quando há comunicação do FCE ventricular com o espaço subaracnoide, no qual o FCE pode estar em excesso. O hidrocéfalo não comunicante resulta de obstrução dentro do sistema ventricular na, ou rostralmente, abertura lateral do quarto ventrículo. Uma área de grande vulnerabilidade para obstrução é o aqueduto mesencefálico. O hidrocéfalo não comunicante também pode ocorrer sem nenhuma evidência de obstrução no fluxo de FCE como resultado da falência da reabsorção do FCE.

Uma hipótese recente propõe que o hidrocéfalo comunicante é causado pela diminuição da expansão das artérias intracranianas durante a sístole, como resultado da complacência reduzida que envolve as paredes arteriais ou o espaço aracnoide, e é referido como *hidrocéfalo de pulsação arterial restrita.* Por causa das artérias intracranianas não poderem ser completamente expandidas, o gradiente de pressão se desenvolve onde existe uma maior pressão dentro do tecido cerebral e nos ventrículos fora do cérebro. Várias causas têm sido adiantadas, incluindo arterite,

hemorragia subaracnoide e meningite.

Um terceiro tipo de hidrocéfalo, referido como *hidrocéfalo* ex vacuo (ou hidrocéfalo compensatório), não é geralmente uma anormalidade congênita, mas ocorre secundariamente à ausência ou perda de tecido cerebral. Esse tipo de hidrocéfalo pode ocorrer no útero pela destruição e perda do tecido cerebral que envolve os ventrículos laterais (p. ex., na hidranencefalia). O hidrocéfalo *ex vacuo* é discutido mais adiante no item hidrocéfalo adquirido.

Em animais domésticos, o hidrocéfalo congênito pode ser causado por infecção viral no útero levando a estenose do aqueduto (fechamento incompleto) no cão, o que resulta no desenvolvimento do hidrocéfalo não comunicante; entretanto, uma predisposição geneticamente programada pode ocorrer em raças de cães muito pequenas ou braquicefálicas.

As lesões macroscópicas associadas ao hidrocéfalo congênito comunicante e não comunicante incluem a dilatação do crânio, se a obstrução ocorrer antes de as suturas terem fusionado (Fig. 14-37). Os ossos da calvária são extremamente finos e as fontanelas são proeminentes (Fig. 14-38). No cérebro, há aumento proeminente do sistema ventricular próximo ao ponto de obstrução (Fig. 14-39). A substância branca adjacente aos ventrículos laterais dilatados é reduzida em espessura, embora a substância cinzenta possa reter uma aparência relativamente normal. À medida que o hidrocéfalo progride, a atrofia com fenestração do septo interventricular (septo pelúcido), a atrofia do hipocampo no assoalho dos ventrículos laterais e o achatamento do giro cortical podem ocorrer. Se a obstrução é abrupta e a pressão cresce rapidamente, os hemisférios cerebrais podem deslocar-se caudalmente, causando herniação do giro para-hipocampal debaixo do tentório cerebelar do vérmis do cerebelo através do forame magno. O cone resultante do cerebelo pode ser acompanhado por necrose das células na folia cerebelar como resultado da isquemia e do infarto. Microscopicamente, o epêndima pode tornar-se atrofiado e focalmente descontínuo, e existe uma perda de células e de processos celulares na substância branca adjacente e variável na substância cinzenta.

Fig. 14-37 Hidrocefalia congênita, cérebro, bezerro.

Observe o alargamento simétrico e em forma de domo do crânio. O osso do crânio é delgado e distorcido pela pressão do cérebro em expansão durante a gestação.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

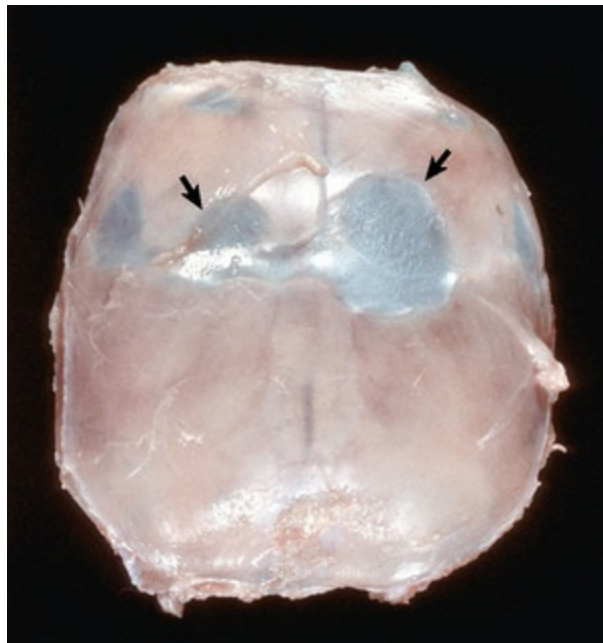



Fig. 14-38 Crânio, visão da superfície dorsal, hidrocefalia congênita, cão.

O osso do crânio é fino e as fontanelas *(setas)* são alargadas. A membrana translúcida que cobre as fontanelas é o periósteo.

(Cortesia de Drs. J. Wright e D. Duncan, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

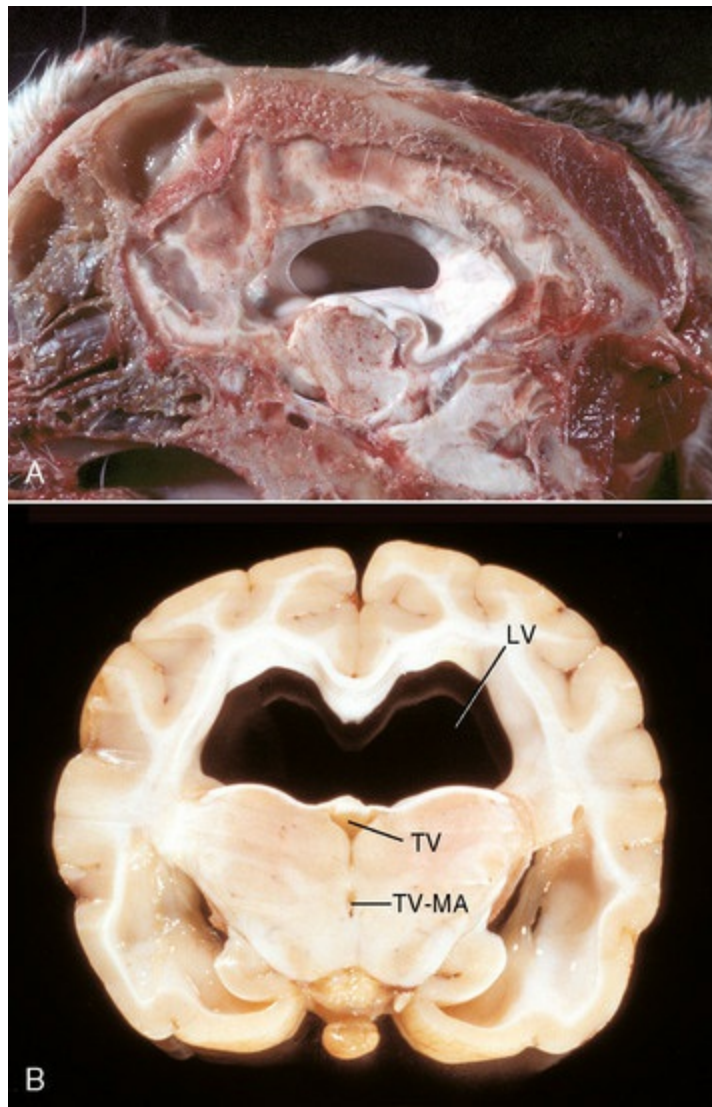



Fig. 14-39 Hidrocefalia, cérebro, cão.

A, Seção média sagitomedial da cabeça, terceiro ventrículo. Note o terceiro ventrículo e o ventrículo lateral dilatados, e a ausência da maior parte do septo pelúcido entre os ventrículos laterais esquerdo e direito. **B,** Junção entre os lobos parietal e occipital, nível do tálamo. Dilatação bilateral dos ventrículos laterais dorsalmente *(LV)* e ventrolateralmente. O fórnix foi separado e permanece no piso achatado do ventrículo. Observe que o terceiro ventrículo *(TV)* e a área juncional entre o terceiro ventrículo e o aqueduto mesencefálico *(TV-MA)* não estão aumentados e estão até mesmo reduzidos em tamanho, sugerindo que a obstrução pode estar no, ou rostral ao, plano da seção.

*(**A** cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University.)*

Clinicamente, o hidrocéfalo congênito ocorre mais frequentemente em raças braquicefálicas ou jovens, tais como o Chichuahua, Lhase apso e Poodle toy. Os sinais clínicos ocorrem dentro do 1° ano de vida, frequentemente antes de 3 meses de idade. As mudanças comportamentais são as mais comuns e incluem fraco desenvolvimento da habilidade motora; atraso no aprendizado comportamental, tal como o treinamento de cavalo; sonolência; lentidão; confusão eventual; agressão periódica; e

convulsões.

Hidrocéfalo Adquirido

O hidrocéfalo adquirido não comunicante tem sido associado à lesão do epêndima, resultando em obstrução de um dos seguintes itens anatômicos: as aberturas laterais do quarto ventrículo, o aqueduto cerebral, ou o forame interventricular. As causas da obstrução incluem a compressão por abcessos cerebrais e neoplasias, bloqueio por doença infecciosa/inflamatória resultando em uma ventriculite e, menos comumente, por colesteatomas no plexo coroide dos ventrículos laterais de cavalo. Por causa de o crânio ter cessado de crescer, diferentemente do hidrocéfalo congênito, ele é de tamanho e forma normais, e seu osso é de espessura normal.

Um segundo tipo de hidrocéfalo adquirido, referido como hidrocéfalo *ex vacuo* (ou hidrocéfalo compensatório), geralmente ocorre nos hemisférios cerebrais secundário à perda de tecido neural. Se ocorrer perda de neurônios no córtex cerebral, como na polioencefalomalácia bovina ou em outros tipos de necrose cortical laminar, os axônios desses neurônios, que normalmente atravessam a substância branca dos hemisférios cerebrais, desaparecerão por degeneração walleriana, e ocorrerá atrofia do córtex a partir da perda de corpos celulares neuronais e da substância branca a partir da perda dos axônios. Os ventrículos laterais irão expandir-se para dentro do espaço antes ocupado pela substância branca. Essa dilatação dos ventrículos laterais pode ser bilateral, quando existe a perda das substâncias branca e cinzenta de ambos os hemisférios cerebrais, ou pode ser unilateral. Se a perda do córtex é localizada, como em um infarto, então a dilatação do ventrículo lateral não envolverá uniformemente todo o ventrículo lateral. Os exemplos de desordens no qual o hidrocéfalo *ex vacuo* ocorre incluem algumas doenças de armazenamento (ceroide-lipofuscinoses em carneiro), idade e exposição a pós-radiação, todos elas associadas à atrofia cerebral. Não existe evidência de obstrução do fluxo normal do FCE nesse tipo de hidrocéfalo.

Doenças Causadas por Micro-organismos

Bactérias

Abscessos no Cérebro

Os abscessos cerebrais em animais são relativamente incomuns, mas surgem após a entrada de uma bactéria no SNC Isso pode ocorrer por extensão direta ou hematogenamente. Por extensão direta, os abscessos ocorrem após ferimentos penetrantes, tais como fraturas no crânio, ou pela disseminação de infecção a partir dos tecidos adjacentes, tais como a leptomeninge, o seio paranasal, o ouvido interno, e através da placa cribriforme do etmoide (Fig. 14-29). As doenças que causam bacteremia ou septicemia resultam em agentes infecciosos que ficam presos no leito vascular dentro do SNC e meninges. Os abscessos geralmente surgem dentro da substância cinzenta porque recebem uma quantidade desproporcional de fluxo sanguíneo no SNC, normalmente na junção cinzento-branca (substância branca córtex-subcortical). Eles exercem efeitos no SNC pelo rompimento e destruição do tecido e pelo deslocamento como lesões ocupadoras de espaços Se o abscesso cresce rapidamente, é mais provável que o tecido seja rompido e destruído e, no pior caso, penetre a parede do ventrículo lateral e cause uma ventriculite. Uma bactéria no FCE pode ser transportada para dentro do espaço subaracnoide e causar uma leptomeningite Por outro lado, se o crescimento é lento, é mais provável que o tecido seja deslocado. Os abscessos crônicos se tornam encapsulados pelo tecido fibroso, se esse estiver perto das leptomeninges, ou pelos astrócitos longes das meninges. O mecanismo de lesão tecidual é como um efeito secundário relacionado com as ações dos mediadores da inflamação e das toxinas, além de outros produtos elaborados pela bactéria. A bactéria parece se localizar em áreas específicas no SNC com base na ligação mediada por receptor ou por causa dos padrões incomuns de fluxo vascular na interface substância cinzenta/substância branca do SNC que permitem à bactéria se ligar e se mover através da barreira hematoencefálica. Esse último mecanismo de fluxo provavelmente ocorre porque os pequenos vasos sanguíneos que suprem o cerebelo falham em continuar dentro da substância branca e terminam com suas ramificações horizontais correndo em paralelo à superfície do giro dentro da

substância cinzenta na interface com a substância branca. Uma vez dentro do SNC ou das meninges, a bactéria replica-se e inicia uma resposta inflamatória. Enzimas líticas liberadas dos lisossomas de neutrófilos e outras citocinas inflamatórias secretadas pelos linfócitos e macrófagos destroem os neurônios e seus processos, e rompem as sinapses, afetando então a neurotransmissão.

Macroscopicamente, os abscessos no cérebro podem ser simples ou múltiplos, ser discretos ou coalescentes, e ter variados tamanhos (Fig. 14-40). Inicialmente neste processo, os abscessos consistem em um exsudato branco a cinza ou amarelo, denso a granular. A cor do exsudato pode ser influenciada pela exuberância da resposta piogênica elicitada pela bactéria incitante e pelos pigmentos produzidos pela bactéria. *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. e *Corynebacterium* spp. podem produzir um exsudato amarelo pálido a amarelo, aquoso a cremoso. Coliformes, tais como *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp., podem produzir um exsudato branco a cinza, aquoso a cremoso. O *Pseudomonas* spp. pode produzir um exsudato verde a azul-esverdeado. As bordas dos abscessos estão muitas vezes rodeadas por uma zona vermelha de hiperemia ativa induzida por mediadores inflamatórios agindo em leitos capilares. Com a cronicidade, os abscessos podem ser cercados por processos de astrócitos e tecido conjuntivo fibroso da pia-máter, especialmente quando o abcesso resulta de uma ferida penetrante.

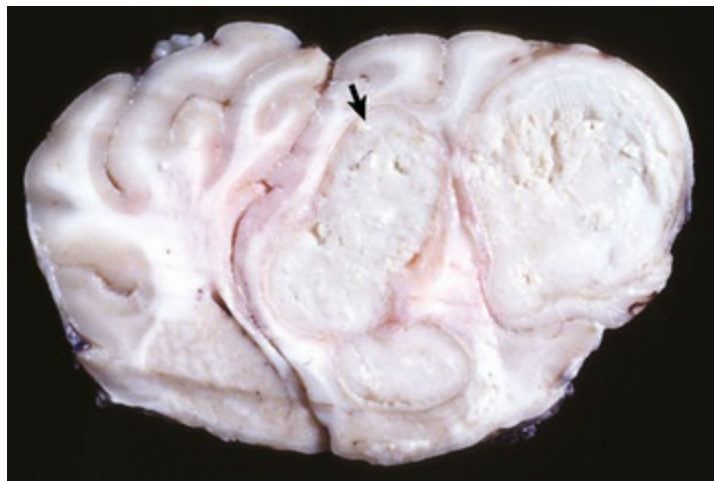



Fig. 14-40 Abscesso cerebral crônico, carneiro.

O abscesso com centro caseoso *(seta)* deslocou a maior parte do hemisfério cerebral direito, e aumentou e deslocou a linha média para a esquerda. Os abscessos são encapsulados por uma espessa cápsula fibrosa gerada pelos fibroblastos da pia e dos espaços perivasculares de fora do córtex.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Os abscessos do cérebro podem surgir em algumas espécies de animais para alimentação como uma extensão da otite interna (Fig. 14-29). Esses animais frequentemente mostram evidência de paralisia do nervo facial, tal como orelha pendente. O ângulo cerebelopontino e as estruturas adjacentes são as localizações comuns de tais abscessos. Nos cavalos, o *Streptococcus equi* pode causar abscessos no cérebro via disseminação hematógena a partir dos tecidos linfoides (Fig. 14-41). A penetração direta também pode ocorrer em pequenos ruminantes que carecem dos seios frontais por causa de procedimentos incorretos de retirada dos chifres. Os abscessos do cérebro são lesões ocupadoras de espaço e, como tal, podem ter um efeito devastador na função cerebral. Dependendo do tamanho e da localização, a compressão via efeito de massa (pressão intracranial aumentada) das estruturas vitais (núcleos que regulam os ritmos cardíaco e respiratório) e os deslocamentos do cérebro (vérmis cerebelar, giro hipocampal) são duas sequelas comuns aos abscessos agudos. Os abscessos podem ocorrer na medula espinhal como resultado da extensão direta de osteomielite vertebral bacteriana através da dura (Fig. 14-42), após caudectomia em carneiros, e, ocasionalmente, da disseminação hematógena.

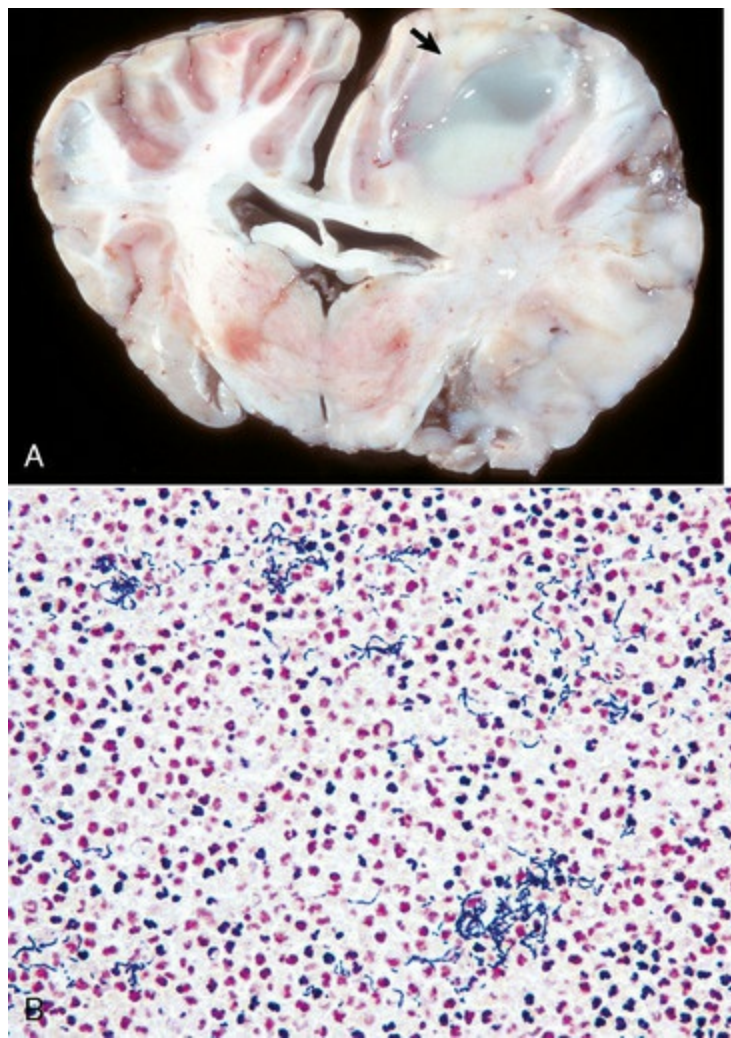



Fig. 14-41 Abscessos, hemisfério cerebral direito, cavalo.

A, O córtex cerebral contém um abscesso *(seta)* causado pelo *Streptococcus equi* que entrou no sistema nervoso central por via hematógena (garrotilho). Uma cápsula fibrosa está presente nos lados lateral, medial e dorsal do abscesso (mais óbvio no lado lateral como uma banda cinza). Não existe uma cápsula óbvia presente no lado ventral (p. ex., na direção do ventrículo lateral direito). Microscopicamente, deveria existir uma fina cápsula glial (astrogliose). Observe também o tamanho aumentado do hemisfério direito com uma mancha da distinção entre as substâncias cinzenta e branca, um indicativo de edema. **B,** Observe as cadeias de cocci gram-positivo (coloração azul) no exsudato inflamatório de um abscesso causado por *Streptococcus zooepidemicus*.

*(**A** cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

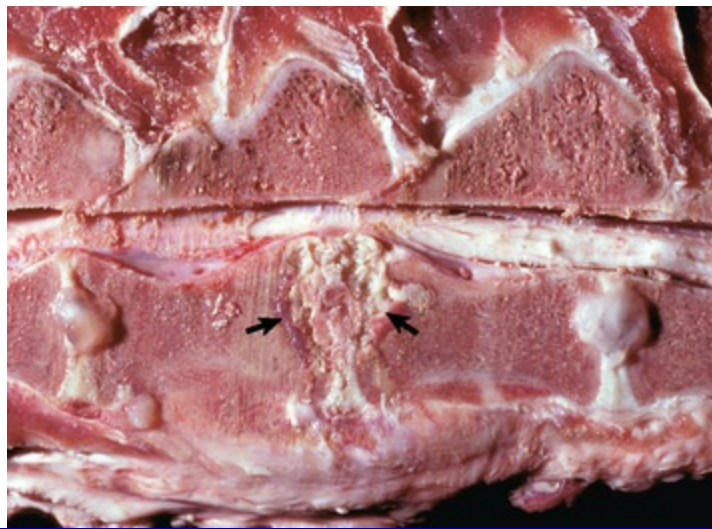



Fig. 14-42 Discospondilite, medula espinhal torácica, suíno.

Esse tipo de abscesso *(setas)* é comumente causado por embolia bacteriana que se aloja nos discos intervertebrais ou no corpo da vértebra causando osteomielite, que pode estender-se para dentro dos discos intervertebrais. Grandes abscessos intervertebrais podem comprimir a medula espinhal e causar degeneração walleriana dos nervos, principalmente no funículo ventral, mas também em outros funículos. Nesse caso, a remodelação e a proliferação do osso vertebral secundárias à infecção também contribuíram para o envolvimento do canal espinhal e a compressão da medula espinhal.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Clinicamente, os animais com abscessos no cérebro podem mostrar comportamento mental anormal, ataxia, inclinação da cabeça, andar em círculos e perda de visão.

Encefalite Difusa

As bactérias comuns têm potencial para produzir doenças no SNC pela disseminação hematógena e vasculite. Consulte também a seção sobre septicemia neonatal.

Ependimite e Plexite Coroide

Agentes infecciosos, especialmente as bactérias formadoras de pus, como coliformes e *Streptococcus* spp., podem entrar no SNC hematogenamente ou via extensão direta, invadir os plexos coroides e ser liberados dentro do FCE, ganhando acesso às células ependimárias que recobrem o sistema ventricular. A inflamação do epêndima é chamada de ependimite, enquanto a inflamação do plexo coroide é chamada de plexite coroide. As lesões maciças usualmente consistem em um FCE cinza-esbranquiçado a amarelo-esverdeado, espesso a gelatinoso dentro do sistema

ventricular e dos plexos coroides que são granulares a cinza-esbranquiçados, e com áreas de hiperemia ativa e hemorragia. Se a bactéria atravessar por meio das aberturas laterais do quarto ventrículo, pode entrar e se disseminar pelo espaço subaracnoide, induzindo, possivelmente, uma leptomeningite bacteriana supurativa. O exsudato também pode obstruir o fluxo de FCE, levando a hidrocéfalo não comunicante. Microscopicamente, as células inflamatórias, especialmente os neutrófilos misturados com fibrina, hemorragia e bactéria, podem ser vistas no exsudato.

Meningite

A *meningite* refere-se à inflamação das meninges (Fig. 14-43). Em animais, a meningite é mais comumente causada por bactérias, tais como *Escherichia coli e Streptococcus* spp., que passam para as leptomeninges e o espaço subaracnoide hematogenamente. A bactéria também pode disseminar-se para as meninges por extensão direta e tráfego leucocítico No senso comum, o termo meningite geralmente se refere à inflamação das leptomeninges (a pia-máter, o espaço subaracnoide, e a aracnoide adjacente) em contraste com a inflamação da dura-máter, que é referida como paquimeningite. A leptomeningite pode ser aguda, subaguda ou crônica e, dependendo da causa, supurativa, eosinofílica, não supurativa ou granulomatosa. A inflamação de partes específicas da dura-máter da cavidade cranial pode ocorrer na dura periosteal externa após osteomielite, formação de abscessos extradurais e abscessos da pituitária, e fratura do crânio e envolve a dura interna em associação com a leptomeningite. Os abscessos da fossa pituitária ocorrem com alguma frequência no gado. Nestes casos, as bactérias isoladas foram *Pasteurella multocida* e *Actinomyces pyogenes*. Os abscessos podem resultar da disseminação de uma infecção que chegou à cavidade nasal caudal ou aos seios, possivelmente por meio de extensão direta ou através de circulação venosa.*

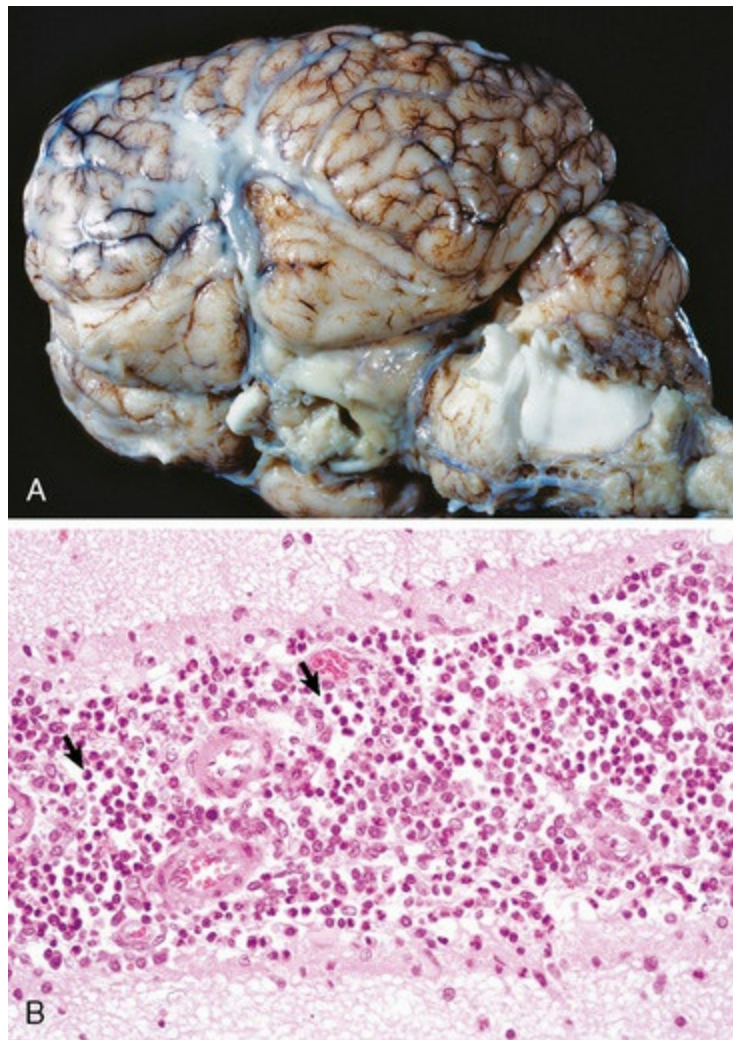



Fig. 14-43 Meningite bacteriana supurativa, hemisférios cerebrais, cavalo.

A, O exsudato espesso, amarelo pálido, composto principalmente de neutrófilos misturados com bactéria, restos celulares, fluido de edema e fibrina, está presente no espaço subaracnoide na superfície dorsal e também nos sulcos. Todo o giro está achatado, indicando tumefação do cérebro e compressão. **B,** O espaço aracnoide das leptomeninges nos sulcos contém uma mistura de neutrófilos *(setas),* outras células inflamatórias mononucleares, restos de células, fluido de edema e fibrina. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.*

Uma incisão na fossa pituitária libera um exsudato denso, viscoso e opaco de cor castanho-amarelada a amarela que pode levantar a dura-máter que circunda a fossa. A infecção pode estender-se via recesso infundibular do terceiro ventrículo para dentro do sistema ventricular, resultando em ventriculite, ependimite e empiema. As infecções bacterianas sistêmicas em neonatos são uma causa comum de meningite aguda (leptomeningite), que é supurativa e fibrinosa. Em animais, a leptomeningite secundária a uma infecção viral seletiva somente das leptomeninges é muito rara e

geralmente vista em combinação com encefalitide induzida por vírus.

Septicemia Neonatal

A septicemia neonatal envolve tipicamente *Escherichia coli, Streptococcus* spp., *Salmonella* spp., *Pasteurella* spp. e *Haemophilus* spp. A liberação de endotoxinas e componentes da parede celular bacteriana, como o lipopolissacarídeo (LPS), o ácido teicoico e proteoglicanas, na vasculatura no SNC leva à secreção de citocinas (fator de necrose tumoral [TNF], interleucina [IL], fator de ativação de plaquetas, prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos) do endotélio e do tráfego de macrófagos, o que é seguido pela adesão dos neutrófilos, lesão ao endotélio e à barreira hematoencefálica, e vasculite, resultando, inicialmente, em tumefação e edema do cérebro, e aumento da pressão intracraniana.

Embora existam diferenças nas doenças causadas por esses organismos, eles tendem a produzir uma inflamação fibrinopurulenta dos tecidos membranosos (superfícies serosas) do corpo. As leptomeninges, o plexo coroide e o epêndima do SNC — locais frequente e preferencialmente envolvidos na disseminação hematógena da bactéria, sinóvia, úvea e a superfície serosa das cavidades do corpo — podem ser afetados de várias formas. As infecções são frequentemente adquiridas perinatalmente e se iniciam em geral dentro de poucos dias após o nascimento até 2 semanas de vida (Quadro 14-7). A porta de entrada inicial pode ser oral, intrauterina, umbilical, cirúrgica, via procedimentos pós-cirúrgicos, como castração e corte de orelha, ou via sistema respiratório; mas as bactérias eventualmente se disseminam para o SNC hematogenamente.

Quadro 14-7 Infecções Bacterianas do SNC em Animais Jovens

Bezerro

Escherichia coli: leptomeningite, coroidite, ependimite e ventriculite, sinovite, oftalmite e neurite perióptica

Pasteurella/Mannheimia spp.: leptomeningite, ependimite e ventriculite
Streptococcus spp.: leptomeningite, sinovite, oftalmite

Potro

Escherichia coli: leptomeningite, ventriculite, polisserosite, sinovite

Streptococcus spp.: leptomeningite, polisserosite, sinovite
Salmonella typhimurium.: leptomeningite, ependimite e ventriculite, coroidite, sinovite

Cordeiro

Escherichia coli: leptomeningite, ependimite e ventriculite, peritonite, sinovite

Pasteurella/Mannheimia spp.: leptomeningite

Suíno

Escherichia coli: leptomeningite, oftalmite

Haemophilus parasuis: leptomeningite, polisserosite, sinovite
Streptococcus suis tipos I e II: leptomeningite, coroidite, ependimite, neurite craniana, mielite
Salmonella choleraesuis: leptomeningite, oftalmite

Lesões macroscópicas no SNC estão comumente presentes e incluem congestão, hemorragia e enevoamento ou opacidade nas leptomeninges, resultando em leptomeningite em função do acúmulo de exsudatos (Fig. 14-43). Os ventrículos contêm fibrina, geralmente como uma fina camada na superfície ependimária ou como um coágulo pálido no FCE do lúmem ventricular secundário à plexite coroide e/ou ependimite.

As lesões microscópicas variam de acordo com o organismo. Com exceção da *Salmonella* spp., as lesões consistem em depósitos de fibrina e em uma infiltração principalmente de neutrófilos dentro e ao redor dos vasos sanguíneos e capilares das leptomeninges, plexo coroide e áreas ependimárias ou subependimárias do cérebro. O epitélio do plexo coroide e do revestimento ependimário dos ventrículos pode ser rompido por degeneração celular, desorganização e necrose, e essa inflamação pode estender-se para dentro do SNC adjacente. A vasculite com trombose e hemorragia pode ser associada a lesões causadas por *Escherichia coli.* As lesões causadas por *Salmonella* spp. não são limitadas ao período perinatal. O envolvimento do SNC na salmonelose é geralmente limitado aos potros e suínos e, em contraste com as infecções acima, a resposta leucocítica tende a ter uma grande proporção de macrófagos e linfócitos, ao ponto de a inflamação ser designada como histiocítica ou

granulomatosa. Essa diferença presumivelmente reflete o fato de que a *Salmonella* spp. pode ser um patógeno facultativo do sistema monócito-macrófago. Como é verdade em outros tecidos, vasculite, trombose, necrose e hemorragia frequentemente acompanham as infecções do SNC por *Salmonella*. O *Haemophilus parasuis*, que causa a doença de Glasser, também é uma causa frequente de leptomeningite, polisserosite e poliartrite em suínos com 8 a 16 semanas de idade. Novamente, as lesões são previamente notadas, com inflamação fibrinopurulenta envolvendo as leptomeninges, o revestimento seroso das cavidades do corpo e as articulações.

A infecção bacteriana visceral e com comprometimento do SNC ocorre em suínos neonatos e no período de desmame. Essas doenças merecem especial menção por causa da incidência e da natureza estereotipada das infecções. Várias cepas de *Streptococcus suis* são capazes de causar a doença. A cepa tipo 1 geralmente causa doença em leitões com idades variando entre 1 e 6 semanas; enquanto as cepas tipo 2 afetam suínos mais velhos, com 6 a 14 semanas de idade. As cepas de tipo 2 são reconhecidas como um dos serotipos mais importantes, causando meningite não somente em suínos, mas também em humanos, particularmente naqueles que trabalham com suínos ou que manipulam tecidos porcinos. Outros serotipos e cepas não tipificadas também podem causar doenças sistêmicas que resultam em leptomeningite, plexite coroide e ependimite. Também ocorre extensão para as raízes dos nervos cranianos ou para o canal central da medula espinhal cervical. O caráter da inflamação é fibrinopurulento, e focos necróticos podem ser encontrados no tronco encefálico, no cerebelo e na medula espinhal anterior.

Clinicamente, os animais afetados apresentam, inicialmente, ataxia, que evolui para decúbito lateral e movimentos de pedalar dos membros. A progressão da doença pode levar ao coma e à morte.

Viroses

Os vírus que causam doenças no SNC de animais domésticos são listados na Tabela 14-3.

Tabela 14-3 Vírus que Causam Doenças no SNC de Animais Domésticos

Grupo de Vírus	Doença	Tipo de Lesão
Arbovírus	Encefalomielite equina	Encefalite/mielite/meningite/vasculite
	Encefalite japonesa	Encefalite/mielite/meningite
	Encefalite viral ovina	Encefalite/mielite/meningite
	Encefaliomelite viral do oeste do Nilo	Encefalite/mielite
	Vírus de Wesselsbron	Malformação
Buniavírus	Doença de Akabane	Malformação/encefalite
	Complexo de artrogripose hidranencefalia (febre do vale Cache)	Malformação/encefalite
	Febre do vale Rift	Malformação/encefalite
Coronavírus	Peritonite infecciosa felina	Vasculite/encefalite/mielite/meningite
	Encefalomielite hemaglutinante	Encefalite/mielite/meningite/ganglioneurite
Enterovírus	Polioencefalomielite suína induzida por enterovírus	Encefalite/mielite
Herpes-vírus	Mieloencefalopatia por herpes-vírus equino 1	Encefalite/mielite/meningite/vasculite
	Febre catarral maligna de bovinos	Encefalite/mielite/meningite/vasculite
	Rinotraqueíte infecciosa dos bovinos	Encefalite
	Pseudorraiva	Encefalite/mielite/meningite
Lentivírus	Visna	Encefalite/mielite/desmielinização
	Artrite-leucoencefalomielite dos caprinos	Encefalite/mielite/desmielinização
Orbivírus	Língua azul	Malformação/encefalite
Paramixovírus	Cinomose canina	Desmielinização/encefalite/mielite
	Encefalite de cão velho	Encefalite/desmielinização/meningite/vasculite
Parvovírus	Vírus da panleucopenia felina	Malformação/meningite
Pestivírus	Peste suína clássica	Malformação/hipomielinização/encefalite/ meningite/vasculite
	Diarreia viral bovina	Malformação/meningite/desmielinização

	Doença de borda	Malformação/hipomielinização
Poliomavírus	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Desmielinização
Rhabdovírus	Raiva	Encefalite/mielite/meningite/vasculite/ganglioneurite
Vírus não identificados	Doença de Borna	Encefalite/mielite

Arboviroses

Encefalite japonesa

Consulte o Apêndice Web 14-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Mal de Louping

Consulte o Apêndice Web 14-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Herpesviroses

Os herpes-vírus encefálicos, membros da subfamília Alphaherpesvirinae, causam lesão celular através de: (1) necrose dos neurônios infectados e células gliais, (2) necrose das células endoteliais, e (3) efeitos secundários de inflamação, citocinas e quimiocinas. Embora a necrose pareça ser o principal mecanismo da lesão celular, estudos recentes indicam que a morte de células apoptóticas induzida por herpes-vírus pode ocorrer.

O vírus do herpes neurotrópico entra no SNC principalmente por transporte axonal retrógrado; entretanto, entrada por disseminação hematógena via viremia e tráfego leucocítico pode ocorrer. Esses vírus também possuem um mecanismo de sobrevivência específico que permite a eles se ocultar em uma forma latente no tecido nervoso, como, por exemplo, no gânglio trigeminal em suínos infectados com o vírus da pseudorraiva. O estresse ou outros fatores podem ativar o vírus latente, resultando em encefalite.*

Rabdoviroses

Encefalite rábica

O vírus da raiva (família Rabdoviridae) é um dos mais neurotrópicos de todos os vírus que infectam mamíferos. É geralmente transmitido por uma mordida de um animal infectado; entretanto, infecção respiratória também tem sido eventualmente descrita após exposição ao vírus em morcegos de cavernas, exposição laboratorial humana acidental e transplante de córnea.

O mecanismo aventado para a disseminação do vírus da raiva a partir do local de inoculação até o SNC é ilustrado na Figura 14-44. O vírus da raiva pode, primeiramente, replicar-se localmente no sítio de inoculação. A infecção e a replicação nos miócitos dos músculos esqueléticos locais podem ser um importante evento iniciador. O vírus, então, entra nos terminais nervosos periféricos se ligando aos receptores nicotínicos de acetilcolina na junção neuromuscular. A probabilidade é grande de que o vírus seja adquirido por ambos axônios terminais e miócitos após uma grande dose inoculada. Se o vírus entrar diretamente nos terminais nervosos periféricos, o período de incubação será provavelmente menor independentemente de qual célula muscular é infectada. Com baixas e progressivas doses de vírus, entretanto, existe uma grande possibilidade de que este entrará nos nervos terminais ou nos miócitos, ou em ambos. Essa situação pode resultar em um pequeno período de incubação se o vírus entrar diretamente nos terminais nervosos, como descrito previamente, ou pode resultar em um período de incubação prolongado se existir uma infecção inicial e retenção do vírus nos miócitos antes de sua liberação e absorção pelos terminais nervosos.

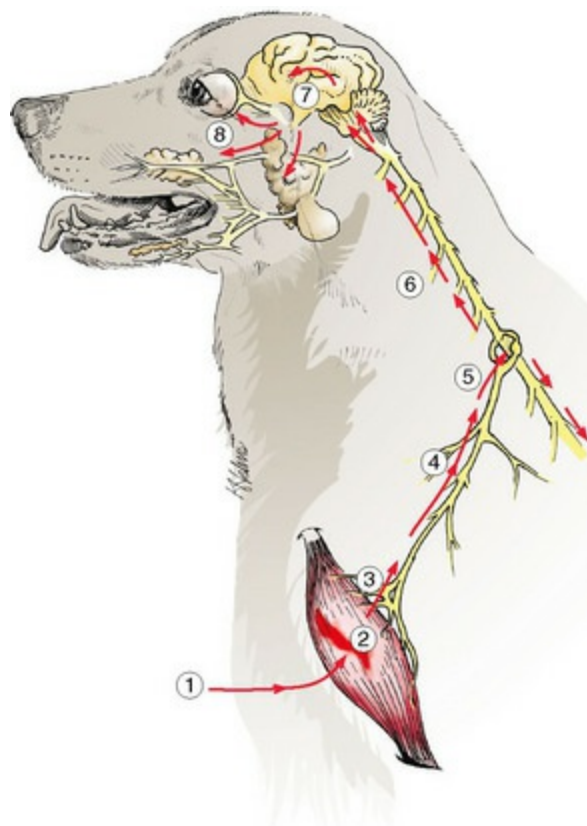



Fig. 14-44 Patogênese da raiva.

Após o ferimento por mordida, *1,* o vírus da raiva inicialmente se replica no músculo (ou pode entrar diretamente nos nervos periféricos), *2,* entra, *3,* e ascende (transporte axonal retrógrado) do nervo periférico *4,* ao gânglio da raiz dorsal, *5,* entra na medula espinhal *6,* ascende *7,* ao cérebro via tratos das fibras nervosas ascendentes e descendentes, infecta as células cerebrais, se espalha para as glândulas salivares *8,* e olhos, e é excretado na saliva.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. Baseado na ilustração de Robinson PA: Vírus da Raiva In Belshe RB, editor: Textbook of human virology, ed 2, St Louis, 1991, Mosby.)

O vírus se move da periferia para o SNC pelo transporte axoplasmático retrógrado rápido, aparentemente via nervos sensoriais e motores, em uma taxa de 12 a 100 mm por dia. Dados experimentais sugerem que a fosfoproteína do vírus da raiva interage com a dineína LC8, uma proteína motora de microtúbulo usada no transporte axonal retrógrado. Com os neurônios sensoriais, os primeiros corpos celulares a serem encontrados após a inoculação em um membro posterior seriam os gânglios espinhais, nos quais os processos neuronais se estendem do corno dorsal da medula espinhal. Em relação aos axônios motores, os corpos celulares dos neurônios motores inferiores no corno ventral da substância cinzenta ou os corpos celulares neuronais dos gânglios autônomos são os primeiros inicialmente infectados. Não se sabe se a infecção viral e a replicação nos neurônios do gânglio da raiz dorsal são

essenciais para a infecção do SNC. O vírus, então, se move para dentro da medula espinhal e ascende para o cérebro usando ambos os fluxos axoplásmicos anterógrado e retrógrado. Durante a disseminação do vírus entre os neurônios dentro do SNC, também existe um movimento centrífugo simultâneo via transporte axonal anterógrado do vírus perifericamente do SNC para os axônios dos nervos cranianos. Esse processo resulta em infecção de vários tecidos, incluindo a cavidade oral e as glândulas salivares, permitindo a transmissão da doença pela saliva. Uma característica adicional importante da raiva é que a infecção dos tecidos nervosos e não nervosos, como as glândulas salivares, ocorre ao mesmo tempo, o que causa nos animais afetados o comportamento agressivo usual acrescido da passagem do vírus para a saliva para facilitar a transmissão da doença.

Os resultados de estudos experimentais recentes têm ajudado a esclarecer os mecanismos pelos quais o vírus se dissemina dentro do SNC. Após a disseminação axoplásmica do vírus de um membro posterior inoculado para os neurônios dos segmentos associados da medula espinhal, ocorre uma rápida disseminação da infecção para o cérebro via fibras dos tratos longos ascendentes e descendentes e passando pela substância cinzenta da medula espinhal rostral. Essa disseminação inicial do vírus foi sugerida para explicar como a indução de mudanças de comportamento ocorre antes que existam lesões suficientemente graves para causar paralisia e permitir a disseminação da infecção antes que exista tempo para uma resposta imune consistente. Recentemente, foi considerado que a disseminação da infecção dentro dos neurônios do SNC ocorre via ambos os fluxos axoplásmicos anterógrado e retrógrado, com correspondente disseminação neurônio-neurônio pela transferência axosomática-axodendrítica e somatoaxonal-dendroaxonal do vírus. A disseminação transináptica pode ocorrer pelo brotamento de vírions em desenvolvimento no citoplasma neuronal (corpo celular ou dendrito) para dentro das sinapses dos axônios ou na forma de um núcleo capsídeo viral desnudo (complexos ribonucleoproteína-transcriptase) na ausência de um vírion completo.

Estudos experimentais *in vivo* usando cepas de vírus da raiva de laboratório mostraram que o vírus causou uma redução do nível de expressão de cerca de 90%

dos genes no cérebro em mais de quatro vezes os níveis mais baixos. Os genes afetados foram aqueles envolvidos na regulação do metabolismo celular, síntese de proteína, e crescimento e diferenciação. Outros estudos experimentais têm mostrado quantidades aumentadas de óxido nítrico em cérebros de animais infectados pela raiva, sugerindo que a neurotoxicidade do óxido nítrico pode mediar a disfunção neuronal. Finalmente, o vírus da raiva demonstrou ser capaz de induzir a morte apoptótica de neurônios do cérebro em modelos de camundongo. O mecanismo exato da lesão neuronal induzida pelo vírus da raiva em espécies domésticas e selvagens ainda necessita ser completamente determinado.

As lesões macroscópicas do tecido nervoso central infectado estão frequentemente ausentes. As lesões microscópicas do SNC são tipicamente linfomonocíticas (não supurativas) e incluem uma leptomeningite variável e o manguito perivascular com linfócitos, macrófagos e plasmócitos; microgliose, que muitas vezes, é proeminente; degeneração neuronal variável, mas frequentemente não grave; e ganglioneurite. Infecção ocasional e suave também pode envolver as leptomeninges, epêndima, oligodendrócitos e astrócitos. A ênfase deveria ser dada ao fato de que os neurônios infectados com frequência são minimamente alterados morfologicamente. Os neurônios também podem conter inclusões intracitoplásmicas acidófilas (vermelho pálido a vermelho), chamadas de corpúsculos de Negri (Fig. 14-45). Além disso, os cães são conhecidos por terem uma tendência a desenvolver uma reação inflamatória mais grave do que outras espécies, como bovinos, nos quais pouca ou nenhuma inflamação pode ocorrer. As lesões não neurais incluem a sialite não supurativa variável acompanhada por necrose e presença de corpúsculos de Negri nas células epiteliais salivares caninas.

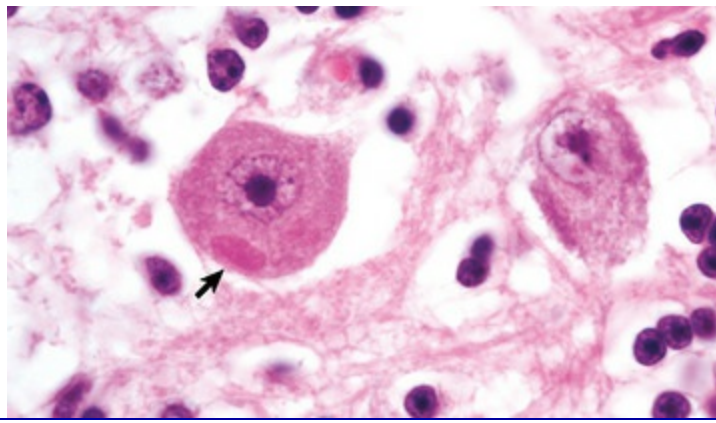



Fig. 14-45 Raiva, corpúsculo de Negri, cerebelo, célula de Purkinje, vaca.

Uma grande inclusão vermelha pálida (eosinofílica) (corpúsculo de Negri) está presente no citoplasma do corpo celular do neurônio *(seta)*. Na vaca, os corpúsculos de Negri são vistos nas células de Purkinje e em outros neurônios, como aqueles do núcleo avermelhado e córtex cerebral. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Os corpúsculos de Negri, formados dentro dos neurônios do SNC e mesmo nos gânglios trigeminal cranial, espinhal e autônomo, vêm há longo tempo sendo a marca da infecção da raiva, embora eles não estejam presentes em todos os casos. As inclusões são intracitoplasmáticas e, inicialmente, se desenvolvem como uma agregação dos filamentos do nucleocapsídeo viral, que se transforma bastante rapidamente em uma matriz granular mal definida. Os vírions da raiva maduros, que brotam próximo ao retículo endoplasmático, também podem localizar-se em volta da periferia da matriz. Com o tempo, o corpúsculo de Negri se torna maior e detectável sob microscopia de luz. Classicamente, nos cortes corados por H&E, o corpúsculo de Negri, que é eosinofílico, possui uma ou mais pequenas áreas claras chamadas de *corpúsculos internos,* que se formam como resultado de invaginação dos componentes citoplasmáticos (que incluem os vírions) na matriz das inclusões. As inclusões que não possuem "corpúsculos internos" têm sido referidas como corpúsculos de Lyssa; mas, na realidade, são corpúsculos de Negri sem a indentação citoplasmática. Também deveria ser notado que ambos os vírus fixados (adaptados ao SNC pela passagem) e vírus de rua (que produzem a doença que ocorre naturalmente) produzem as mesmas características ultraestruturais, mas as cepas virais fixadas geralmente causam uma grave degeneração neuronal que impede o desenvolvimento e, assim, a detecção dos corpúsculos de Negri. Os corpúsculos de Negri também tendem a ocorrer mais

frequentemente em grandes neurônios, como os neurônios piramidais do hipocampo, neurônios da medula oblongata e células de Purkinje do cerebelo. Da mesma forma, as inclusões estão frequentemente presentes em neurônios não localizados em áreas de inflamação. Por esse motivo, os tecidos preferidos para o exame da raiva sob microscopia de luz e técnicas com anticorpos fluorescentes para o vírus são o hipocampo, o cerebelo, a medula e o gânglio trigeminal

A lesão espongiforme, qualitativamente indistinguível das lesões características para várias das encefalopatias espongiformes, foi descrita pela primeira vez em 1984 por Charlton. Essa lesão foi inicialmente detectada em raiva experimental em gambás, raposas, cavalo, bovinos, gato e carneiro. A lesão ocorre no neurópilo da substância cinzenta, especialmente do tálamo e do córtex cerebral, inicialmente como vacúolos ligados à membrana intracitoplasmática nos dendritos neuronais, e é menos comum em axônios e astrócitos. Os vacúolos aumentam, comprimem o tecido vizinho e se rompem, formando um espaço no tecido. Embora o mecanismo responsável pelo desenvolvimento dessa lesão não tenha sido determinado, imagina-se que ela resulte de um efeito indireto do vírus da raiva no tecido neural (envolvendo possivelmente uma alteração no metabolismo do neurotransmissor)

Os sinais clínicos em animais domésticos são similares, com algumas diferenças entre espécies. A doença clínica em cães tem sido dividida em três fases: prodrômica, excitatória e paralítica. Na fase prodrômica, que dura de 2 a 3 dias, o animal pode ter uma súbita mudança na temperatura. O termo *raiva furiosa* se refere aos animais nos quais a fase excitatória é predominante, e a *raiva silenciosa* se refere aos animais nos quais a fase excitatória é extremamente curta ou ausente e a doença progride rapidamente para a fase paralítica. Os bovinos e os carnívoros geralmente têm a forma furiosa da raiva e os animais afetados ficam agitados e agressivos. Outros sinais um tanto quanto únicos dos bovinos com raiva incluem mugido, distensão geral, tenesmos e sinais de excitação sexual seguidos por paralisia e morte. Os muares, ovinos e suínos têm geralmente a forma excitatória da raiva. Os equinos podem ter os sinais iniciais que são atípicos para a doença neurológica, mas terminalmente tendem a ter a forma excitatória.

Ao realizar uma necropsia em um animal suspeito de raiva, é importante lembrar: (1) fornecer proteção adicional (luvas duplas, máscara, proteção de olhos e ventilação apropriada) para o necroscopista, além daquela utilizada para os exames pós-morte de rotina; e (2) coletar tecidos do SNC apropriados (hipocampo, cerebelo e medula, e, opcionalmente, medula espinhal) para exame por imunofluorescência e inóculos em camundongos. O restante do cérebro deve ser fixado por imersão em formol a 10% para os exames histopatológicos.

Bornaviroses

Doença de Borna

Consulte o Apêndice Web 14-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Fungos e Algas

A infecção do SNC por uma variedade de fungos e algas tem sido descrita em animais domésticos. Os casos mais relatados são ocorrências isoladas e, frequentemente, representam infecção oportunística em indivíduos imunocomprometidos. Raras infecções têm o envolvimento de gêneros como *Aspergillus, Candida e Mucor*, de fungos dermatiáceos e de algas azul-esverdeadas *Prototheca*. Essas infecções não possuem uma predileção pelo sistema nervoso. Fora das infecções fúngicas sistêmicas, as infecções no SNC ocorrem por *Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum e Cryptococcus neoformans*, mas somente o *Cryptococcus neoformans* tem uma afinidade particular pelo SNC e será discutido em uma seção separada mais adiante. Esses agentes atingem o SNC por meio do tráfego leucocítico e da disseminação hematógena a partir dos locais preliminares de infecção localizados em outras áreas do corpo (pulmão).

Esse grupo de patógenos geralmente induz, como caracterizado pelo *Blastomyces dermatitidis,* uma resposta inflamatória granulomatosa a piogranulomatosa (Fig. 14-46). Essa resposta pode ser localmente extensiva, ou granulomas distintos podem formar-se no SNC e nas meninges. Macroscopicamente, as lesões no SNC consistem

em focos moderadamente bem demarcados, expansíveis e amarelo-amarronzados, que deslocam e rompem o tecido normal (Fig. 14-47). Microscopicamente, o exsudato consiste em neutrófilos, macrófagos (tipo epitelioide) e células gigantes multinucleadas. Os dois últimos tipos celulares podem conter organismos em seus citoplasmas. Os organismos de *Blastomyces dermatitidis* são do tipo levedura amplamente distribuídos, e têm formato de grandes botões esféricos com 8 a 25 mm de diâmetro (Fig. 14-48). A resposta inflamatória, que envolve células (células inflamatórias granulomatosas) e citocinas, leva às destruições axonal e neuronal, e da mielina, observadas nestas doenças micóticas.

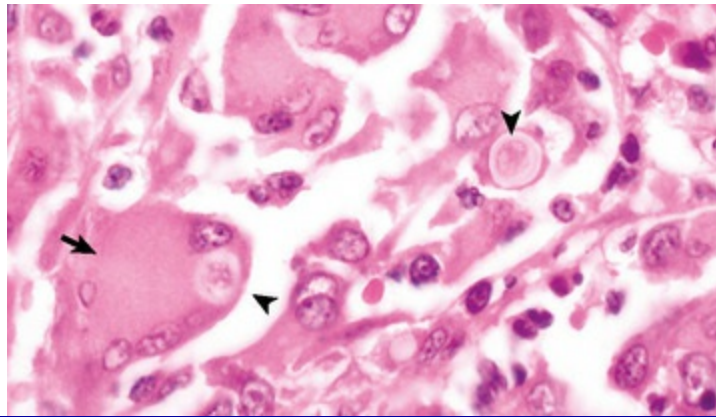



Fig. 14-46 Encefalite granulomatosa, blastomicose, encéfalo, cão.

Esta resposta inflamatória, que consiste em uma mistura de macrófagos, células gigantes multinucleadas *(seta)*, linfócitos, quantidade variada de neutrófilos e plasmócitos ocasionais, é típica de infecções do sistema nervoso central por fungos e algas. Organismos *Blastomyces dermatitidis* estão presentes no exsudato e no interior de macrófagos e células gigantes *(pontas de seta)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

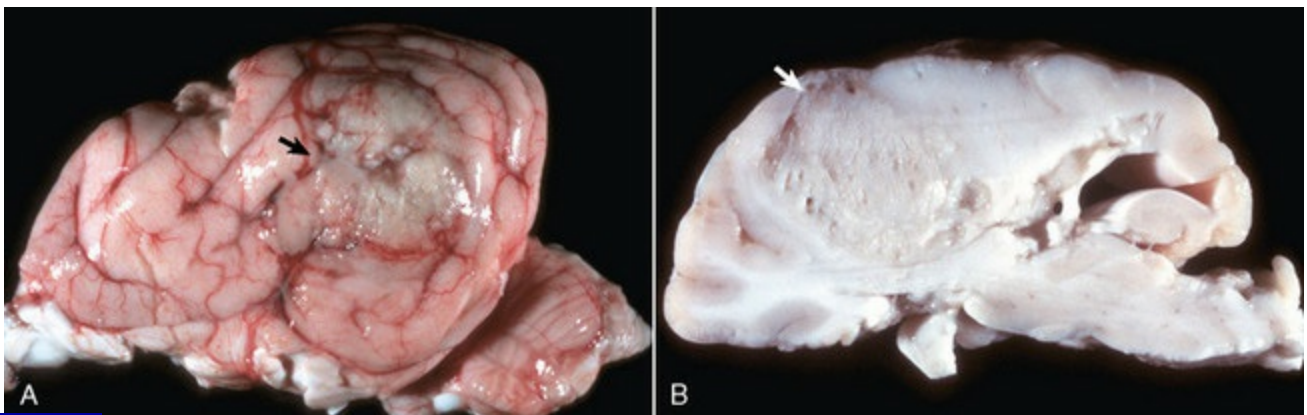



Fig. 14-47 Blastomicose, cérebro, cão.

A, O espaço subaracnoide (leptomeninges) do hemisfério cerebral esquerdo (lobos parietal-temporal)

contém um foco localmente extenso de inflamação granulomatosa causada por *Blastomyces dermatitidis (seta)* com extensão ao córtex subjacente. **B,** Uma seção parassagital de uma lesão similar de outro cão mostra um granuloma moderadamente bem demarcado na substância branca do córtex frontoparietal *(seta)*.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

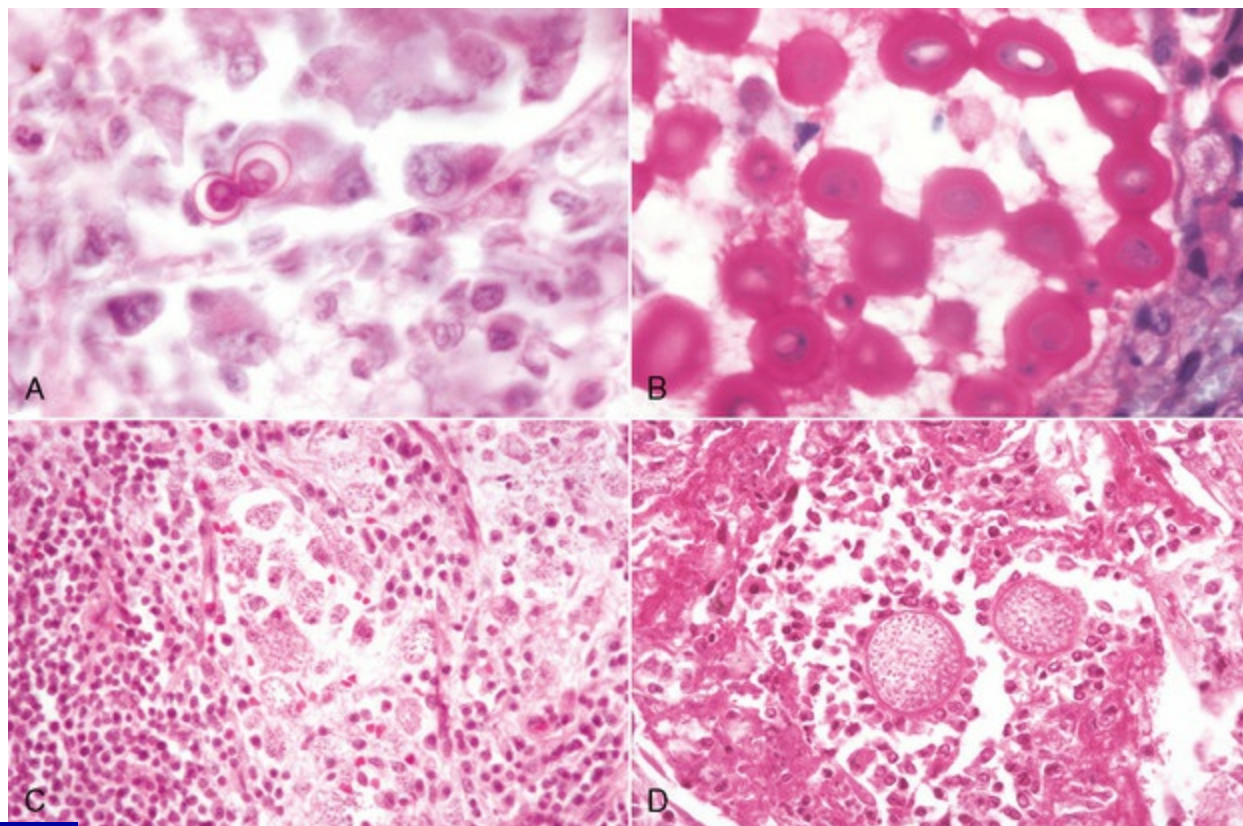



Fig. 14-48 Morfologia dos fungos que podem afetar o sistema nervoso central.

A, *Blastomyces dermatitidis,* 8 a 25 mm em diâmetro, organismos tipo levedura, esféricos, com broto de base extensa. Localização intracelular ou extracelular. Coloração H&E. **B,** *Cryptococcus neoformans*. Nessa ilustração, o organismo é circundado por cápsula mucinosa, que é corada com a mucicarmina de Mayer. A cápsula varia, mas pode ser tão densa que pode dar ao organismo um diâmetro total de 30 mm. O organismo, sem sua cápsula, tem 5 a 20 mm de diâmetro. A cápsula não se cora com H&E, causando, então, o organismo parecer estar circundado por um halo claro (Fig. 14-50, *A*). Os organismos são ovais a esféricos, mas podem ser crescentes ou em forma de taça em coloração de rotina em cortes corados com mucicarmina e H&E. A desidratação que ocorre durante o processamento do tecido e incorporação da parafina faz com ele encolha e fique distorcido. Coloração mucicarmina de Mayer, montagem em meio aquoso. **C,** *Histoplasma capsulatum,* localizado intracelularmente e esférico a alongado, 5 a 6 mm de diâmetro. Coloração H&E. **D,** *Coccidioides immitis,* esférulas (20 a 30 mm de diâmetro) contendo endósporos. (<5 mm de diâmetro), pode ser intracelular ou extracelular. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

As infecções do SNC com *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum* induzem uma resposta inflamatória similar àquela que ocorre com o *Blastomyces dermatitidis*.

Na coccidioidomicose, os organismos são extracelulares e/ou esferas intracelulares (20 a 30 mm de diâmetro) contendo endósporos (<5 μm em diâmetro); enquanto na histoplasmose, o organismo está localizado principalmente intracelularmente e tem 5 a 6 mm de diâmetro. As características microscópicas desses fungos são comparadas na Figura 14-48.

Cryptococcus Neoformans

Mais comumente, a criptococose ocorre em gatos, cães e equinos, e é causada pelo *Cryptococcus neoformans*. Esse patógeno invade as leptomeninges e o espaço subaracnoide por extensão direta através da placa cribriforme após infecção nasal ou do seio, ou hematogenamente pelo tráfego leucocitário da infecção pulmonar. A inflamação leptomeníngea também pode estender-se ao longo das raízes dos nervos cranianos. O *Cryptococcus neoformans* secreta uma espessa cápsula de mucopolissacarídeo que protege o organismo das defesas do hospedeiro. O acúmulo do organismo e de sua cápsula de mucopolissacarídeo confere às leptomeninges uma aparência turva e viscosa. A resposta leucocítica pode variar de esparsa a granulomatosa. Em alguns gatos infectados, o *Cryptococcus neoformans* pode estar presente em grande número sem uma resposta inflamatória. Não está claro se essa ausência de inflamação é resultado da supressão da resposta imune pelo organismo ou de um defeito nas respostas imunes e/ou inflamatória do felino ao patógeno.

Dois fatores de virulência têm sido documentados. Primeiro, a cápsula espessa de mucopolissacarídeo protege o organismo das defesas do hospedeiro. Segundo, os organismos virulentos possuem uma via bioquímica que pode usar as catecolaminas, consistindo em uma via de transporte específica, e a enzima fenoloxidase com a produção de melanina, ou compostos tipo melanina, por meio de uma série de reações de oxidação-redução. Essa via pode ajudar a proteger o organismo do dano oxidativo no cérebro. Ambos os fatores de virulência são importantes para a sobrevivência do organismo no hospedeiro. Além disso, o FCE carece dos componentes da via alternativa do complemento que se ligam às cápsulas de carboidrato dos organismos, e facilitam a fagocitose e a morte pelos neutrófilos.

Macroscopicamente, no tecido do SNC e nas leptomeninges, múltiplos pequenos cistos com uma aparência viscosa gelatinosa podem ser vistos (Fig. 14-49). Microscopicamente, as lesões leptomeningeais apresentam perda de organização, aparência rendilhada com frequentes organismos criptococais, e pouca ou nenhuma inflamação. A reação leptomeníngea pode estender-se ao longo das raízes dos nervos cranianos. A disseminação da infecção no SNC resulta em ventriculite e coroidite. No tecido cerebral, em adição à presença do organismo e de sua cápsula, a resposta pode variar de esparsa até uma infecção granulomatosa.

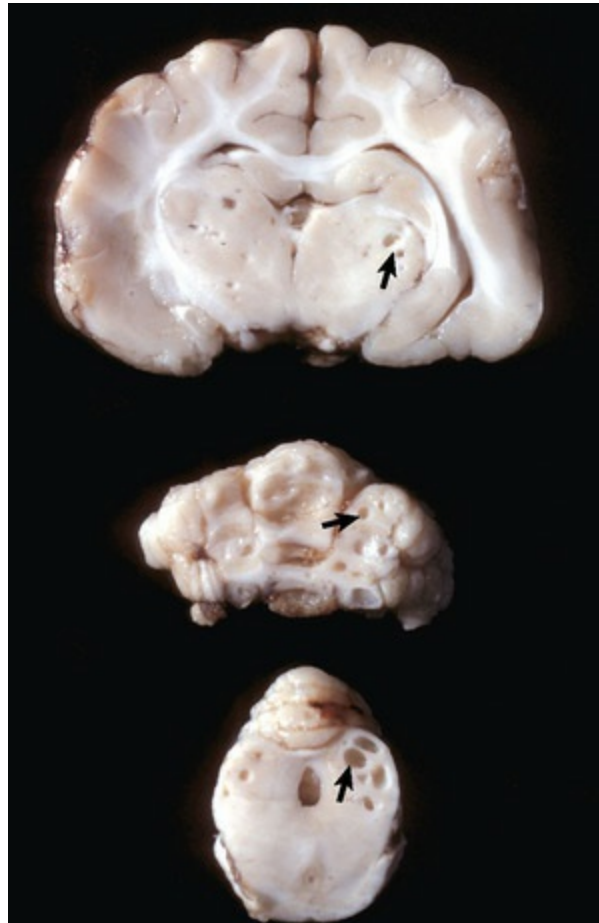



Fig. 14-49 Criptococose, tálamo, cerebelo e mesencéfalo, corte transversal, gato.

Observe as lesões "cavitacionais" causadas pelo *Cryptococcus neoformans (setas)*. Embora as lesões se pareçam com cavidades, elas são preenchidas com organismos e a aparência cinza clara é causada pelas cápsulas mucinosas de numerosos criptococos. O *Cryptococcus neoformans* geralmente induz uma inflamação granulomatosa na maioria dos animais domésticos; mas, em alguns animais, especialmente o gato, a inflamação é mínima ou ausente.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A resposta leucocítica consiste em neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, células

gigantes e pequenas células mononucleares, dependendo do *status* do sistema imune do hospedeiro. Animais com respostas imunes normais geralmente eliminam a infecção das cavidades nasais, seios e sistema pulmonar antes dela se disseminar sistemicamente. A resistência à infecção é fornecida pela imunidade mediada por células. A imunossupressão da imunidade mediada por célula causada pelo vírus da imunodeficiência felina (VIF) e pelo vírus da leucemia felina (VLF) em gatos, e pela *Ehrlichia canis* ou pela terapia de longa duração com glicocorticoides em cães, parece aumentar a suscetibilidade à criptococose.

A levedura é esférica (2 a 10 mm de diâmetro), crescente ou em "forma de taça", geralmente circundada por uma espessa cápsula não corada (na coloração H&E) (1 a 30 mm de diâmetro), e se reproduz por pequenos brotamentos (Fig. 14-50, *A*). Colorações especiais, tais como o ácido periódico de Schiff e a prata metenamina de Gomori, revelam facilmente os organismos e a cápsula pode ser corada com mucicarmina e azul alciano (Fig. 14-50, *B*).

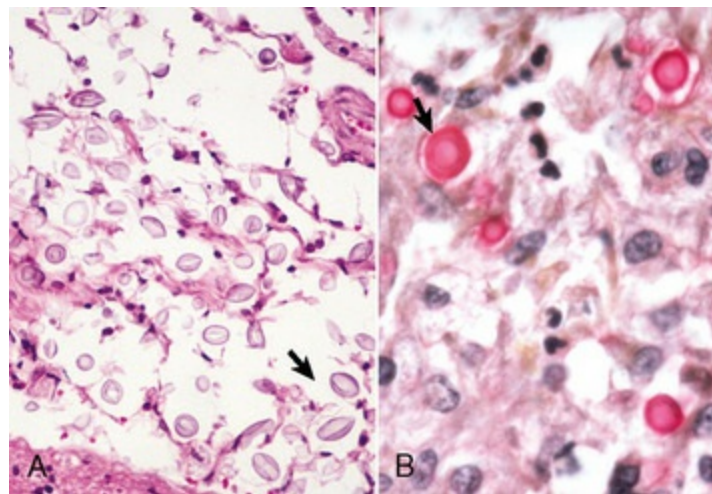



Fig. 14-50 Criptococose leptomeníngea.

A, A cápsula mucinosa, espessa e não corada, rodeada de organismos resulta em formação de espaço claro (halo) nas seções coradas com H&E *(seta)*. Essa característica é útil na identificação do organismo nas preparações citológicas e nas seções de tecidos. Ver também Figura 14-48, *B*. Coloração H&E. **B,** A cápsula mucinosa rodeada de organismos também se cora com mucicarmina, fornecendo um método simples para identificar o organismo *(seta)*. Coloração de mucicarmina de Mayer.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Clinicamente, a criptococose com infecção do SNC ocorre em gatos, cães, equinos

e nos bovinos. O caráter dos sinais neurológicos varia com a localização das lesões, mas pode incluir depressão, ataxia, convulsões, paresias e cegueira.

Fungos Oportunistas

Os fungos oportunistas — incluindo fungos do grupo zigomicetos, como *Absidia corymbifera, Rhizomucor pusillus* e *Rhizopus asshizus;* e aqueles fungos do gênero *Aspergillus,* como *Aspergillus niger* — podem invadir os vasos sanguíneos (angiotrópico) e causar trombose vascular e infarto no SNC (Fig. 14-51). Deve ser notado que o termo *oportunista* implica que algumas formas de danos teciduais precedem a invasão fúngica. Como um exemplo, a enterocolite necrosante causada pela *Salmonella* spp. em equinos pode criar uma abertura no leito vascular da lâmina própria da mucosa intestinal que pode ser invadida por tal fungo. Os animais afetados são frequentemente imunocomprometidos.

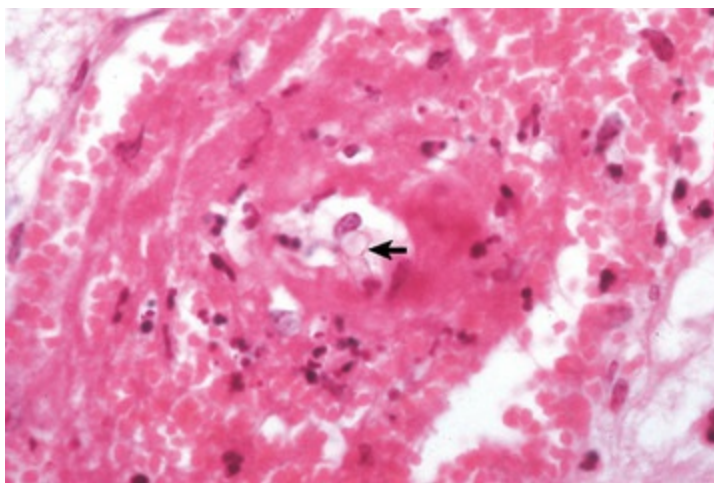



Fig. 14-51 Fungos angioinvasivos oportunísticos.
Fungos tais como *Absidia corymbifera, Rhizomucor pusillus* e *Rhizopus arrhizus,* e fungos do gênero *Aspergillus,* como o *Aspergillus niger*, podem invadir os vasos sanguíneos (angiotrófico), e causar necrose vascular e infarto no sistema nervoso central. Observe a vasculite, a hemorragia, e o rompimento do vaso e da hifa do fungo no lúmen *(seta).* Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Protozoários

Neosporose

A neosporose, uma doença de ocorrência natural ou experimental causada pelo

Neospora caninum ou por coccídios semelhantes ao Neospora, tem sido descrita em uma variedade de animais, entre os quais cães, gatos, bovinos, ovinos e equinos *(Neospora hughesi)*, assim como em roedores de laboratório. Primeiramente descrita em 1988 como uma infecção multissistêmica em cães, o organismo possui afinidade com o sistema nervoso. O cão foi recentemente identificado como o hospedeiro definitivo para o organismo, mas outros hospedeiros podem existir. Algumas das características do organismo, similares àquelas do *Toxoplasma gondii*, incluem divisão dos taquizoítos por endodiogenia e apresentação das fases proliferativa (taquizoítos) e de cisto tecidual. Entretanto, o *Neospora caninum* não se desenvolve dentro do vacúolo parasitoforo da célula hospedeira, como faz o *Toxoplasma gondii*. Essa última característica é evidente somente com o uso de microscopia eletrônica de transmissão.

Embora existam diferenças morfológicas entre os organismos (o *Neospora caninum* possui a parede do cisto mais grossa), a diferenciação por meio da microscopia de luz é precária e o exame por microscopia eletrônica ou imuno-histoquímica se faz necessário. Além da transmissão transplacentária aventada para diversas espécies, o mecanismo de infecção é desconhecido. O *Neospora caninum* pode infectar uma variedade de tipos celulares, mas fora do SNC parece ter afinidade com as células do sistema monócito-macrófago. O método mais provável de disseminação para o SNC é via tráfego leucocítico.

No SNC, os neurônios, as células ependimárias, as células mononucleares do FCE e células dos vasos sanguíneos, incluindo o endotélio, tecido conjuntivo da íntima e células musculares lisas da túnica média, podem abrigar os organismos. Os organismos também foram detectados nos nervos espinhais. Em todos os animais estudados até o momento, os cistos do *Neospora caninum* foram observados somente no SNC, enquanto os taquizoítos foram encontrados em uma variedade de outros tecidos. Os padrões morfológicos e o caráter das lesões causadas pelo *Neospora* spp. no SNC são mais consistentes com tropismo endotelial, tumefação e lesão vascular, isquemia tecidual e infarto multifocal.

A doença neurológica pode ser dividida em duas categorias: uma que ocorre

durante a vida pós-natal; e uma que causa abortos no meio e no fim da gestação, sendo esta uma importante causa de danos em bovinos leiteiros. As síndromes pós-natais têm sido observadas principalmente em cães jovens e adultos, mas equinos também podem ser afetados. Em cães jovens, os sinais clínicos são atribuídos à polirradiculoneurite ascendente e à polimiosite. Em cães adultos, os sinais clínicos estão mais relacionados com as lesões do SNC agravadas por poliomiosite, miocardite e dermatite.

Em equinos, o patógeno causador da neosporose é *o Neospora hughese*. Os sinais clínicos assemelham-se àqueles da mieloencefalite protozoária causada pelo *Sarcocystis neurona*. As lesões em equinos incluem meningoencefalomielite; vasculite variável e necrose com microgliose; e manguitos perivasculares por macrófagos, células gigantes multinucleadas, linfócitos, plasmócitos ou neutrófilos, mais comumente nas substâncias cinzenta e branca da medula espinhal, mas também na ponte e na medula.

As lesões macroscópicas podem envolver a substância branca e/ou a cinzenta. As lesões macroscópicas pré-agudas podem incluir focos hemorrágicos e necrose distribuídos em um padrão vascular. As lesões agudas possuem o mesmo padrão de distribuição, mas apresentam na superfície de corte uma textura granular amarelo-amarronzada a cinza. Em alguns casos, a substância branca perivascular pode ser mais afetada. As lesões crônicas apresentam grandes áreas de descoloração granular amarelo-amarronzada a cinza que frequentemente tornam a substância branca indistinguível da substância cinzenta. Microscopicamente, as lesões e suas ocorrências temporais são similares àquelas descritas para o *Toxoplasma gondii*, incluindo as lesões no cérebro que ocorrem em animais abortados. O *Neospora caninum* ou organismos semelhantes ao Neospora nas lesões podem ser identificados em cortes histológicos pela coloração H&E e pelos métodos de diagnóstico imuno-histoquímicos. Os sinais clínicos são similares àqueles descritos para a encefalite induzida pelo *Toxoplasma gondii*.

Toxoplasmose

A toxoplasmose é uma doença de felinos e outras espécies de mamíferos causada por um protozoário intracelular obrigatório, o *Toxoplasma gondii*. Felinos domésticos ou selvagens são os hospedeiros definitivos do *Toxoplasma gondii*. Os felinos adquirem o *Toxoplasma gondii* pela ingestão de cistos infectados, oocistos ou taquizoítos quando comem uma presa infectada, como roedores ou pássaros. A ingestão de um desses estágios inicia o ciclo de vida intraintestinal, que ocorre somente nos membros da família dos felídeos. O *Toxoplasma gondii* se replica e se multiplica dentro das células epiteliais do intestino delgado e produz os oocistos. Os oocistos são liberados nas fezes em grande número por 2 a 3 semanas após a ingestão inicial dos cistos, oocistos ou taquizoítos. Quando os oocistos esporulam, normalmente dentro de 5 dias após a passagem pelas fezes, tornam-se infecciosos para os hospedeiros intermediários. Os oocistos esporulados são altamente resistentes e podem sobreviver em solo úmido e sombreado, ou na areia, por meses. Os felinos desempenham um papel importante na biologia do organismo, servindo tanto como hospedeiros definitivos (ciclo de vida intraintestinal) quanto intermediários (ciclo de vida extraintestinal).

O *Toxoplasma gondii* pode infectar uma grande variedade de animais como hospedeiros intermediários (ciclo de vida extraintestinal), entre os quais peixes, anfíbios, répteis, aves, humanos e muitos outros mamíferos. Os macacos do Novo Mundo e os marsupiais australianos são os mais suscetíveis; enquanto os macacos do Velho Mundo, ratos, bovinos e equinos são altamente resistentes.

O *Toxoplasma gondii* também pode parasitar uma grande variedade de tipos celulares nos hospedeiros intermediários e pode causar lesões em tecidos tais como pulmões, sistema linfoide, fígado, coração, músculos esqueléticos, pâncreas, intestino, olhos e sistema nervoso. Após a ingestão, os bradizoítos dos cistos teciduais ou os esporozoítos dos oócitos invadem o epitélio intestinal e se multiplicam. As evidências sugerem uma penetração ativa das membranas plasmáticas mediada por produtos líticos secretados pelos organismos, fornecendo uma porta de entrada em vez da entrada via fagocitose. O *Toxoplasma gondii* pode, então, se disseminar localmente de forma livre na linfa, ou intracelularmente nos linfócitos, macrófagos ou granulócitos na placa de Peyer ou nos linfonodos regionais. Intracelularmente, os organismos se

multiplicam como taquizoítos dentro de um vacúolo parasitóforo por ciclos repetidos de endodiogenia durante os estágios agudos iniciais da infecção. A disseminação para órgãos distantes se dá via linfa e sangue como organismos livres, ou intracelularmente em linfócitos, macrófagos ou granulócitos via tráfego leucocítico.

Com a cronicidade e o aumento na resposta de anticorpos pelo hospedeiro, os taquizoítos do *Toxoplasma gondii* se transformam em bradizoítos de crescimento lento que se multiplicam no interior de cistos localizados nos músculos. A infecção do SNC ocorre hematogenamente; os neurônios e astrócitos são as células-alvo. A sequência típica de eventos na patogênese da lesão é similar à infecção por *Sarcocystis neurona*. As infecções *in utero* de animais e humanos podem resultar em infecção do SNC. Em cérebros fetais, os focos da necrose são mais comuns no tronco encefálico e induzem a formação de nódulos microgliais. Além disso, os focos de necrose e a mineralização ocorrem na substância branca cerebrocortical e são causados por hipoxia fetal e isquemia resultante de grave placentite, grandes danos miocárdicos ou iniciação de uma reação inflamatória sistêmica no feto. Em indivíduos adultos e mais velhos, as infecções por *Toxoplasma gondii* foram associadas à imunossupressão, tal como ocorre na infecção pela CDV recorrente e pela toxoplasmose. Em alguns casos, isso pode causar a ativação dos cistos de *Toxoplasma gondii* inativos e latentes [bradizoítos] nos tecidos neurais.

Mecanismos imunomediados foram especulados como explicação da lesão vascular (hipersensibilidade tipo III) e da necrose celular ou tecidual (hipersensibilidade tipo IV). A lise das células infectadas pelos linfócitos T citotóxicos $CD8^+$ ativados também poderia contribuir para o dano tecidual por meio da produção de citocinas, como o IFN-γ, que pode ativar a microglia e os astrócitos para inibir a replicação viral e induzir os linfócitos T citotóxicos a matar as células infectadas. Essa intensa resposta inflamatória e a cascata de citocinas que resulta na morte do organismo também causam intensos danos às células na área da inflamação, especialmente nos axônios e neurônios. O crescimento intracelular dos taquizoítos também foi apontado como uma causa de necrose celular, uma vez que o organismo não produz uma citotoxina.

A barreira hematoencefálica do SNC é rompida quando organismos livres ou aqueles localizados intracelularmente (tráfego leucocítico) infectam as células endoteliais da vasculatura do SNC. As lesões macroscópicas podem envolver qualquer área do SNC, sem predileção pela substância cinzenta ou branca, e as raízes dos nervos. Podem, inicialmente, conter focos de hemorragia e necrose, e, posteriormente, focos granulares amarelo-amarronzados a cinza. As lesões agudas inicialmente apresentam tumefação das células endoteliais em razão da infecção pelos taquizoítos e vasculite com infartos hemorrágicos seguidos por edema vasogênico. Se a gravidade do edema é suficiente para causar um aumento no volume do cérebro, o edema pode levar ao deslocamento do cérebro e à herniação

As lesões microscópicas iniciais incluem infecção e proliferação dentro das células endoteliais pelos taquizoítos de *Toxoplasma gondii*. A lesão endotelial resulta em tumefação da célula endotelial, degeneração da célula endotelial, hemorragia, oclusão capilar, necrose isquêmica e edema do tecido subjacente. Subsequentemente, os taquizoítos invadem o SNC, induzindo uma intensa resposta inflamatória e levando a necrose e hemorragia, frequentemente com surpreendente gravidade. Posteriormente, a resposta inflamatória evolui com a formação de manguitos perivasculares de linfócitos e macrófagos no SNC e nas leptomeninges As respostas do SNC à lesão consistem em microgliose e astrogliose; entretanto, essas respostas são frequentemente insuficientes para substituir a perda de tecido nos hemisférios cerebrais, resultando em dilatação dos ventrículos laterais (hidrocéfalo *ex vacuo*) e na formação de cistos persistentes no tecido. Com a cronicidade e o aumento das respostas inflamatória e imunológica pelo hospedeiro, os taquizoítos transformam-se nos bradizoítos de crescimento lento que formam os cistos teciduais e multiplicam-se no interior destes. Os organismos nas lesões podem, frequentemente, ser identificados com coloração H&E, mas a imuno-histoquímica facilita sua detecção e identificação. Quando a infecção é sistêmica, as lesões podem ocorrer em vários outros tecidos.

Ocasionalmente, os cistos (bradizoítos) podem ser observados em tecido do SNC “normal” sem uma lesão inflamatória ou tecidual. Esses cistos são provavelmente o

resultado de uma infecção prévia com *Toxoplasma gondii* que foi sanada com sucesso. Estudos experimentais têm confirmado que a administração de corticosteroides e a consequente imunossupressão aumentam a suscetibilidade ou exacerbam a infecção por *Toxoplasma gondii* ou ambos, ou podem contribuir para a reativação dos cistos teciduais.

Os sinais clínicos podem variar dependendo da idade do animal, espécie infectada e áreas do SNC envolvidas, e podem incluir depressão, fraqueza, incoordenação, tremores, movimentos circulares, paresia e cegueira.

Parasitas

Como conceito geral, as lesões resultantes de infestações parasitárias do SNC variam em grau de gravidade e distribuição, dependendo do parasita e da resposta do hospedeiro à infecção. As lesões macroscópicas de hemorragia e malacia nos tratos migratórios dos parasitas ou cistos ocupadores de espaços ocorrem com os vários estágios parasitários. Microscopicamente, observam-se necrose, hemorragia e uma resposta leucocitária tipicamente com um intenso infiltrado de eosinófilos. A extensão da resposta do hospedeiro é frequentemente ditada pelo grau do trauma e da lesão criados pelo parasita e pelo nível de sensibilidade do hospedeiro aos antígenos do parasita. Essa seção não tem a intenção de ser uma revisão de parasitologia veterinária, mas apresentará os parasitas mais comumente vistos na prática veterinária.

Larvas de Insetos

Dentre as larvas mais comuns, estão aquelas do *Oestrus ovis* e *Hypoderma bovis. As* larvas do *Oestrus ovis se* desenvolvem na cavidade nasal de ovinos, mas podem penetrar a caixa craniana através do osso etmoide. As larvas do *Hypoderma bovis* podem entrar no canal espinhal durante sua migração da subcútis do casco para a linha dorsal central dos bovinos e raramente como um parasita aberrante no cérebro de equinos. O dano no SNC pelo *Hypoderma bovis* nos bovinos é tipicamente o resultado da inflamação direcionada aos parasitas em degeneração após o tratamento anti-helmíntico. As larvas do *Cuterebra* spp., geralmente um parasita de

coelhos e roedores, podem invadir o SNC de cães e gatos (consulte Encefalopatia Isquêmica Felina).

Cestódeos

O Coenurus cerebalis, a forma larval do verme em fita *Multiceps multiceps*, infesta mais comumente ovinos e, ocasionalmente, outros ruminantes. Presumivelmente, a forma larval atinge o SNC hematogenamente e, então, causa danos durante a migração e o encistamento, formando lesão compressiva por ocupação de espaço. Outro parasita para o qual os humanos são o hospedeiro definitivo é a *Taenia solium*, com suínos como hospedeiro intermediário. O estágio larval, *Cysticercus cellulosae,* geralmente se desenvolve no músculo do porco, mas também pode ocorrer nas meninges e no cérebro, resultando em uma doença chamada "cisticercose". O envolvimento do SNC foi denominado" neurocisticercose".

Inicialmente, os cisticercos viáveis ficam "presos" dentro de capilares do SNC, mas não parecem provocar uma resposta inflamatória. Em algum ponto, o hospedeiro responde imunologicamente e o cisto se torna mais denso, colapsa internamente e desintegra-se para, eventualmente, se tornar um resto calcificado no foco da inflamação. A resposta inflamatória possui componentes humorais e celulares. Os anticorpos da família IgG são direcionados contra o cisto; entretanto, os cistos são provavelmente mortos pelos mediadores liberados pelos eosinófilos, que são atraídos para o local por mediadores liberados pelas células linfoides no exsudato inflamatório. Por razões pouco determinadas, em animais "suscetíveis", os cistos viáveis podem estabelecer-se e crescer lentamente por anos. Os cisticercos viáveis podem causar infecção assintomática por escaparem ativamente e suprimirem a resposta imune do hospedeiro. Esses cistos causam edema vasogênico e aumento da pressão intracraniana relacionado com compressão por massas "ocupadoras de espaço".

As lesões macroscópicas são usualmente vistas nos hemisférios cerebrais, comumente na interface das substâncias cinzenta e branca em um padrão hematógeno. Os cistos também podem ser encontrados no cerebelo, medula,

ventrículos, espaço subaracnoide e medula espinhal. Geralmente, não existem grandes mudanças no SNC adjacentes aos cistos. Os cistos são arredondados a ovalados, e de variados tamanhos e número, muitos dos quais podem ser grandes e visíveis com até centímetros de diâmetro. Eles possuem a parede de cisto translúcida e contêm um fluido denso e claro. Dentro do fluido, há o escólex, visível como um pequeno nódulo de 2 a 3 mm. Microscopicamente, existe pouca ou nenhuma inflamação ou lesão no tecido adjacente aos cistos, exceto pela compressão e pelo edema.

Nematódeos (Nematodíase Cerebrospinal)

A migração anormal dos estágios larvais dos parasitas nematódeos para dentro e através do SNC é chamada de nematodíase cerebrospinal. Eles ganham acesso ao SNC hematogenamente e entram ativamente no SNC cruzando a parede dos vasos sanguíneos por meio de seus processos locomotores. Os nematódeos causam danos à área cerebromedular no cérebro e/ou medula espinhal pela migração anormal no hospedeiro definitivo ou migração em um hospedeiro incomum (Tabela 14-4; Fig. 14-52). Os estágios larvais do *Strongylus* spp. e do *Baylisascaris procyonis,* por exemplo, estão tipicamente enredados, com exceção da *Dirofilaria immitis*, na qual o parasita adulto é encontrado. Um dano maior no SNC é frequentemente causado pela migração dos parasitas em um hospedeiro incomum.

Tabela 14-4 Nematoides que Causam Doenças no SNC dos Animais Domésticos

Parasita	Hospedeiro Tradicional	Hospedeiro Anômalo
MIGRAÇÃO NEMATOIDE EM HOSPEDEIRO ANÔMALO		
Angiostrongylus cantonensis	Rato	Cachorro
Baylisascaris procyonis	Guaxinim	Cachorro
Elaphostrongylus rangiferi	Rena	Ovelha, cabra
Parelaphostrongylus tenuis	Veado	Ovelha, cabra
Setaria digitata	Gado	Ovelha, cabra, cavalo

MIGRAÇÃO NEMATOIDE ANÔMALA EM HOSPEDEIRO TRADICIONAL		
Angiostrongylus vasorum	Cachorro (coiote)	
Dirofilaria immitis	Cachorro (gato)	
Stephanurus dentatus	Porco	
Strongylus spp.	Cavalo	

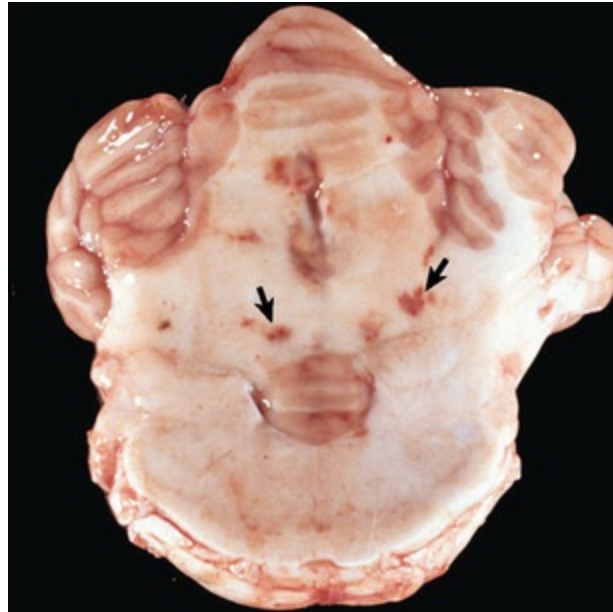



Fig. 14-52 Nematodíase cerebrospinal, cérebro, cerebelo e medula no nível da ponte, cavalo. Migração do *Strongylus vulgaris*. Vários pequenos focos de hemorragia e necrose na substância branca cerebelar são locais de migração larval *(setas)*.

(Cortesia de Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University.)

As lesões macroscópicas da migração larval dos nematódeos frequentemente apresentam um trato linear ou serpentino de necrose e/ou hemorragia no tecido. A migração resulta em lesão endotelial, vasculite e trombose que pode levar à oclusão vascular e ao infarto. As larvas podem, frequentemente, ser encontradas em cortes histológicos e induzem um exsudato inflamatório mononuclear, incluindo abundantes eosinófilos (Fig. 14-53).

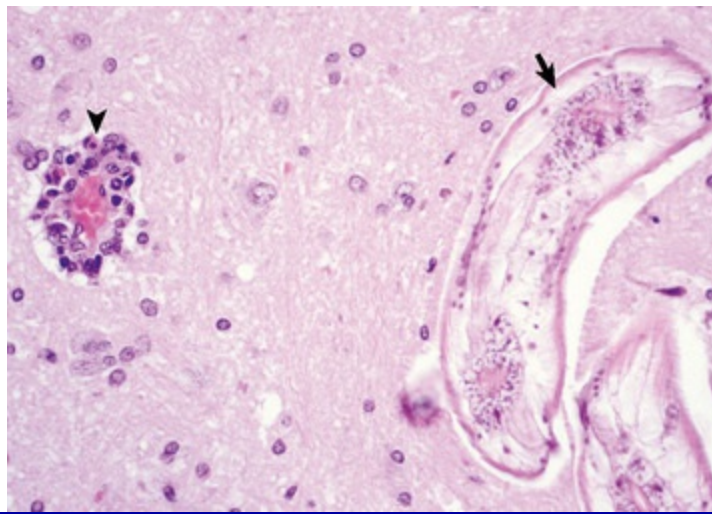



Fig. 14-53 Nematodíase cefalorraquidiana, SNC, cavalo.
Migração da larva do *Strongylus vulgaris* *(seta)* no SNC elicia uma resposta inflamatória linfomonocítica com presença de eosinófilos *(ponta de seta)* e resulta em lesão direta aos vasos sanguíneos, axônios e dendritos.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

O *Halicephalobus (Micronema) deletrix* é um nematódeo rabditiforme de vida livre que pode infestar a cavidade nasal, SNC e rins de equinos. O ciclo de vida, a patogênese e a rota de infecção do *Halicephalobus deletrix* são pouco compreendidos. Foi proposto que o SNC é infectado hematogenamente de maneira similar à descrita para a nematodíase cerebrospinal, e que as larvas penetram a pele e as membranas mucosas de equinos em decúbito com subsequente invasão dos seios e/ou vasos sanguíneos. No SNC, as lesões microscópicas são fortemente associadas aos vasos sanguíneos para os quais o parasita aparentemente migra.

Príons

Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis

A encefalopatia espongiforme ovina (scrapie), a encefalopatia espongiforme bovina (EEB) e a encefalopatia espongiforme humana são classificadas dentro de um grupo de doenças chamadas de *encefalopatias espongiformes transmissíveis* (EETs). A Tabela 14-5 lista as EETs conhecidas em animais e humanos. Essas doenças são causadas por partículas proteicas infecciosas (príons) que (1) são compostas de uma isoforma anormal de uma proteína celular normal, a proteína príon (PrP^{c} [um polipeptídeo de 27 a 30 kD]), designada PrP^{Sc} e (2) resistem à inativação por meio de processos que

degradam ácidos nucleicos e proteínas (ou seja, calor, radiação ultravioleta, e enzimas fortes). A PrP^c é expressa por todo o corpo e é o produto de um gene altamente conservado e encontrado em organismos tão diversos como a mosca das frutas e os humanos. O "Sc" sobrescrito é derivado da palavra "scrapie" porque "scrapie" é a doença protótipo do príon.

Tabela 14-5 Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (p. ex., Doenças por Príons)

Doença	Parasitas Naturais	Príon	Isoforme PrP Patogênico
ANIMAIS			
Encefalopatia espongiforme ovina (scrapie)	Ovelhas, cabras	Príon Scrapie	$OvPrP^{Sc}$
Encefalopatia espongiforme bovina	Vacas	Príon BSE	$BoPrP^{Sc}$
Encefalopatia espongiforme felina	Gatos	Príon EEF	$FePrP^{Sc}$
Doença depalperante crônica (DDC)	Veados, alces, veados de cauda preta,	Príon DDC	$MdePrP^{Sc}$
Encefalopatia transmissível do mink (ETM)	veados de cauda branca	Príon ETM	$MkPrP^{Sc}$
Encefalopatia de ungulados exóticos (EUE)	Nyala, kudu maior, oryx	Príon EUE	$UngPrP^{Sc}$
HUMANOS			
Kuru	Humanos	Príon Kuru	$HuPrP^{Sc}$
Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)	Humanos	Príon DCJ	$HuPrP^{Sc}$
Variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (VDCJ)	Humanos	Príon VDCJ	$HuPrP^{Sc}$
Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS)	Humanos	Príon GSS	$HuPrP^{Sc}$
Insônia familiar fatal (IFF)	Humanos	Príon IFF	$HuPrP^{Sc}$

Embora os mecanismos pelos quais a PrP^{Sc} se forma não tenham sido completamente explicados, uma modificação pós-traducional da PrP^c foi considerada (Fig. 14-54). Esse mecanismo baseia-se na proposição de que a PrP^{Sc} age como um modelo no qual a PrP^c sofre uma mudança conformacional (redobramentos) por um processo facilitado por outra proteína *(referida como proteína X)*, processo pelo qual o conteúdo α-hélice da PrP^c diminui e a quantidade de folhas β-pregueadas aumenta, resultando na formação da PrP^{Sc}. As características de uma PrP^{Sc} específica são determinadas pelo animal no qual é formada. Quando a PrP^{Sc} de uma espécie é inoculada em uma espécie diferente, o receptor é menos facilmente infectado e geralmente apresenta um período de incubação prolongado. Essa resistência à infecção é referida como *barreira interespécie*. Uma revisão da biologia e das doenças por príon pode ser encontrada em Prusiner (2004) nas Leituras Sugeridas no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult. O Dr. Prusiner foi agraciado com o Prêmio Nobel de Medicina em 1997 por seu trabalho sobre doenças por príons.

Inoculação (transmissão)
Mudança conformacional espontânea
Casos esporádicos
Casos hereditários

PrP^{Sc}

PrP^{c} PrP^{c} PrP^{c} PrP^{c}

PrP normal

PrP^{Sc} PrP^{c}

A mudança conformacional pode necessitar de outras proteínas
Converte PrP^{c} em PrP^{Sc}

PrP^{Sc} PrP^{Sc} → Agregados → Para formar placas amiloides

Fig. 14-54 Proteína príon.

Na doença por príon (encefalopatia espongiforme), a PRP (PrP^{c}), uma proteína neuronal normal, é convertida em uma isoforma em folha β-anormal (PrP^{Sc}) através da interação da PrP^{Sc} com PrP^{c}.

(Modificado de Cotran RS, KumarV, Collins T, Robbins SL: Robbins pathologic basis of disease, ed 6, Philadelphia, 1999, Saunders.)

As encefalopatias espongiformes ocorrem através de transmissão horizontal (foi suposto que por meio de vísceras de ovinos infectados oferecidos ao bovinos [EEB]) e de mutação herdada do gene príon humano normal, resultando em formação espontânea de PrP^{sc}. Nos animais, a rota primária de infecção parece ser através da transmissão horizontal. Foi proposto que os príons ingeridos pela alimentação contaminada adentram o corpo através do intestino. A participação do processo de distribuição na patogênese da infectividade dos príons ainda não está clara. Considera-se que os príons atravessam a parede intestinal nas placas de Peyer e são fagocitados e transportados para outros linfonodos pelo tráfego leucocitário. Os príons replicam-se nos linfócitos e nos macrófagos do sistema linfoide. Pelo fato de esses tecidos serem inervados, sugere-se que os príons são carreados pelo transporte axonal retrógrado para o cérebro; entretanto, a disseminação hematógena via tráfego leucocitário também pode estar envolvida. Nesse exemplo, os príons ovinos scrapie infectantes ($OvPrP^{Sc}$) se acumulam nos neurônios e de alguma forma resultam na conversão de proteínas bovinas de príons normais ($BoPrP^{c}$) em

neurônios para a forma causadora da doença, a $BoPrP^{Sc}$ por meio de processo no qual uma porção da α-hélice e a estrutura em espiral do PrP^{c} se redobra em β-folhas (PrP^{Sc}). Quando os neurônios acumulam PrP^{Sc} suficiente para alterar a função normal dos neurônios (o que pode levar anos), sinais neurológicos são observados.

As doenças por príons são fatais. O sistema imune adaptativo não reconhece os príons como estranhos; por esse motivo, nenhuma proteção imunológica se desenvolve. Como o acúmulo de PrP^{Sc} causa neurodegeneração e perda de neurônios nas doenças por príons não está claro; entretanto, a ativação dos astrócitos e das células microgliais e a apoptose parecem ser o componente provável da via da lesão neuronal.

Nenhuma lesão macroscópica no sistema nervoso é detectável em animais com encefalopatia espongiforme. As lesões microscópicas nos ovinos e caprinos infectados por scrapie são limitadas ao sistema nervoso central e são mais comumente presentes no diencéfalo, tronco encefálico e cerebelo (córtex e núcleos profundos), com lesões variáveis no corpo estriato e na medula espinhal. Exceto por algumas alterações menores, o córtex cerebral não é essencialmente afetado.

O tipo de degeneração neuronal pode variar e comumente é caracterizado por diminuição do tamanho do neurônio com aumento da basofilia e da vacuolização citoplasmática (Fig. 14-55, *A*), embora outras alterações, como a cromatólise central e a degeneração celular isquêmica, possam ocorrer de forma variável. A astrocitose em áreas afetadas do cérebro, incluindo o córtex cerebelar, pode ser grave (Fig. 14-66, *B*). Existem especulações se a reação astrocítica é uma resposta primária ou secundária. Observou-se que uma proteína anormal (denominada proteína amiloide priônica) primeiro se acumula nas células astrogliais no cérebro durante a infecção scrapie, o que pode significar que essa célula é o local preliminar de replicação. A alteração espongiforme tende a afetar a substância cinzenta e a maior gravidade dessa lesão foi associada a longos períodos de incubação. A lesão na substância cinzenta é o resultado da dilatação dos processos neuronais, mas a vacuolação do pericário neuronal e astroglial, a tumefação dos processos astrocíticos, a dilatação do espaço periaxonal e a fragmentação das bainhas de mielina também foram descritas.

De maneira geral, a doença não é acompanhada por sinais perceptíveis de inflamação dentro do SNC.

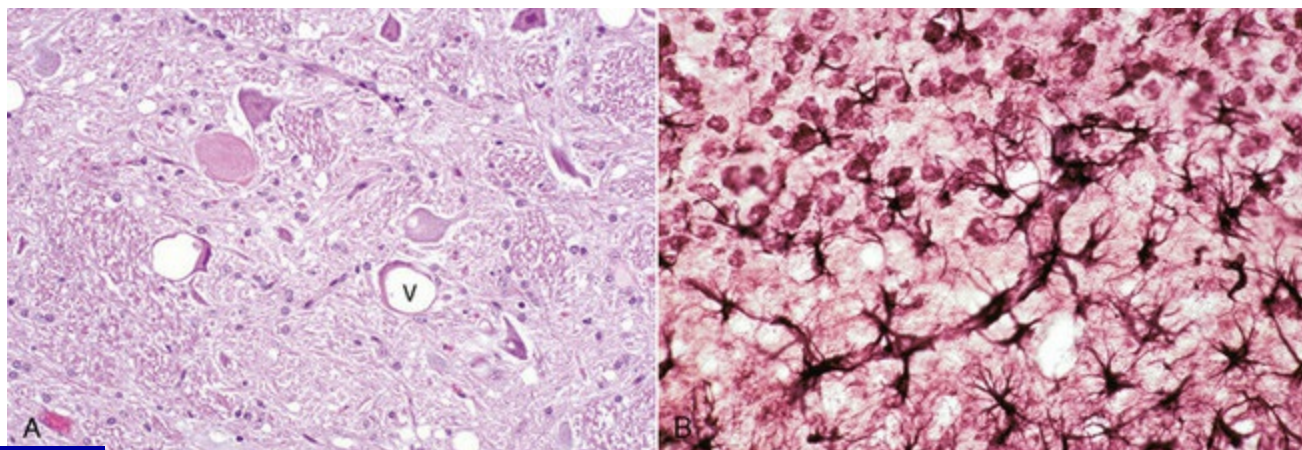



Fig. 14-55 Encefalopatia espongiforme (scrapie), cérebro, neurônios motores, carneiro. **A,** Corpos celulares neuronais contendo um ou mais vacúolos discretos e/ou coalescentes e vazios. *(V)*. Não existem células inflamatórias nessa doença. Espongiose similar está evidente no neurópilo. Coloração H&E. **B,** Scrapie experimental, cérebro, cerebelo, camundongo. As células granulares do cerebelo estão no topo da figura. Existe notável hipertrofia e proliferação (astrocitose) dos astrócitos e suas fibras (astrogliose) *(fibras ramificadas pretas)*. Alguns dos processos (correndo diagonalmente pela ilustração) terminam, como é normal para astrócitos nas paredes dos capilares. Coloração de ouro sublimado de Cajal para astrócitos.

*(**A,** cortesia de Dr. D. Gould, College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Colorado State University; e Dr. M. McAllister, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. W. J. Hadlow.)*

Doenças Degenerativas

Metabólicas

Aminoacidopatias

Duas doenças caracterizadas por disfunções no metabolismo dos aminoácidos foram descritas em bezerros neonatos. Uma doença, designada como Doença da Urina de Xarope de Bordo — *Maple Syrup* (MSUD) —, ocorre em bezerros e bovinos jovens sem chifres da raça Hereford. A segunda doença, a citrulinemia bovina, que foi originalmente descrita na Austrália, ocorre em bezerros neonatos da raça Friesian.

A MSUD é causada por um defeito hereditário do complexo da enzima deidrogenase cetoácida de cadeia ramificada, necessária para metabolizar a cadeia ramificada dos aminoácidos leucina, isoleucina e valina. Estes aminoácidos são

essenciais e necessitam ser obtidos das proteínas da dieta Após o consumo, as proteínas são digeridas e os aminoácidos são liberados para serem usados para gerar energia e para outros processos metabólicos. Na MSUD, ocorre uma mutação em um ou mais genes que regulam esse processo de degradação; por esse motivo, os metabólitos anormais e os cetoácidos se acumulam em níveis tóxicos e causam a doença. A urina tem um odor doce, atribuído ao derivado isoleucina, semelhante ao xarope de bordo. Em crianças, a doença é confirmada bioquimicamente pela detecção de elevadas concentrações de leucina, isoleucina e valina no sangue.

Lesões macroscópicas não estão caracteristicamente presentes. Microscopicamente, uma marcante espongiose, em função da vacuolização das bainhas de mielina, está presente por todo o neuroeixo. A espongiose afeta ambas as substâncias cinzenta e branca. As lesões são frequentemente mais perceptíveis em locais como o tronco encefálico, onde existe uma área de transição da substância cinzenta com a branca.

Os bezerros afetados podem estar normais ao nascimento. Dentro de poucos dias, depressão, apatia e fraqueza progridem para decúbito e opistótono.

A citrulinemia bovina é um raro defeito inato do metabolismo do ciclo da ureia que resulta em um acúmulo pronunciado de citrulina e amônia nos fluidos do corpo por causa de um defeito na síntese normal do ácido arginosuccínico pela enzima arginosuccinato sintetase. Em crianças, a doença é confirmada bioquimicamente pela detecção de elevadas concentrações de citrulina no sangue. Suspeita-se também que as lesões cerebrais são resultado de hiperamonemia ou possivelmente algum defeito no metabolismo de neurotransmissores excitatórios. Entretanto, a patogênese da doença em bezerros não está bem estabelecida.

Macroscopicamente, os cérebros apresentam aparência e pesos normais. Os fígados são amarelo pálido. Microscopicamente, observa-se alteração gordurosa no fígado. As lesões no cérebro são caracterizadas por tumefação astroglial leve a moderada e difusa no córtex cerebral.

Os bezerros estão normais ao nascimento. Dentro de poucos dias, uma desordem grave e generalizada do SNC se desenvolve, caracterizada por cegueira, depressão e

tremores, que rapidamente progridem para convulsões, coma e morte dentro de poucas horas.

Atrofia Cortical Cerebral

A atrofia do cérebro causada pela perda de neurônios do córtex cerebral pode ocorrer em diferentes espécies animais, mas é observada mais comumente em ovinos com lipofuscinose. O pigmento lipofuscina, um pigmento do “desgaste” associado a dano crônico de baixa intensidade de membranas por peroxidação lipídica, é frequentemente encontrado nos neurônios afetados. A causa dessa lesão é desconhecida, mas acredita-se que está relacionada com o desgaste de longo prazo e o envelhecimento do SNC. A atrofia mais frequentemente envolve os hemisférios cerebrais, especialmente o córtex. Os hemisférios cerebrais apresentam-se mais firmes, frequentemente têm uma cor castanho amarelado (lipofuscina), os giros são mais delgados e os sulcos estão aumentados. Microscopicamente, observa-se uma perda sem inflamação dos corpos celulares dos neurônios na lâmina cortical. Vê-se também astrogliose em resposta à perda neuronal, assim como um aumento da camada adventícia dos vasos sanguíneos.

Canalopatias

As canalopatias são um novo grupo emergente de doenças neuromusculares hereditárias em humanos que afetam a excitabilidade das membranas dos neurônios e miócitos esqueléticos. Estas doenças resultam de mutações em genes que codificam proteínas de canais iônicos que regulam canais de cálcio, sódio e cloreto, e os receptores de acetilcolina. Em humanos, doenças neurológicas, tais como epilepsia e enxaquecas, têm sido atribuídas às canalopatias. Em neurologia veterinária, as canalopatias serão provavelmente demonstradas no futuro como um mecanismo para a epilepsia e outras degenerações neuronais primárias.

Leucomielopatias Degenerativas

As leucomielopatias degenerativas são um grupo heterogêneo de doenças familiais,

provavelmente hereditárias, e adquiridas que têm sido descritas em cães, bovinos e equinos. Embora não exista um consenso, as leucomielopatias aqui descritas estão mais bem caracterizadas como degenerações axonais com formação de esferoides predominantemente dentro da substância branca da medula espinhal, alterações secundárias nas bainhas de mielina, e perda de mielina. Em cães, as doenças familiais ou hereditárias incluem a axonopatia degenerativa de cães da raça Ibizan, a axonopatia do Labrador Retriever, e a axonopatia do Jack Russell e Fox Terrier de pelo liso. A doença no Rottweiller (abordada na seção Degenerações Neuronais Cerebelares Primárias em Cães e Gatos) é outra desordem com envolvimento da substância branca da medula espinhal que é familial e possivelmente herdada. Uma doença adquirida, a ataxia do cão de caça, foi descrita no Reino Unido e Irlanda nas raças Harrier, Beagle e Foxhound. A ataxia do cão de caça representa uma desordem nutricional em cães de caça que comem vísceras (estômago e intestinos). As leucomielopatias degenerativas em bovinos podem ser herdadas como uma característica recessiva autossômica ou ter uma predisposição familiar. As leucomielopatias têm sido reportadas nas raças Murray Grey, Holstein-Friesian e em algumas linhagens de bovinos pardos suíços. Em equinos, uma leucomielopatia degenerativa, apresentada separadamente a seguir, não possui uma base familial ou hereditária bem definida (consulte a seção Doenças de Equinos).

Lesões macroscópicas não são normalmente observadas. Microscopicamente, as lesões na substância branca da medula espinhal são bilateralmente simétricas e consistem em degeneração axonal com formação de esferoides, perda de axônios e degradação secundária de mielina. Dependendo da espécie ou da raça afetada, as lesões podem envolver qualquer dos funículos. Os tratos espinocerebelares nos aspectos dorsolaterais das áreas lateral e septomarginal do funículo ventral são comumente afetados, assim como o fascículo grácil no funículo dorsal. Um envolvimento consistente dos tratos espinocerebelares dorsais pode se estender para dentro do tronco encefálico caudal e, via pedúnculos cerebelares caudais, para o córtex cerebelar e as células de Purkinje. Em algumas espécies e raças, também pode haver o envolvimento adicional de estruturas específicas do tronco encefálico.

A idade de início varia com as desordens familial e hereditária. Paresia, ataxia e dismetria são os sinais clínicos predominantes.

Dano Cerebral Epilético

Os danos cerebrais causados por ataques convulsivos (*status epilepticus*) prolongados (geralmente mais que 30 minutos) não são amplamente reconhecidos ou sua ocorrência aceita em animais domésticos. Em humanos e animais experimentais, os danos cerebrais resultantes de estados epiléticos estão bem documentados. Um estudo descreveu uma incidência relativamente alta de lesões cerebrais em cães causadas pelo *status epilepticus*. Nesse estudo, os danos cerebrais agudos foram bem difundidos e corresponderam exatamente com as áreas do cérebro relacionadas com lesão hipóxica isquêmica, tais como o córtex cerebral, córtex piriforme, núcleo basal e hipocampo.

A causa da lesão neuronal provocada por prolongados ataques epiléticos convulsivos é discutível. Permanece desconhecido se a necrose, a apoptose ou uma combinação destes dois mecanismos causam lesão neuronal no *status epilepticus*. Durante as convulsões, existe uma demanda metabólica aumentada por glicose e oxigênio pelos neurônios; entretanto, o fluxo sanguíneo cerebral aumenta durante as convulsões de tal forma que a quantidade de glicose e oxigênio disponíveis para os neurônios para gerar energia permanece adequada, pelo menos durante os estágios iniciais. A necrose neuronal aguda ainda ocorre mesmo quando o fluxo sanguíneo cerebral, a oxigenação, a temperatura corporal e outros parâmetros metabólicos são mantidos dentro de limites normais em animais experimentais com *status epilepticus*.

A lesão excitotóxica em função do acúmulo de aminoácidos neurotransmissores neurotóxicos, tais como o glutamato, durante a atividade neuronal extrema que ocorre no *status epilepticus* é uma explicação factível para a necrose neuronal. A excitotoxicidade poderia ser responsável pela vulnerabilidade seletiva de certas áreas cerebrais e o caráter das lesões. O *status epilepticus* induzido experimentalmente em ratos com ácido caínico, um aminoácido excitatório agonista de receptor, demonstrou causar preliminarmente a necrose neuronal e algumas características da apoptose.

Outros estudos experimentais sugeriram que os astrócitos produzem clusterina durante o *status epilepticus*. A clusterina (glicoproteína dimérica acídica), uma glicoproteína sulfatada, quando expressa em altas concentrações nas células, inicia a apoptose. Supõe-se que a clusterina secretada pelos astrócitos durante o *status epilepticus* é ativamente endocitada pelos neurônios do hipocampo, e estes neurônios morrem por um mecanismo apoptótico. O exato mecanismo da lesão neuronal ainda não está provado. Existem algumas evidências de que o cérebro maduro é mais propenso à lesão induzida pelo *status epilepticus* do que o cérebro imaturo.

As lesões macroscópicas, se presentes, normalmente consistem em giros aumentados e achatados, e sulcos estreitos e indistintos causados pelo edema cerebral. A alteração celular isquêmica neuronal aguda e a tumefação astrocítica são observadas microscopicamente. Em animais com *status epilepticus* experimental, a degeneração neuronal é observada dentro de 30 minutos e a necrose neuronal, dentro de 60 minutos.

Encefalopatia Hepática

As insuficiências hepáticas aguda e crônica, assim como a atrofia hepática associada a desvio vascular (*shunt*) congênito ou adquirido, frequentemente resultam em encefalopatia hepática e desordem na neurotransmissão em função do acúmulo de substâncias tóxicas, principalmente amônia, na circulação sistêmica e, depois, no SNC. A amônia é formada no trato gastrointestinal pela degradação bacteriana de aminas, aminoácidos, purinas e ureia das proteínas consumidas na dieta. Em animais saudáveis, a amônia é desintoxicada no fígado pela conversão em ureia pelo ciclo da ornitina citrulina arginina ureia. A ureia é um pouco menos tóxica do que a amônia e é excretada na urina. A amônia tem uma série de efeitos neurotóxicos, tais como: (1) alteração no fluxo dos aminoácidos, água e eletrólitos através das membranas celulares neuronais; e (2) inibição da geração dos potenciais pós-sinápticos excitatório e inibitório nos neurônios. A amônia e outros metabólitos tóxicos também parecem (1) causar aumento na permeabilidade da barreira hematoencefálica, levando a edema vasogênico; e (2) alterar a osmorregulação dentro do SNC. Estes

mecanismos provavelmente levam à alteração espongiforme (estado espogioso), característica microscópica da doença. Por causa da participação importante dos astrócitos na regulação do balanço de fluidos e de eletrólitos no SNC e de serem o tipo celular primário na apresentação de lesões (astrócitos de Alzheimer tipo II) na encefalopatia hepática, não é surpreendente que alterações na osmorregulação sejam componentes da patogênese da doença. A amônia e outros metabólitos tóxicos provavelmente também afetam os oligodendrócitos. Finalmente, foi especulado que as alterações na barreira hematoencefálica podem facilitar a passagem de neurotoxinas, como os ácidos graxos de cadeia curta, os mercaptanos, os falsos (ou pseudo) neurotransmissores (tiramina, ocotopamina e β- feniletanolamina), amônia e GABA para dentro do SNC, levando à disfunção neuronal. Uma condição similar, denominada encefalopatia renal, foi descrita em cães, equinos e bovinos com insuficiência renal. Ela está provavelmente relacionada com uma alta concentração de amônia ou seus metabólitos na circulação por causa de eliminação renal inadequada causada pela lesão glomerular ou tubular grave.

Em todas as espécies, exceto os equinos, as lesões de encefalopatia hepática são de dois tipos: alteração espongiosa e formação de astrócitos de Alzheimer tipo II (Fig. 14-10, *D*). A alteração espongiosa pode estar presente por todo o neuroáxis, mas tipicamente envolve as áreas de confluência ou associação das substâncias cinzenta e branca. Estas áreas incluem a interface substância cinzenta-branca cerebrocortical, os núcleos basais e cápsula interna adjacente, as áreas reticulares por todo o tronco encefálico, e os núcleos profundos cerebelares. A alteração espongiosa acontece em decorrência do edema intermielínico, causando fragmentação e vacuolização das bainhas de mielina. A alteração espongiosa pode ser produzida experimentalmente pela infusão de amônia e é reversível. A alteração de astrócitos de Alzheimer tipo II é sutil, mas foi descrita em todos os animais domésticos e é a única alteração no SNC observada em equinos com insuficiência hepática. Os astrócitos de Alzheimer tipo II foram encontrados na substância cinzenta e apresentam os núcleos vesiculares aumentados com cromatina periférica, depósitos de glicogênio, e nucléolo aumentado ou corpúsculos semelhantes a nucléolos. A coloração imuno-histoquímica para a GFAP

é tipicamente fraca ou ausente, possivelmente indicando um efeito tóxico sobre os astrócitos.

Clinicamente, os animais afetados mostram sinais no SNC tais como convulsões, ataxia, depressão, caminhar obstinado e pressão da cabeça contra superfícies.

Encefalopatias Mitocondriais

Em humanos, várias síndromes encefalopáticas e miopáticas em função de mutações pontuais no DNA mitocondrial que afetam os genes de tRNA são agrupadas sob os acrônimos MELAS (do inglês *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, strokelike episodes* — Encefalopatia mitocondrial, acidose lática, episódios semelhantes a convulsões) e MERRF (do inglês *myoclonus epilepsy, ragged red fibers* — Epilepsia mioclônica, fibras vermelhas rotas). As várias síndromes humanas incluem a doença de Leigh (encefalomielopatia necrosante subaguda), a síndrome de Kearns-Sayre e a atrofia óptica hereditária de Leber.

As doenças que podem ser classificadas como encefalopatias mitocondriais não estão bem caracterizadas em animais. Apesar disso, as doenças descritas no Husky do Alasca, no Pastor Australiano, no Springer Spaniel inglês e no Jack Russell Terrier, assim como nas raças bovinas Limousine e Simental e na raça ovina New Zealand South Hampshire, poderiam representar desordens mitocondriais.

A Tabela 14-6 resume as características mais importantes destas doenças. Nos humanos, estas doenças e animais demonstram um envolvimento simetricamente bilateral do neuroáxis e as lesões são caracterizadas por estado espongioso (edema da substância branca cerebral) com progressões variáveis para cavitação ou necrose. O SNC é altamente dependente do metabolismo oxidativo e é, dessa forma, o órgão mais gravemente afetado nas desordens mitocondriais. Mitocôndrias isoladas de pacientes humanos afetados apresentam consumo de oxigênio prejudicado e atividade do complexo de enzimas da cadeia respiratória reduzida. Recentemente, embora de forma controversa, foi sugerido que as alterações nas funções de genes nas células endoteliais causam disfunções das barreiras hematoencefálica e FCE-sangue, disfunções estas que podem ter um papel importante na patogênese das

encefalopatias mitocondriais.

Tabela 14-6 Possíveis Encefalopatias Mitocondriais em Animais

Animal	Idade de Início (meses)	Sinais Clínicos	Lesões Primárias
Husky do Alaska	6 até 9	Ataxia, outras doenças motoras, cegueira, ansiedade, hipoalgesia	Espongiose e cavitação no tálamo caudal de medula
Cão de gado	5 até 12	Convulsões, anormalidades comportamentais seguidas por sinais locomotores	Espongiose e cavitação no cerebelo, nos núcleos do tronco encefálico e na substância cinzenta espinhal
English Springer Spaniel	15 até 16	Ataxia, desorientação, déficits visuais	Espongiose no núcleo olivar acessório, perda do axônio e gliose no nervo óptico e vias
Jack Russell Terrier (Parson)	2,5	Ataxia, hipermetria e surdez	Degeneração neuronal e mineralização da medula oblongata, do nervo vestibulococlear, do plexo coroide, e da camada de células granulares do cerebelo
Limousin Cattle	1 até 4	Sinais locomotores, comportamento agressivo, cegueira	Espongiose, cavitação na substância branca cerebral e cerebelar, nos núcleos do tronco encefálico, e no quiasma óptico
Simmental Cattle	5 até 12	Ataxia, mudanças de comportamento	Espongiose e necrose na cápsula interna, no núcleo caudado, no putâmen, nos núcleos do tronco encefálico, na substância cinzenta espinhal

Degeneração Neuronal Primária

A degeneração neuronal primária que ocorre em muitas ou todas as espécies animais é discutida nesta seção. As doenças de espécimes animais individuais são discutidas em seções mais adiante, que abrangem também as doenças únicas de cada espécie.

O termo *degeneração neuronal primária* abrange três grupos de doenças que afetam regiões específicas do SNC de maneira temporal e espacialmente estereotipadas, e que são caracterizadas por degeneração, necrose e perda de populações específicas de neurônios funcionalmente relacionados. O Quadro 14-8 fornece uma revisão destas doenças. O primeiro grupo inclui a degeneração neuronal multissistêmica, doença que afeta populações de neurônios relacionados funcionalmente no gânglio basal, tronco encefálico e cerebelo. O segundo grupo inclui as degenerações neuronais cerebelares primárias, doenças que afetam populações de neurônios restritos ao cerebelo e aos núcleos da rafe cerebelar. O terceiro grupo inclui as degenerações primárias da medula espinhal, doenças associadas à tumefação axonal (esferoides axonais) no neuroáxis e que são denominadas distrofias neuroaxiais. Outro termo utilizado para designar algumas destas doenças na literatura biomédica e nos livros didáticos de veterinária é

abiotrofia, que foi introduzido por Gowers em 1902. O termo significa, literalmente, falta de ("a") nutrição ("trofós) vital ("biós) necessária para sustentar a vida de um tecido. Para a discussão da degeneração neuronal primária que afeta espécimes animais individuais, ver as seções que abordam as doenças específicas para a espécie.

Quadro 14-8 Degeneração Neuronal Multissistêmica e Síndromes de Tronco Encefálico/Vertebral em Animais Domésticos

Degeneração neuronal multissistêmica

Caninos: Kerry Bue Terrier, Red-Haired Cocker Spaniel, Cairn Terrier

Degeneração cerebelar primária

Síndromes Neonatais

Canino: Beagle, Samoyed, Irish Setter

Ovino: Welsh Mountain, Corriedale
Bovino: Hereford, Hereford Cross, Ayrshire

Síndromes Pós-natais

Canino: Airedale, German Shepherd, Gordon Setter, Collie pelo duro, Border Collie, Finnish Terrier, Bernese Mountain Dog, Bern Running Dog, Labrador Retriever, Golden Retriever, Cocker Spaniel, Cairn Terrier, Great Dane

Bovino: Holstein-Friesian, cruzamentos de Hereford, Angus
Equino: Árabe, cruzamentos de Árabe, Gotland Pony
Ovino: Merino
Porcino: Yorkshire

Encefalopatias mitocondriais (encefalomiopatia)

Canino: English Springer Spaniel, Alaskan Husky, Australian Cattle Dog, English Setter Dog, Jack Russell Terrier

Bovino: Simmental, Limousin
Ovelha: New Zealand South Hampshire

Degeneração espongiosa

Canino: Labrador Retriever, Saluki, Silky Terrier, Samoyed

Bovino: Jersey, Shorthorn, Angus-Shorthorn, Hereford
Felino: Egyptian Mau

Síndromes de tronco encefálico/vertebral

Distrofia Neuroaxonal

Canino: Border Collie, Chihuahua, Rottweiler

Felino: doméstico
Equino: Morgan
Ovino: Suffolk

Doença do Neurônio Motor – Medula Espinhal

Canino: Brittany Spaniel, Swedish Lapland, English Pointer, Rottweiler, Pastor Alemão, Sheepdog, Collie, Pug, Dachshund, Fox Terrier

Felino: Siamês
Bovino: Brown Swiss, Hereford (síndrome tremogênica de bezerros)
Equino: Várias raças (não acredita-se ser hereditária)
Porcino: Hampshire, Yorkshire

Leucomielopatias Degenerativas (Substância Branca – Medula Espinhal)

Canino: Pastor Alemão, Afghan Hound, Kooiker, Labrador Retriever, Ibizan Hound, Harrier, Beagle, Foxhound, Rottweiler, Smooth Fox Terrier, Jack Russell Terrier

Bovino: Brown Swiss, Holstein-Friesian, Murray Gray
Equino: Diversos (ver deficiência de vitamina E)

Degeneração Neuronal Multissistêmica

A degeneração neuronal multissistêmica é discutida nas seções que apresentam as doenças únicas de cada espécie animal.

Degeneração Neuronal Cerebelar Primária

Em várias espécies, dependendo do grau de maturação do cerebelo e dos sistemas a ele relacionados no momento do nascimento, os sinais clínicos em animais com as síndromes neonatais podem se manifestar no pós-natal imediato (bovinos, ovinos) ou podem ser retardados até o momento da ambulação (canino). A transmissão hereditária é conhecida ou suspeitada em alguns casos. As lesões variam entre espécies e raças; mas, no geral, incluem degeneração ou ausência de células de Purkinje, tumefação proximal dos axônios destas mesmas células, perda variável de células granulares, astrogliose cortical e degeneração dos núcleos na medula cerebelar.

Os animais com síndromes cerebelares pós-natais estão normais ao nascimento ou no período de ambulação. O início da ataxia, juntamente com outros sinais clínicos relacionados com a doença cerebelar, surge semanas ou meses após um período de aparente desenvolvimento normal. Os sinais clínicos iniciais são frequentemente sutis. A progressão destes sinais pode ser lenta ou rápida, ininterrupta ou com períodos estáveis. Alguns indivíduos atingem um estágio sem progressão adicional dos sinais, mas isto não é típico da síndrome na maioria dos animais.

Macroscopicamente, o cerebelo pode estar normal, ou reduzido em tamanho ou atrófico. Microscopicamente, as lesões são análogas àquelas que ocorrem nas síndromes neonatais com perda das células de Purkinje, depleção neuronal variável na camada granular e astrogliose na camada molecular. A tumefação fusiforme dos axônios das células de Purkinje proximais é encontrada no Collie de pelo duro e nos suínos Yorkshire. No Collie de pelo duro e nos ovinos Merino, as lesões ocorrem em outras áreas do neuroáxis. Nestas síndromes, a degeneração e a perda de neurônios no núcleo cerebelar profundo e em outros núcleos são acompanhadas por degeneração axonal no cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal. A perda dos neurônios motores do corno ventral espinhal foi observada no Collie de pelo duro. Um mecanismo recessivo autossômico de herança é suspeitado e foi descrito em várias destas doenças. Para transtornos individuais, ver as seções que abordam as doenças de espécimes animais individuais.

Para a discussão da degeneração neuronal primária que afeta espécimes animais individuais, ver as seções que detalham as doenças específicas de espécie.

Distrofia neuroaxonal

As doenças associadas à tumefação axonal (esferoides axonais) foram denominadas *distrofia neuroaxonal*. Tais doenças incluem aquelas putativamente associadas à deficiência de vitamina E ou as que foram interpretadas como alterações da idade (consulte também a seção sobre doenças degenerativas). Estão aqui incluídas as doenças com associação de espécies e raças, e início relativamente cedo na vida, geralmente antes de 1 ano de idade, mas variando entre 4 semanas e 3 anos. Uma

base hereditária é frequentemente suspeitada ou comprovada. As distrofias neuroaxonais têm sido descritas em cães, gatos, equinos e ovinos. As distrofias neuroaxonais do equino são discutidas na seção que apresenta as doenças únicas para esta espécie.

A *distrofia* é definida como uma desordem que surge de nutrição deficitária ou incompleta de uma célula, tecido ou órgão, e o termo é mais comumente aplicado às desordens musculares. Nesse caso, ela se aplica a neurônios e seus axônios (neuroaxonal). As lesões diferem em gravidade e distribuição, mas são caracterizadas por tumefação axonal proeminente em vários núcleos (frequentemente sensoriais) no tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal. A perda das células de Purkinje cerebelares e granulares foi descrita em Rottweilers e gatos; e a perda de neurônios do tronco encefálico, em gatos. No equino da raça Morgan, a tumefação axonal está associada à vacuolização.

As distrofias neuroaxonais são, com frequência, caracterizadas clinicamente por grave, frequente e profunda fraqueza muscular e por atrofia muscular amplamente difundida. Casos esporádicos em animais adultos velhos também ocorrem por causa desconhecida ou influência externa suspeitada. Os sinais clínicos variam, mas incluem alterações da marcha, dismetria ou hipermetria, distúrbios proprioceptivos, ataxia ou outros sinais cerebelares.

Doenças do neurônio motor

As *doenças do neurônio motor* têm sido descritas em cães, gatos, bovinos, equinos e suínos. A degeneração e a perda dos neurônios motores nos cornos ventrais da medula espinhal e a degeneração axonal variável nas raízes dorsais dos nervos espinhais e nervos periféricos caracterizam as lesões das doenças dos neurônios motores. Em algumas das doenças do neurônio motor, existe um aumento proeminente dos corpos celulares ou axônios neuronais do corno ventral, ou ambos, associado a grande acúmulo de neurofilamentos. Esse acúmulo é provavelmente resultado da modificação pós-traducional de proteínas e defeitos no transporte de proteínas dos neurofilamentos. Em algumas doenças, a degeneração não é

estritamente limitada aos neurônios motores da medula espinhal ou aos neurônios motores em geral. Outros locais atingidos são os núcleos motores ou sensoriais, ou ambos, no tronco encefálico e os tratos da substância branca na medula espinhal.

Em equinos, as lesões nos neurônios motores são análogas àquelas já descritas. A doença afeta várias raças; nenhuma associação familiar definida ou predileção de idade são conhecidas, e uma base hereditária não é condiderada. Fraqueza generalizada, atrofia muscular e perda de peso progridem por 1 a vários meses.

Nos bezerros, uma doença conhecida como *síndrome do bezerro fraco* nos bezerros Hereford com chifres poderia ser classificada como doença de neurônio motor. Ocorre intenso acúmulo de neurofilamentos dentro dos neurônios dos sistemas nervoso central, periférico e autonômo. Todos os segmentos da medula espinhal são bastante afetados. Os neurônios e os processos neuronais nos cornos ventrais, núcleo intermediolateral, coluna de Clarke e substância gelatinosa tornam-se aumentados e distendidos. A degeneração walleriana ocorre nas raízes ventrais dos nervos e na substância branca da medula espinhal. As lesões no tronco encefálico são menos proeminentes. Aumento das células de Purkinje cerebelares e degeneração neuronal no corpo geniculado lateral e córtex frontal são descritos. A desordem ocorre em bezerros recém-nascidos e é caracterizada clinicamente por tremores de cabeça, corpo e cauda.

Nutricional

Deficiência de Vitamina B_1 (Tiamina)

A tiamina difosfato é a forma ativa da tiamina É um cofator fundamental para várias enzimas dependentes de tiamina envolvidas no metabolismo de carboidratos, e acredita-se que os danos cerebrais estão relacionados com um declínio nas enzimas dependentes de tiamina, com uma privação de energia, e com estresse oxidativo com metabolismo anormal de radicais livres em neurônios. Estas enzimas também são importantes na síntese de vários constituintes celulares, incluindo os neurotransmissores. A deficiência de tiamina tem sido associada a doenças neurológicas em carnívoros (paralisia de Chastek), humanos (encefalopatia de Wernicke) e ruminantes. Para a discussão da degeneração neuronal primária que afeta espécimes animais individuais, ver as seções que abordam doenças específicas de espécie.

Deficiência de Vitamina A

Consulte a seção sobre o SNP e o Capítulo 20.

Intoxicações

As limitações de espaço não permitem uma discussão ampla de todas as intoxicações que afetam o sistema nervoso. O Quadro 14-9 é uma lista parcial das substâncias com potencial de causar doença neurológica e lesão ao SNC. Algumas delas, tais como o mercúrio, causaram no passado altas morbidade e mortalidade em casos isolados. Um exemplo é o incidente da baía de Minamata, no Japão (em 1956), com humanos alimentados com peixes contaminados com altas concentrações de metilmercúrio. O metilmercúrio se acumula na cadeia alimentar aquática e, então, as concentrações mais altas existem em peixes predadores do topo da cadeia alimentar. Em humanos e animais com intoxicação por metilmercúrio, os corpos celulares neuronais do córtex cerebral e cerebelo morrem através de um mecanismo que se sugere ser de apoptose; entretanto, disfunção nos microtúbulos, estresse oxidativo, alterações na homeostasia do cálcio e potencialização da excitotoxicidade glutaminérgica podem estar envolvidos. O potencial para graves doenças neurológicas e morte a partir destas intoxicações permanece, e aos leitores interessados são indicadas fontes de referências mais completas. Neste capítulo, uma discussão das intoxicações irá se limitar àquelas condições mais provavelmente encontradas na prática veterinária.

Quadro 14-9 Outras Toxicidades que Envolvem o Sistema Nervoso

Agentes químicos

Metais pesados: cádmio, manganês, zinco, mercúrio, estanho (trimetiltina)Hexacarbonos: *n*-hexano, outros

Pesticidas: carbaril, brometalina, hidrocarbonetos clorados
Medicamentos: nitrofurazonas, ivermectina, levamisole, metronidazol

Plantas

Cycads, Chrysocoma tenuifolia, *Helichrysum spp.*, *Solanum spp*. (*dimidiatum, fastigium, kwebense*), sorghum, *Stypandra spp.*

Micotoxinas

Acremonium, Aspergillus, Claviceps, Fumonisin, Penicillium

Produtos Químicos

As axonopatias distais induzidas quimicamente têm sido classificadas pelas alterações funcionais que afetam os neurônios motores ou sensoriais, pela localização da lesão dentro do nervo (distal, proximal) ou pelo tipo de nervo afetado (cranial ou espinhal). Por causa do grande número e do vasto uso de agentes químicos no comércio, existe uma extensa lista de estudos experimentais descrevendo as anoxopatias e as neuropatias tóxicas. Discuti-las em profundidade está fora do objetivo deste capítulo.

Os agentes químicos usados na agricultura, indústria e comércio farmacêutico podem lesar nervos através da interferência com o fluxo axoplásmico. Esses agentes são a acrilamida (agente polimerizante que fortalece o papel), o sulfeto de carbono (solvente de gordura usado para extração de óleo das frutas ricas em óleo, tais como a azeitona), fosfato de triortocresil (lubrificante de alto desempenho na engenharia aeronáutica), halometano (refrigerantes), cloreto de metileno (agentes de extração, solventes de tinta, agentes desengordurantes), tetracloreto de carbono (solventes) e butano (fonte de combustível).

A acrilamida causa uma axonopatia distal rara (axonopatia retrógrada) que afeta primariamente os axônios do SNP (menos comum no SNC), onde existe acúmulo de neurofilamentos dentro dos axônios afetados. Os esferoides axonais são designados para se relacionarem com a alteração do transporte axonal resultante da fosforilação de neurofilamentos e seu rearranjo anormal dentro do axônio. Esta "*dying-back*" ("morte retrógrada") da axonopatia é microscopicamente caracterizada por degeneração de axônios começando nas sinapses ou perto delas e seguindo em

direção ao corpo celular neuronal. As projeções axonais mais distais estão mais longe do corpo celular e, então, não podem ser preservadas. Então, elas são mais vulneráveis às alterações funcionais; entretanto, não está claro se essa degeneração é causada por deficiência de energia, falta de antioxidantes ou obstrução física do fluxo axoplásmico. A degeneração axonal é seguida de desmielinização secundária.

Certos tipos de lesão tóxica e bioquímica aos axônios resultam em padrão estereotipado de mudança morfológica que afeta o segmento distal ou o proximal do axônio, e resulta em formação de esferoides axonais segmentais. Com base na localização dos esferoides, tais doenças são divididas em um ou dois grupos: doenças que afetam axônios longe de seus corpos celulares (axonopatias distais) ou doenças que afetam os axônios perto de seus corpos celulares (axonopatias proximais).

Uma hipótese é a de que a formação dos esferoides axonais e subsequente degeneração axonal são causadas por alterações no fluxo axoplásmico e por alterações no fluxo anterógrado ou retrógrado, dependendo da natureza da lesão, resultando em acúmulo e/ou rearranjo das proteínas do citoesqueleto. A lesão histológica comum a esses dois tipos de axonopatias é a formação de esferoides axonais com subsequente degeneração do axônio e desmielinização secundária, um processo que de muitas maneiras se parece com as lesões descritas para a degeneração walleriana. Os esferoides axonais são comuns para uma variedade de desarranjos neuronais; por esse motivo, as axonopatias distal e proximal precisam ser diferenciadas de outras doenças que causam esferoides, tais como as axonopatias compressivas.

As axonopatias distal e proximal têm sido subdivididas por algumas disciplinas científicas em grupos com base no fato se as lesões axonais iniciais progridem em uma direção anterógrada ou retrógrada. A terminologia e os esquemas de classificação, embora úteis para alguns, estão fora do objetivo desse capítulo e são frequentemente confusos. A ocorrência de lesões secundárias anterógrada ou retrógrada será discutida no contexto de algumas das doenças apresentadas a seguir.

Organofosforados

Os *organofosforados* são divididos em dois grupos de acordo com seus usos, modo de ação e tipo de toxicidade. O primeiro grupo, formado pelos organofosforados ésteres, que são usados como pesticidas (paration, malation, diazinon, carbaril, aldicarb), fungicidas, herbicidas ou rodenticidas, causa toxicidade aguda através da inibição direta ou indireta da colinesterase, permitindo que a acetilcolina se acumule nas junções sinápticas (junções nervo-nervo) ou neuromusculares (junções nervo-músculo), resultando em uma despolarização persistente. Na intoxicação aguda por organofosforados, os efeitos clínicos variam, mas manifestam-se das seguintes

formas:

1. Sistema nervoso parassimpático, levando à sialorreia, lacrimejamento, micção, defecação, bradicardia e constrição pupilar
2. Sistema muscular esquelético, resultando em fasciculações musculares seguidas de fraqueza e paralisia muscular (p. ex., morte em decorrência primariamente da falência respiratória)
3. Sistema nervoso central, levando a crises de ansiedade, inquietação, hiperatividade, anorexia e convulsões generalizadas (p. ex., observado em cães e gatos, mas são incomuns no bovinos)

As lesões macroscópica e microscópica no sistema nervoso estão ausentes e aquelas em outros tecidos são inespecíficas.

O segundo grupo provoca uma intoxicação crônica e é a causa mais comum de axonopatia induzida por agentes químicos na medicina veterinária. Esse grupo de organofosforados inclui o cresil e os compostos a ele relacionados, tais como o fosfato de triortocresil, que é usado nos fluidos hidráulicos, lubrificantes, retardantes de fogo e plásticos. O grupo dos compostos do trifosfato de triaril usados como lubrificantes de altas temperaturas é tóxico para várias espécies de animais e humanos.

A exposição crônica (neuropatia tardia) a certos pesticidas organofosforados e herbicidas (triclorfon, merfós, fosfato de triortocresil, leptofós, paration, malation, diazinom) causa neurotoxicidade tardia não relacionada com a inibição da colinesterase costumeiramente vista na intoxicação aguda por organofosforados. O tipo de lesão axonal causada por estes agentes químicos segue o processo tradicional de alterações morfológicas descritas previamente e ocorre em aproximadamente 10 a 14 dias após a exposição. Os compostos organofosforados que causam a neurotoxicidade tardia inibem a atividade de uma enzima referida como *esterase-alvo da neuropatia.* O papel desta enzima no SNP e no SNC ainda não está completamente compreendido.

Supõe-se que a fosforilação da enzima por compostos tóxicos interfere com seu funcionamento normal, resultando em lesão axonal. Outros estudos têm mostrado que os organofosforados que causam a neurotoxicidade tardia interagem com Ca2^{+} ou com a calmodulina quinase II, uma enzima responsável pela fosforilação das proteínas do citoesqueleto, tais como os microtúbulos, os neurofilamentos e a proteína-2 associada ao microtúbulo, resultando em desorganização e acúmulo destas proteínas nas porções distais dos axônios, o que causa tumefação axonal e degeneração.

Nenhuma lesão macroscópica específica está presente nas axonopatias distais

induzidas por agentes químicos. Microscopicamente, existe uma degeneração retrógrada começando na parte distal dos axônios, especialmente aqueles com maior diâmetro. As áreas afetadas na medula espinhal são o funículo dorsal, os tratos espinocerebelares no funículo lateral e os aspectos ventromediais do funículo ventral. Ocorre a cromatólise central dos corpúsculos celulares dos nervos afetados.

Clinicamente, os sinais de intoxicação surgem normalmente após 1 a 2 semanas depois da exposição. Por causa de sua habilidade em compensar as deficiências neurológicas, os animais jovens tendem a ser menos seriamente afetados, enquanto que a recuperação é lenta e incompleta em adultos. Os animais suscetíveis são os gatos, ruminantes domésticos e exóticos, galinhas, faisões e patos. Pequenos animais de laboratório, cães e alguns primatas não humanos são menos sensíveis. Os sinais clínicos são aqueles das neuropatias sensorial e motora combinadas e da lesão na medula espinhal, tais como as esperadas deficiências proprioceptivas por dano ao núcleo espinocerebelar, assim como o fascículo grácil.

Selênio

Uma síndrome paralítica aguda denominada *poliomielomalácia bilateral* foi observada em suínos superalimentados associada a uma inclusão inadvertida de quantidades tóxicas de selênio (levedura enriquecida com selênio, selenito de sódio ou selenato de sódio) na ração dos suínos. A patogênese das lesões não está provada, mas poderia envolver uma deficiência de nicotinamida ou niacina. Experimentalmente, a 6-aminonicotinamida, uma gliotoxina e antagonista da niacina, causa lesões análogas àquelas vistas na doença porcina natural.

Macroscopicamente, áreas bilaterais (simétricas) de amolecimento e descoloração amarelada ocorrem na substância cinzenta espinhal ventral das intumescências cervical e lombar. Microscopicamente, as lesões agudas consistem progressivamente em cromatólise neuronal, necrose e perda neuronais, microcavitação e necrose glial. Como poderia ser esperado, estas alterações são subsequentemente seguidas por astrogliose e acúmulo de células gitter. Capilares proeminentes são característicos. A degeneração walleriana ocorre nas raízes ventrais dos nervos espinhais daqueles segmentos do cordão cujos neurônios motores do corno cinzento ventral foram destruídos. Lesões idênticas foram observadas no tronco encefálico.

Clinicamente, os suínos afetados estão alertas, descansam em decúbito esternal e vocalizam ruidosamente quando perturbados. Eles eventualmente progridem para quadriplegia com paralisia flácida dos membros posteriores. As manifestações cutâneas da intoxicação também ocorrem e incluem pelagem áspera, alopecia parcial, e alteração e perda dos cascos. Historicamente, uma poliomielomalácia

simétrica bilateral ovina similar foi descrita na África, mas uma associação com a toxicidade do selênio não foi feita.

Cloreto de sódio

A intoxicação por cloreto de sódio, também conhecida como *intoxicação de íon sódio, síndrome de privação de água*, ou *envenenamento por sal*, ocorre principalmente em suínos, aves domésticas e, ocasionalmente, em ruminantes, cães, equinos e ovinos. A doença ocorre após o excesso de consumo de cloreto de sódio através das rações ou de suplementos e pode ser complicada pela disponibilidade limitada de água de beber, resultando em grave desidratação. Uma sequência similar de eventos pode ocorrer com simples restrição de água de duração suficiente para permitir uma compensação pela resposta adaptativa do cérebro à hipernatremia crônica (hiperosmolaridade). A toxicidade por cloreto de sódio acontece em decorrência da hiperosmolaridade (hipernatremia) causada pela ingestão excessiva de sais de sódio ou grave desidratação seguida por reidratação e uma "rápida" troca hipernatrêmica a normonatrêmica ou hiponatrêmica.

Durante a fase hipernatrêmica inicial, o cérebro "se contrai" por causa da perda osmótica de água. Um influxo de sódio, potássio e íons cloreto para dentro do cérebro que começa em minutos após a perda osmótica de água é uma resposta adaptativa aguda para normalizar o balanço de sódio. A manutenção de um balanço iônico normal no cérebro é fundamental para um funcionamento normal e, embora um novo equilíbrio iônico seja estabelecido, essa resposta aguda sozinha não pode compensar a hipernatremia grave ou prolongada.

Uma segunda, e mais retardada, resposta adaptativa do cérebro é o influxo ou a produção endógena de osmólitos orgânicos, tais como certos aminoácidos, poliois e metilaminas, para equalizar o balanço osmótico criado pela hipernatremia. Essa resposta requer horas ou dias para estabelecer um novo equilíbrio osmótico. Quando aos animais é dado livre acesso à água fresca, ocorre uma mudança entre hipernatremia aguda para hiponatremia. Dentro de minutos, o cérebro se esforça para contrabalançar essa falta de equilíbrio osmótico pela eliminação de sódio, potássio e íons cloreto transportando ativamente estes íons para a vasculatura. Essa resposta inicial não é capaz de compensar o estresse osmótico criado pelo aumento nos osmólitos orgânicos no cérebro. Como resultado do gradiente osmótico criado pelos osmólitos orgânicos elevados, a água adentra o cérebro e subsequentemente ocorre tumefação cerebral.

Macroscopicamente, as lesões são pouco definidas, mas incluem congestões cerebral e leptomeníngea, e edema. As zonas de necrose laminar cerebrocortical podem ser detectadas em cortes transversais do cérebro fixado. Microscopicamente, a

necrose neuronal cerebrocortical, frequentemente laminar, é acompanhada por tumefação astrocítica. Em suínos, as leptomeninges e os espaços perivasculares podem ter um infiltrado de eosinófilos e, se o animal sobreviver à fase aguda, um influxo de macrófagos ocorre dependendo da extensão da necrose (Fig. 14-56). O infiltrado leptomeníngeo e perivascular de eosinófilos é um achado pouco consistente. A palidez da substância branca subcortical é indicativa de edema, e a exacerbação dos pequenos vasos sanguíneos corticais acontece em razão da congestão e tumefação do núcleo das células endoteliais. Em ruminantes, a degeneração arteriolar com manguitos neutrofílicos transmurais, necrose de células cerebelares de Purkinje, e edema do núcleo basal, tálamo e mesencéfalo foram observados.

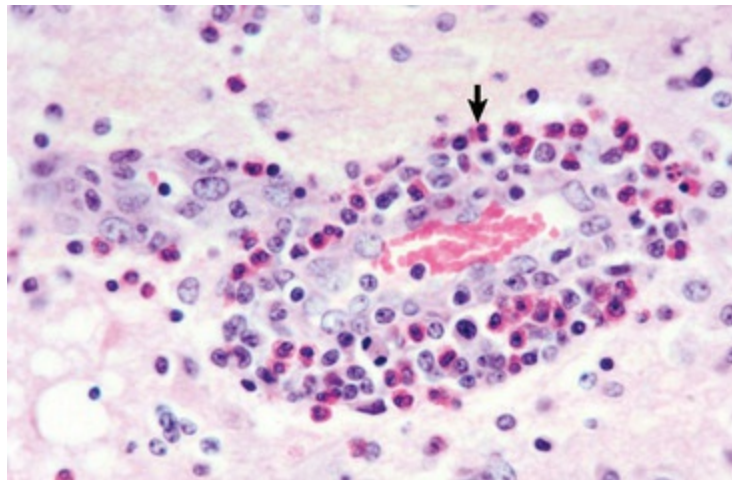



Fig. 14-56 Meningoencefalite eosinofílica, córtex cerebral, substância cinzenta, suíno

Observe o acúmulo de eosinófilos *(seta)* no espaço perivascular. Esta resposta é característica das lesões de edema hipo-osmótico causado pela privação de água ou pelo consumo excessivo de cloreto de sódio. O neurópilo circundante está edematoso. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Os sinais clínicos incluem inapetência e desidratação precoce seguida por pressão da cabeça contra obstáculos, falta de coordenação, cegueira, andar em círculos ou com dificuldade, e convulsões. Os animais são frequentemente encontrados mortos no pasto ou no curral.

Metais

Arsênico

A intoxicação por ingestão ou absorção cutânea pode ocorrer com arsênicos inorgânicos e orgânicos, e pode afetar múltiplos órgãos, incluindo o sistema nervoso. Os compostos inorgânicos são predominantemente herbicidas ou pesticidas, enquanto que os arsênicos orgânicos (ácido arsenílico, ácido 3-nitro-4- fenilarsônico) foram

usados como aditivos alimentares nas indústrias de suínos e de aves domésticas como promotores do crescimento e para controlar doenças entéricas.

A intoxicação por arsênicos inorgânicos é uma doença entérica aguda com manifestações hepática e renal, mas sinais neurológicos também podem ocorrer. Provavelmente por causa da natureza dos compostos orgânicos e da maneira de usá-los, existe grande potencial para neurotoxicidade. O ácido arsenílico tem uma maior tendência para causar danos periféricos e nos nervos e tratos ópticos, enquanto que os compostos 3-nitro tendem a afetar a medula espinhal mais gravemente.

Não são observadas lesões macroscópicas. Microscopicamente, as lesões nos nervos craniais e periféricos e na medula espinhal consistem em degeneração axonal e fragmentação das bainhas de mielina. Na medula espinhal, após a intoxicação com 3-nitro, as lesões são encontradas cronologicamente na medula espinhal cervical e torácica seguidas por lesões na medula lombar. Os tratos espinocerebelares e o funículo dorsal são os sítios predominantemente afetados. A distribuição das lesões sugere que os segmentos distais dos tratos de fibras ascendentes podem ser preferencialmente lesados. Os arsênicos inorgânicos inibem os sistemas de enzimas sulfidrilas e rompem o metabolismo celular. O modo de ação exato dos arsênicos orgânicos é desconhecido.

Em suínos, os sinais clínicos incluem cegueira resultante dos danos aos nervos e tratos ópticos, falta de coordenação, paresia, e paralisia relacionada com a medula espinhal e com as lesões dos nervos periféricos.

Chumbo

A intoxicação por chumbo ocorre em uma variedade de animais. No entanto, com o aumento da percepção do potencial para intoxicação e contaminação do meio ambiente, e os métodos de regulação correntes, como os limites de concentrações reduzidas nos cosméticos e a gasolina sem chumbo, a intoxicação tornou-se rara e, se ela ocorre, é mais comum no bovinos. As fontes potenciais incluem baterias de carros descartadas, e pinturas velhas ou descascandas feitas com tintas à base de chumbo em estábulos e construções de fazendas.

Dependendo da quantidade absorvida, o envenenamento pode ser muito agudo e sem nenhuma lesão macroscópica ou microscópica aguda, subaguda ou crônica. Nos casos hiperagudos ou agudos, o conteúdo encontrado no trato gastrointestinal superior, como fragmentos de placas de baterias ou frascos de chumbo, poderia indicar a possibilidade de intoxicação por chumbo. A intoxicação por chumbo pode afetar muitos tecidos e órgãos, incluindo o SNC, o SNP, fígado, rins, trato gastrointestinal, medula óssea, vasos sanguíneos e órgãos dos sistemas reprodutivo e

endócrino. Em equinos que consomem pastos contaminados com chumbo, uma neuropatia cranial com paralisia laringeal e facial foi descrita.

A intoxicação por chumbo no bovinos e em outras espécies ocorre via oral ou, menos comumente, via sistema respiratório, ou pela pele (chumbo inorgânico). O chumbo pode lesar o cérebro através de diversos mecanismos. Os efeitos tóxicos diretos nos neurônios, astrócitos e células endoteliais cerebrais ocorrem por obstrução das vias metabólicas e por alteração do funcionamento dos neurotransmissores dos sistemas dopaminérgico, colinérgico e glutamatérgico. O chumbo atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica por meio de um transportador catiônico, concentra-se no cérebro por sua habilidade em substituir os íons cálcio na bomba de transporte, e adentra os astrócitos e neurônios por canais de cálcio sensíveis à voltagem da membrana celular. O chumbo altera a homeostasia do cálcio, causando acúmulo do cálcio nas células expostas ao chumbo, e induz liberação mitocondrial de cálcio, levando à morte da célula por apoptose. Os astrócitos contêm metalotioneína e podem requisitar metais potencialmente tóxicos no SNC, protegendo, então, os neurônios mais vulneráveis dos efeitos tóxicos do chumbo. Entretanto, os astrócitos também podem ser sensíveis aos efeitos tóxicos do chumbo, levando a deficiências funcionais tais como na absorção, transporte e metabolismo de neurotransmissores. A exposição neonatal e transplacentária (humanos e ovinos) ao chumbo pode resultar em maturação tardia do cérebro e anormalidades bioquímicas.

As lesões macroscópicas no SNC são normalmente ausentes. Quando presentes, elas podem parecer-se com aquelas presentes na polioencefalomalácia dos bovinos, mas isto é incomum. Em geral, as lesões macroscópicas, se presentes, estão distribuídas em um padrão laminar e incluem congestão meníngea e cerebrovascular, tumefação cerebral com achatamento dos giros, ou hemorragia. Com períodos de sobrevivência maiores, pode existir focos de malacia cerebrocortical (amolecimento), cavitação e necrose laminar seguidos por atrofia cortical cerebral, sulcos aumentados, giros estreitados e perda da substância branca.

Microscopicamente, as lesões, nos casos muito agudos, estão ausentes. Em casos agudos, congestão, tumefação astrocitária, estado espongioso e exacerbação microvascular causada por hipertrofia endotelial estão presentes, e frequentemente as alterações na célula neuronal isquêmica estão caracteristicamente confinadas às extremidades dos giros cerebrocorticais. Na maioria dos casos nos bovinos, somente uns poucos neurônios necróticos na extremidade giral e tumefação astrocitária mínima, exacerbação vascular e congestão podem ser encontrados. Com períodos de sobrevivência maiores, as lesões cerebrocorticais progridem para necrose laminar, acúmulo de macrófagos ou necrose liquefativa, sendo esta última rara. Por causa das suas similaridades, as lesões da encefalopatia por chumbo em ruminantes precisam

ser diferenciadas daquelas da polioencefalomalácia induzida por deficiência de tiamina e polioencefalomalácia relacionada com o enxofre.

As lesões em cães se parecem com aquelas nos bovinos, mas o dano vascular é mais óbvio e consistente. As lesões vasculares podem progredir para hialinização mural, necrose e trombose. Outras lesões incluem necrose neuronal no córtex cerebral, hipocampo e cerebelo (células de Purkinje), destruição da mielina na substância branca cerebrocortical e neuropatia periférica.

Clinicamente, os bovinos afetados são frequentemente encontrados caídos ou mortos no pasto. Se os sinais clínicos estão presentes, eles variam inicialmente de depressão, inapetência e diarreia a ranger de dentes (bruxismo), andar em círculos, pressão da cabeça contra obstáculos, falta de coordenação e, mais tarde, cegueira. Em pequenos animais, especialmente cães, os sinais clínicos incluem ataxia, tremores, convulsões clônico-tônicas, cegueira e surdez.

Organoestânicos

A exposição excessiva às organotinas, como a trietiltina (estabilizante, catalizador, preservante de madeira e de tecidos, fungicida, bactericida e inseticida), causa um edema citotóxico que afeta principalmente as bainhas de mielina das células ologodendrogliais na substância branca. Estudos experimentais têm mostrado que a trieltiltina seletivamente danifica as bainhas de mielina e causa uma diminuição nas concentrações de potássio na substância branca com um aumento simultâneo no conteúdo de água intracelular. A barreira hematoencefálica não é afetada. O mecanismo da lesão parece ser um desacoplamento da fosforilação oxidativa e uma inibição na atividade ATPase mitocondrial dentro das membranas celulares. A diminuição da atividade ATPase dependente de Na/K nas membranas das células da mielina lamelar leva à formação de edema intramielínico.

As lesões macroscópicas, se presentes, consistem em cérebro e medula espinhal aumentados. Por causa da compressão contra o crânio, um cérebro afetado tem os giros achatados e os sulcos, pouco profundos e indistintos. Microscopicamente, fluido se acumula entre as camadas de mielina e leva à fragmentação da mielina lamelar e à formação de lacunas intramielínicas.

Toxinas Microbianas

Botulismo

Consulte a seção sobre o SNP.

Tétano

O *tétano* é uma doença paralítica espástica causada por uma neurotoxina chamada *tetanoespasmina*, produzida pelo *Clostridium tetani*. Similar ao *Clostridium botulinum,* o *Clostridium tetani* é um esporo ubíquo gram-positivo anaeróbico comumente encontrado no solo. A tetanoespasmina é sintetizada em ferimentos anaeróbicos e primeiro se liga às junções neuromusculares e/ou receptores sensoriais. É transportada via fluxo axoplásmico retrógrado dentro do axônio e cruza as junções sinápticas até alcançar o SNC. (Fig. 4-28). No SNC, a toxina é transferida através das sinapses até se fixar nos gangliosídeos dos neurônios motores inibitórios pré-sinápticos. A tetanoespasmina bloqueia a liberação de neurotransmissores inibitórios, como a glicina e o GABA. Os neurotransmissores inibitórios agem para deprimir as ações dos impulsos nervosos excitatórios dos neurônios motores superiores que são impostos aos neurônios motores inferiores. Se estes impulsos não podem ser deprimidos por mecanismos inibitórios normais, surgem os espasmos musculares generalizados característicos do tétano. A tetanoespasmina parece agir por quebra seletiva de uma proteína componente das vesículas sinápticas, prevenindo então a liberação de neurotransmissores pelas células. Uma vez que a toxina esteja ligada às sinapses, a administração de antitoxina é inútil.

Essa doença é mais comum em equinos, mas pode, também, ocorrer em ovinos castrados em áreas contaminadas com esporos do *Clostridium tetani.* O tétano também pode ocorrer em bovinos, suínos, cães e gatos. Exceto pelo ferimento anaeróbico, não existem lesões macro e microscópicas no tecido com tétano. Os equinos infectados inicialmente mostram sinais de cólica e rigidez muscular envolvendo grupos de músculos dos lábios, narinas, orelhas, maxila (maxilar travado) e cauda. Os equinos apresentam hiperestesia e rapidamente desenvolvem síndrome paralítica e espástica tetânica.

Toxinas de Plantas

Astragalus, Oxytropis e Swainsona

O *Astragalus*, o *Oxytropis* e o *Swainsona* representam três gêneros de plantas com espécies que são tóxicas para os animais de produção. Mais de 300 espécies de *Astragalus* crescem na América do Norte e o gênero é o maior de todas as famílias de leguminosas nesta parte do mundo. Três categorias de intoxicação podem ser observadas com o *Astragalus,* dependendo do mecanismo e da forma de intoxicação: contendo nitro, acumulação de selênio, e envenenamento do tipo astrágalo. Somente a última será discutida aqui. A intoxicação por locoweed ou locoísmo é associada à ingestão de certas espécies de *Astragalus* e *Oxytropis* na América do Norte e *Swainsona* na Austrália Os princípios tóxicos têm sido denominados *locoína* e *swainsonina,*

respectivamente.

O mecanismo de toxicidade foi descrito através do isolamento dos alcaloides indolizidínicos swainsonina e N-óxido swainsonina do *Astragalus lentiginosus*. Ambos os compostos inibem a α-manosidase lisossomal, induzindo, então, uma α-manosidose adquirida que mimetiza a doença de acúmulo hereditária manosidose. As manosidases são enzimas glicosiladas hidrolíticas que são encontradas nos complexos de Golgi, nos lisossomos e no citoplasma de todas as células de mamíferos. As análises de tecidos de animais intoxicados com a swainsonina mostraram que ela está presente em todos os tecidos; entretanto, os neurônios, as células epiteliais em órgãos tais como o fígado e os macrófagos do sistema monócito-macrófago do baço e linfonodos são mais comumente afetados. Portanto, assim como na doença de acúmulo hereditária (manosidose), a doença de acúmulo adquirida induzida pela swainsonina afeta células similares por todo o corpo. Além disso, a swainsonina interfere com a síntese normal de glicoproteínas que contêm asparagina ligada a oligossacarídeos complexos. A swainsonina também inibe a manosidase II do Golgi, um efeito não reconhecido na desordem hereditária.

Não são observadas lesões macroscópicas específicas nas doenças de acúmulo adquiridas induzidas pela swainsonina. Microscopicamente, as lesões envolvem o corpo celular neuronal por todo o neuroeixo e gânglio autônomo, e são análogas às doenças de acúmulo lisossomal hereditárias.

Microscopicamente, os corpos celulares dos neurônios estão tumefeitos e o núcleo é, muitas vezes, deslocado para a periferia do corpo celular. O citoplasma parece espumoso ou finamente vacuolado. O material que se acumula no citoplasma não cora para lipídios. Um aumento irregular fusiforme, chamado de *meganeuritos*, ocorre no segmento proximal do axônio, formando uma sinapse anormal. Com o tempo, as lesões incluem degeneração axonal distal e necrose neuronal com mineralização. A presença de lesões citoplasmáticas em outras células do SNC, tais como os astrócitos, depende do grau em que a α-manosidase é expressa em populações celulares individuais. Os astrócitos apresentam degeneração hidrópica e estão tumefeitos, mas sua aparência é menos dramática quando comparada com as alterações nos neurônios. Os macrófagos recrutados da corrente sanguínea para fagocitar os restos celulares e a manose liberada dos neurônios mortos também são afetados pela swainsonina. A microgliose e a neuronofagia estão presentes, mas são indistinguíveis.

Similar à tumefação e à vacuolização dos neurônios, esse processo também ocorre em células por todo o corpo, incluindo os hepatócitos, as células pancreáticas exócrinas, o epitélio tubular renal, órgãos endócrinos (tireoide, paratireoide e glândulas adrenais), leucócitos circulantes, e células do sistema monócito-macrófago no fígado, baço e linfonodos. A ingestão de plantas destas espécies por fêmeas

durante a gestação também pode resultar em abortos ou nascimento de fetos prematuros que apresentam lesões similares.

Os bovinos, ovinos e equinos são geralmente afetados. A intoxicação costuma ser insidiosa e os sinais clínicos não são observados até depois das plantas terem sido pastadas por 14 a 60 dias. Os sinais clínicos são fraqueza, depressão, pressão da cabeça contra obstáculos, falta de coordenação, andar em círculos, cegueira, decúbito.

Condições Diversas

Melanose Meníngea (Congênita)

As leptomeninges dos animais e humanos com pele altamente pigmentada, especialmente ovinos de face negra e cães de pele negra, podem ter melanina (Fig. 14-57). A extensão e o grau da deposição dos pigmentos variam dramaticamente de animal para animal. Depósitos de pigmentos similares podem ser encontrados em outras áreas do corpo, incluindo os pulmões, carúnculas uterinas, fígado, e membranas mucosas dos aparelhos respiratório e gastrointestinal. A melanose meníngea congênita não produz prejuízo clínico nos animais afetados.

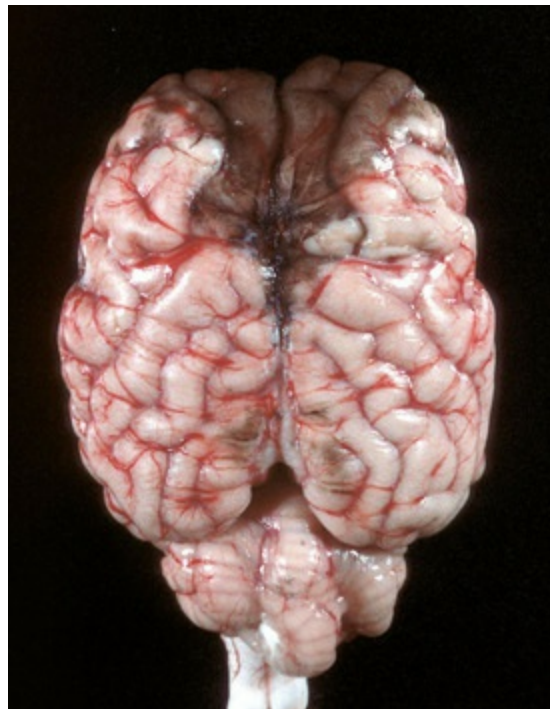



Fig. 14-57 Melanose, leptomeninges (substância pia-aracnoide), carneiro.
Observe a pigmentação enegrecida das leptomeninges sobrepondo os polos olfatórios e o aspecto dorsal do lobo frontal. A melanose meníngea é um achado normal nos ovinos de face negra e outros animais com pele altamente pigmentada.

(Cortesia de Dr. D. Morton, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Doenças Circulatórias

Muitas doenças do SNC na medicina veterinária resultam de lesão ao sistema circulatório e ao endotélio vascular. As doenças vasculares do SNC podem resultar de inflamação/infecção, ou como um componente de um processo de doença sistêmica, ou de extensão de doença inflamatória meningeal ou cerebral. A incidência de doenças cerebrovasculares análogas àquelas em humanos, incluindo os traumatismos, é baixa em animais e as manifestações neurológicas associadas a estas doenças não são comuns. A arterioesclerose ("endurecimento" das artérias) pode ser categorizada como lipídica (aterosclerose) ou arteriosclerose não lipídica; esta última inclui fibrose arterial, mineralização e deposição amiloide (Cap. 10).

Aterosclerose

A aterosclerose é descrita em uma variedade de animais, entre os quais primatas não humanos, suínos, cães e várias espécies de aves. Os suínos velhos são mais comum e gravemente afetados. Ocasionalmente, suínos velhos com hipotiroidismo crônico ou diabetes melito podem ter aterosclerose significativa. A patogênese da aterosclerose e da formação da placa aterosclerótica é mais bem compreendida em humanos e o resultado de estudos experimentais pode ter alguma aplicação para entender a aterosclerose em animais domésticos.

As placas ateroscleróticas surgem de uma interação complexa e parcialmente compreendida em meio ao endotélio, células musculares lisas, plaquetas, linfócitos T e monócitos. A lesão endotelial induzida pelo colesterol lipoproteico de baixa densidade (LDL) oxidado resulta em inflamação vascular da túnica íntima. Os monócitos migram para a íntima da parede do vaso para fagocitar o colesterol LDL. Esse processo resulta na formação das células espumosas características da aterosclerose inicial (camada gordurosa). Além disso, os macrófagos ativados produzem fatores que também danificam o endotélio. A concentração de colesterol LDL nas células espumosas e nas células musculares lisas frequentemente excede as propriedades antioxidantes do endotélio normal. O LDL oxidado leva a alterações metabólicas adicionais que favorecem um microambiente pró-coagulante e

aumentam a formação de trombos mediados por plaquetas, assim como iniciam a cascata de eventos que leva às lesões associadas ao desenvolvimento das placas maduras de aterosclerose (placas fibrosas com uma capa [macrófagos carregados com lipídios rodeados por tecido conjuntivo]). A localização das placas ateroscleróticas no sistema circulatório depende do estresse de desagregação do fluxo laminar no vaso e suas interações com o endotélio vascular lesado. As placas ateroscleróticas caracteristicamente ocorrem em áreas de ramificações de vasos ou áreas onde o sangue é submetido a alteração repentina na velocidade e/ou direção do fluxo.

Embora as placas ateroscleróticas possam alcançar tamanhos grandes o suficiente para significativamente reduzir o fluxo sanguíneo para regiões do cérebro, a estabilidade das placas determina a gravidade da doença. Uma placa estável é caracterizada por um excesso de células musculares lisas com poucos macrófagos contendo lipídios. Uma placa instável é caracterizada por um grande núcleo rico em lipídios com abundantes macrófagos contendo lipídios, uma fina capa fibrosa e inflamação. A ruptura das placas instáveis pode levar à trombose vascular ou tromboembolismo e infarto das áreas abastecidas por estes vasos no SNC.

Macroscopicamente, os vasos que podem ser envolvidos são a aorta e seus ramos principais, as artérias coronárias extramurais, artérias renais e artérias cerebrais. As artérias afetadas ficam rígidas, irregularmente grossas, e esbranquiçadas a amarelo-esbranquiçadas (placas ateromatosas) (Fig. 14-58, *A*). As luzes arteriais ficam estreitadas ou quase obliteradas, mas geralmente não existe ulceração apreciável, trombose ou hemorragia.(Fig. 14-58, *B*). O espessamento da íntima nas artérias intracranianas contém menos lipídio e tem maior tendência para a fibroesclerose do que outros vasos. Nas artérias dentro do cérebro, há colágeno adventicial ou espessamento transmural. As lesões arteriais podem estar associadas a hemorragias ou infartos envolvendo o núcleo basal, fórnix, cápsulas interna e externa, hipocampo e tálamo.

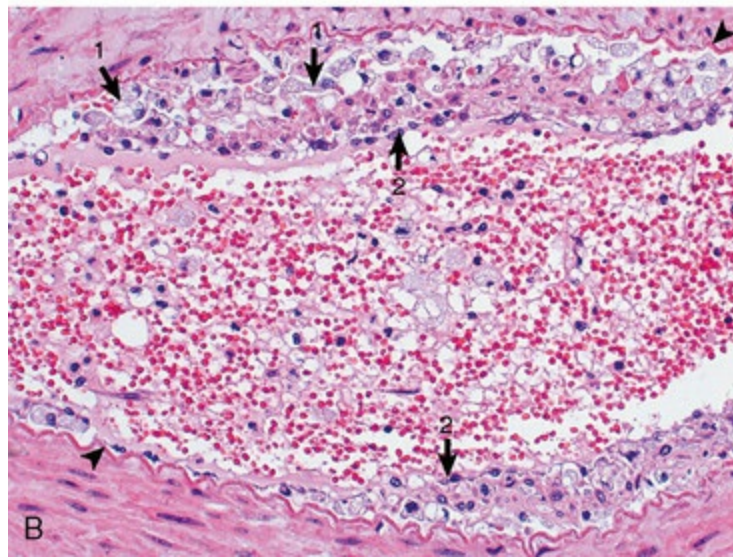



Fig. 14-58 Aterosclerose, artérias cerebrais, cérebro, superfície ventral, cão.

A, A artéria basilar, as artérias do círculo de Willis e as artérias cerebrais são segmentalmente amareladas, espessas e com gotas na aparência de ateroma *(setas)*. Esse cão teve hipotiroidismo de longa duração. **B,** A íntima dessa artéria muscular com aterosclerose contém numerosos macrófagos espumosos (carregados de lipídios) *(setas 1)*. *Pontas de seta* = lâmina elástica interna; *setas 2* = endotélio. ColoraçãoH&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

No cão, as lesões envolvem as artérias cerebrais, coronárias e renais, e vasos de outros lugares do corpo, e são mais graves na íntima e média. Hemorragias, isquemia e infarto do córtex cerebral são incomuns, mas podem ocorrer.

Edema Cerebral (Alterações na Permeabilidade)

As causas e mecanismos do edema cerebral são apresentadas na seção sobre edemas vasogênico, citotóxico e intersticial. O edema cerebral também pode estar associado à "intoxicação por água", que pode resultar de aumento na hidratação do corpo causado por (1) hidratação intravenosa excessiva ou mal conduzida, (2) ingestão compulsiva de água causada por um funcionamento mental anormal, ou (3) secreção alterada do hormônio antidiurético. A hidratação aumentada do corpo torna o plasma hipotônico (hipo-osmolar), com desenvolvimento subsequente de um gradiente osmótico entre o plasma hipotônico e o estado relativamente hipertônico do tecido cerebral normal. O fluido se move do plasma para dentro do cérebro. Nesse tipo de edema, a barreira hematoencefálica permanece intacta. Se isso não ocorre, a alteração na osmolaridade do plasma poderia logo ser transmitida para o tecido cerebral (através do escape vascular) e poderia abolir o gradiente osmótico necessário. Em primeiro lugar, o acúmulo de fluido ocorre intracelularmente, mas também pode estar presente extracelularmente. Além disso, ocorre caracteristicamente um aumento pronunciado na taxa da formação do FCE originado do plexo coroide e do fluido extracelular do cérebro.

As lesões macroscópicas que acompanham o edema cerebral são o resultado do aumento de um órgão em um espaço fechado e limitado; o grau de aumento obviamente determina o tipo e a extensão das lesões que se desenvolvem. Na avaliação das lesões, é particularmente importante examinar inicialmente o cérebro e a medula espinhal em estado fresco e *in situ*.

Microscopicamente, em contraste com alguns outros tecidos, como os pulmões, o fluido extracelular associado ao fluido do edema vasogênico é frequentemente não detectável, exceto nos casos de intensa lesão vascular. Quando o fluido que ocupa o espaço extracelular não pode ser identificado, somente estes efeitos (desagregação das células e seus processos causando diminuição na intensidade da coloração) podem ser reconhecidos. Além disso, após edema vasogênico prolongado, as lesões incluem hipertrofia e hiperplasia dos astrócitos, ativação da microglia e desmielinização. O edema citotóxico é caracterizado por tumefação celular, incluindo os astrócitos.

Por causa da compressão contra o crânio, um cérebro afetado apresenta os giros achatados e os sulcos superficiais, e ele pode sofrer deslocamento de sua posição. Se o edema é confinado em um lado, o deslocamento é unilateral, o que pode estar associado à herniação do giro cingulado sob a foice do cérebro; a extensão da dilatação intracerebral unilateral pode ser mais bem apreciada após o exame de seções transversas. A dilatação difusa geralmente causa um deslocamento caudal que pode resultar em herniação do cérebro (giro para-hipocampal dos lobos temporais) sob o tentório cerebelar (Fig. 14-59) ou herniação do vérmis cerebelar através do forame magno, resultando em um vérmis com formato cônico (Fig. 14-60). Na superfície de corte, verifica-se que a substância branca é mais frequentemente afetada (na maioria das vezes, com o tipo vasogênico de edema, que é o mais comum). Ela apresenta-se tumefeita e macia, tem uma aparência umedecida e é amarela clara em estado fresco não fixado.

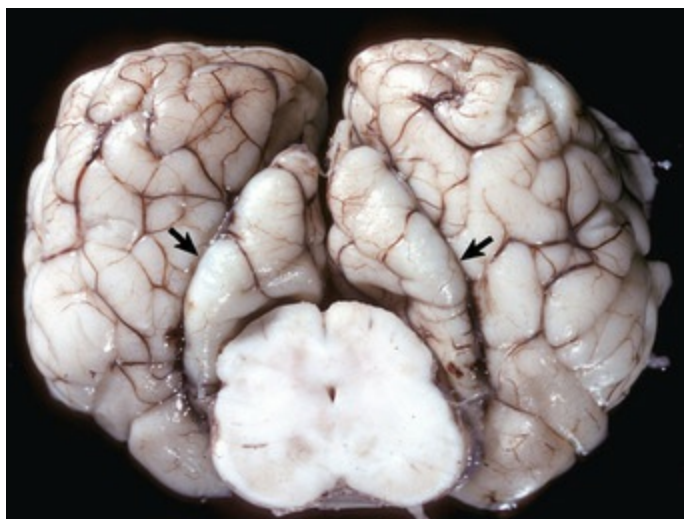



Fig. 14-59 Herniação giral, giro para-hipocampal, cérebro, corte transversal, face caudal, ao nível do colículo rostral e cerebri crus, cavalo.

O deslocamento caudal do giro para-hipocampal *(setas)* foi causado por uma tumefação súbita do cérebro (aumento na pressão intracranial) causada por um trauma cerebral grave e abrupto na cabeça. Os outros giros cerebrais estão tumefeitos e achatados, e os sulcos estão indistinguíveis (edema cerebral).

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

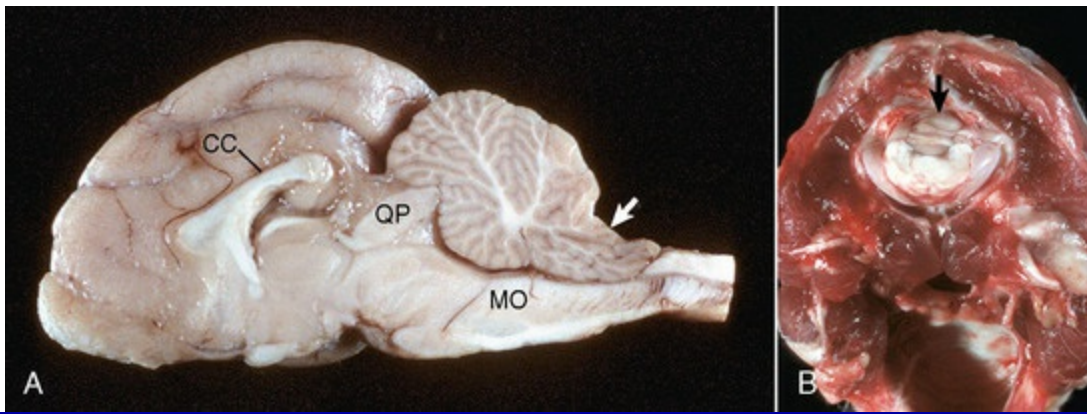



Fig. 14-60 Formato cônico do vérmis cerebelar, cérebro, gato.

A, Seção sagital. Cone do cerebelo. O vérmis cerebelar caudal foi deslocado caudalmente através do forame magno; observe o corte na superfície dorsal *(seta)*. Esse resultado comprimiu a medula oblongata *(MO),* que pode causar morte por compressão do centro respiratório. Note a elevação do corpo caloso *(CC)* e a compressão focal do vérmis cerebelar rostral pelo teto (placa quadrigeminal) *(QP)*. **B,** Cone do cerebelo através do forame magno, visão caudal através do forame magno. Observe que, nesse caso, não somente o vérmis cerebelar *(seta)* foi deslocado caudalmente, mas também a medular. Os pedúnculos cerebelares caudais foram deslocados caudalmente até o forame magno.

*(**A** cortesia de Dr. D. Cho, College of Veterinary Medicine, Louisiana State University; e Noah' s Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Mielopatia Isquêmica (Formação de Êmbolos Fibrocartilaginosos)

A mielopatia isquêmica (mielopatia necrosante) foi descrita em cães, gatos, equinos, suínos, ovinos e perus. A hipótese de herniação de material de disco degenerado para dentro da vasculatura, formando êmbolos oclusivos, é comumente aceita, mas a rota feita pelo material fibrocartilaginoso para dentro dos vasos espinhais (ou cerebrais) não está comprovada. Foi sugerido que o trauma a um núcleo pulposo metaplásico causa sua fragmentação e que a pressão do trauma força pequenos fragmentos para dentro das veias danificadas, plexos venosos ou pequenas arteríolas.

As lesões macroscópicas consistem em infartos focais agudos envolvendo a medula espinhal cervical ou lombar mais comumente, mas qualquer outra porção pode ser afetada (Fig. 14-61). Microscopicamente, os êmbolos histoquimicamente idênticos à fibrocartilagem do núcleo pulposo dos discos intervertebrais ocluem as artérias meningeais ou do SNC, ou ambas, nas áreas afetadas (Fig. 14-62). Clinicamente, existe um súbito início de déficits da medula espinhal, algumas vezes com envolvimento cerebral em certas espécies. Em cães, as raças de grande porte são mais comumente afetadas. As doenças ocorrem em animais jovens e velhos. Um

estudo descreveu que 60% dos casos confirmados de mielopatia isquêmica canina apresentam histórico de trauma ou exercício.

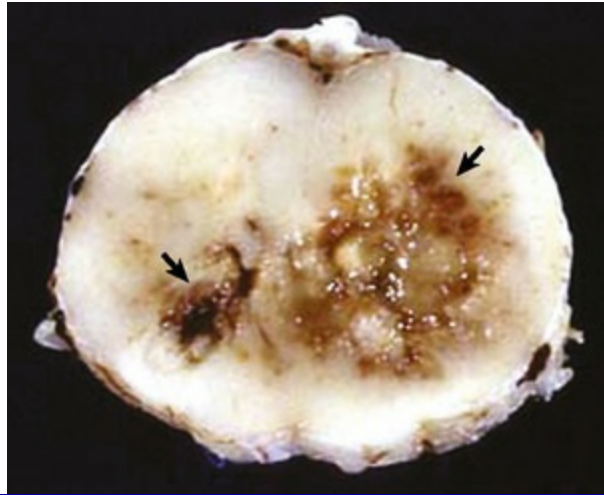



Fig. 14-61 Infarto da medula espinhal (necrose isquêmica), cão.

A região de necrose amarela-marrom *(setas)* nos funículos ventral e lateral direito foi o resultado de embolia fibrocartilaginosa que ocluiu as ramificações da artéria espinhal ventral e obstruiu o fluxo sanguíneo.

(Cortesia de Dr. J. Edwards, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

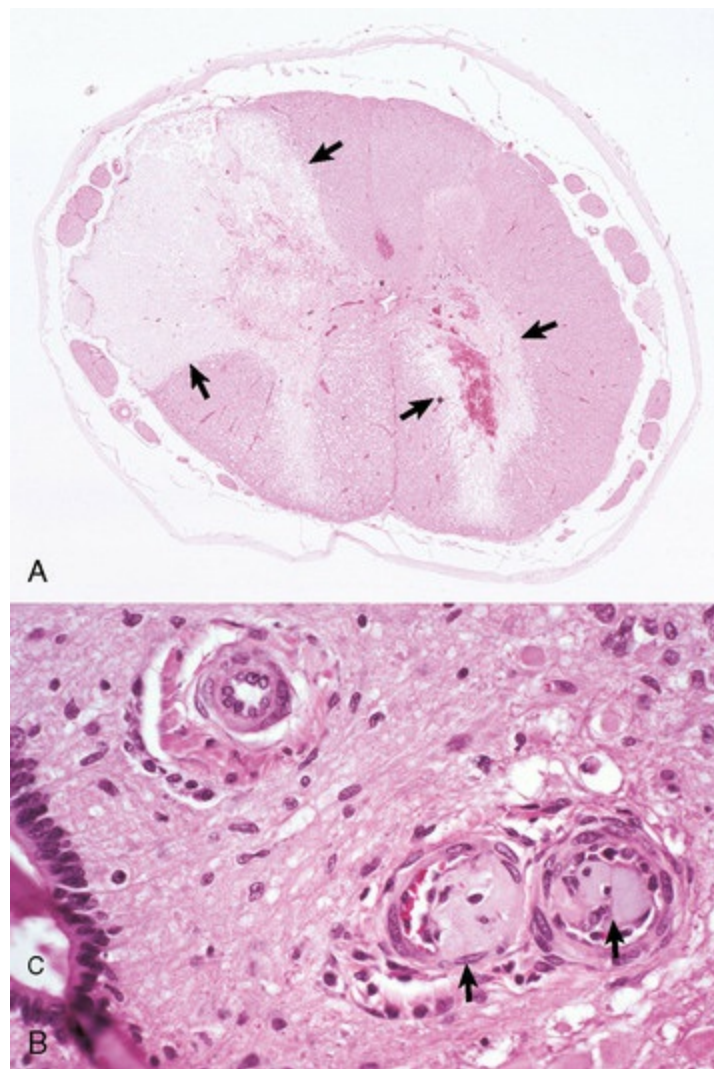



Fig. 14-62 Êmbolo fibrocartilaginoso, medula espinhal, cão.

A, Oclusão vascular e infarto. Os êmbolos fibrocartilaginosos obstruíram a artéria dorsolateral *(alto à esquerda)* e as ramificações da artéria espinhal ventral até o corno cinzento ventral direito e a substância branca adjacente, causando infarto (*setas*). Coloração H&E. **B,** Êmbolos fibrocartilaginosos nas arteríolas *(setas)*. *C,* canal central. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B,** cortesia de Dr. J. Van Vleet, College of Veterinary Medicine, Purdue University.)*

Arterioesclerose não Lipídica

A fibrose arterial ocorre mais frequentemente em animais mais velhos e foi descrita em cães e equinos. No cão, a fibrose da íntima, média ou adventícia ocorre com alguma frequência nos vasos cerebrospinais de todos os tipos e calibres. O espessamento fibroso da adventícia das pequenas artérias meníngeas e do SNC pode ser acompanhado por graus variados de extensão da fibrose para dentro de outras camadas da parede do vaso. Um local preferencial é o plexo coroide. Em equinos velhos, um padrão similar de fibrose ocorre nos vasos e a adventícia pode ser

preferencialmente afetada. Depósitos amiloides nos vasos meníngeos e cerebrais são descritos em cães velhos e outros animais. A mineralização (deposição de cálcio ou sais de ferro) dos vasos sanguíneos cerebrais ocorre nos cérebros de várias espécies, mas é especialmente comum em equinos adultos. Os vasos da cápsula interna, do globo pálido, do núcleo dentado cerebelar e, com menos frequência, do hipocampo são preferencialmente afetados em equinos, bovinos e, menos comumente, cães. Os vasos meníngeos de gatos idosos, equinos e bovinos são outros locais de mineralização vascular. Danos isquêmicos observáveis estão raramente associados a estas lesões vasculares não lipomatosas em quaisquer espécies; por esse motivo, os sinais clínicos não são vistos associados a essa lesão.

Doenças de Acúmulo Lisossomal

As disfunções da degradação dos produtos do metabolismo celular normal (substratos) mediada pelos lisossomos resulta em doenças referidas como *doenças de acúmulo lisossomal* e o substrato acumulado eventualmente resulta em morte das células afetadas. Estes substratos não podem ser degradados por lisossomos, de modo que, acumulados, eventualmente resultam na morte das células afetadas.

A morte celular é o ponto culminante de um processo crônico e progressivo de acúmulo do substrato que interfere com os processos bioquímicos celulares e os sistemas de transporte. Quando os neurônios ou as células mielinizadas morrem, eles liberam seus substratos acumulados para o tecido adjacente. Os macrófagos são recrutados da corrente sanguínea como monócitos, e eles fagocitam os restos celulares e substratos não processados e liberados das células mortas. Os macrófagos, entretanto, possuem o mesmo defeito genético e, assim, também acumulam substrato em seus lisossomos. Embora menos vulneráveis aos efeitos do acúmulo de substratos, os macrófagos eventualmente morrem e seu substrato liberado é fagocitado por macrófagos adicionais recrutados do sangue.

As doenças de acúmulo de lipídios, como a leucodistrofia celular globoide, são apresentadas em mais detalhes mais adiante. Características selecionadas de algumas doenças de acúmulo lisossomal de animais são resumidas na Tabela 14-7.

Tabela 14-7 Classificação das Doenças de Acúmulo Lisossomal que Envolvem o Sistema Nervoso Central de Animais

Doença	Armazenagem de Produtos	Enzima Deficiente	Espécie	Raça
GM_1 gangliosidose	GM_1 gangliosídeo	β-galactosidase	Bovino	Holstein-Friesian
			Canino	Beagle, English Springer Spaniel, Portuguese Water Dog, Huskies do Alaska
			Felino	Siamês, Domestic Shorthair
			Ovino	Suffolk, Coopworth-Romney
GM_2 gangliosidose	GM_2 gangliosídeo	β -Hexosaminidase	Canino	German Shorthair Pointer, Japanese Spaniel
			Felino	Domestic Shorthair, Korat
			Porcino	Yorkshire
Leucodistrofia das células globoides (semelhante à doença de Krabbe)	Galactosilceramida (galactocerebrosida) e galactosilsfingosina (psicosina)	Galactosilceramidase (galactocerebrosida β-galactosidase)	Canino	West Highland Terrier
				Cairn Terrier, Poodle miniatura, Blue Tick Hound, Beagle, Pomeranian
			Felino	Domestic Shorthair, Domestic Longhair
			Ovino	Polled Dorset
α-manosidose	Manose contendo oligossacarídeo	α-manosidase	Bovino	Angus, Murray Gray, Galloway
			Felino	Persian, Domestic Shorthair
β-manosidose	Manose contendo oligossacarídeo	β -manosidase	Caprino	Nubian
			Bovino	Salers
Mucopolissacaridose	Diferentes glicosaminoglicanos	Graves e diferentes deficiências enzimáticas	Canino	Plott Hound (doença de Hurler tipo I), Pinscher miniatura (doença de Maroteaux-Lamy tipo VI)
				Raça? (doença de Sly tipo VII)
			Felino	Domestic Shorthair (doença de Hurler tipo I)
				Raça? (doença de Maroteaux-Lamy tipo VI)
				Domestic shorthair (doença de Sly tipo VII)
			Caprino	Nubian (doença de Sanfilippo tipo III)
Ceroide-lipofuscinose	Subunidade C de disfunção mitocondrial ATPase	Defeito perissomal?	Canino	English Setter, Border Collie, Tibetan Terrier
			Ovino	South Hampshire
			Bovino	Devon
	Espongeolipídeo	Proteína palmitoil tioesterase	Canino	Schnauzer miniatura
	Ativador de proteínas A e D		Ovino	Swedish Landrace
	Desconhecido	Desconhecida	Canino	Chihuahua, Cocker Spaniel, Saluki, cruzas de Terrier, Blue Heeler, Yugoslavian Shepherd, Dalmatian, Australian Cattle Dog, Golden Retriever, Dachshund, Corgi
			Ovino	Rambouillet
			Bovino	Beefmaster
			Felino	Siamês, Domestic Shorthair
Doença de Niemann-Pick tipo C	Gangliosídeo primário em neurônios	Desconhecida	Felino	Raça?
			Canino	Boxer

?, Desconhecido; *ATPase*, adenosina trifosfatase.

Foi inialmente pensado que as doenças de acúmulo lisossomal se desenvolvem exclusivamente por causa das mutações que resultam em uma redução na síntese da enzima lisossomal. Mais recentemente, no entanto, tornou-se claro que existem outros defeitos, tais como os seguintes:

1. Síntese de proteínas cataliticamente inativas que se assemelham às enzimas ativas normais.
2. Defeitos no processamento pós-traducional (glicosilação, fosforilação, adição de ácidos graxos no Golgi) da enzima, o que resulta em seu desvio para locais

(extracelulares) além dos lisossomos.

3. Falta de enzima ativadora (uma enzima que normalmente aumenta a taxa de uma reação enzimática catalisada) ou proteína protetora (facilita a reparação e redobra as proteínas danificadas).
4. Falta de substrato proteico ativador, necessário para ajudar a hidrólise do substrato.
5. Falta de proteína de transporte necessária para eliminação de material digerido dos lisossomos.

A caracterização das doenças lisossomais foi, portanto, ampliada para incluir o envolvimento de toda a proteína que é essencial para a função lisossomal normal.

As doenças mais bem conhecidas são caracterizadas por acúmulo de substrato ou precursores de substratos e, algumas vezes, pela ausência de um produto metabólico fundamental para a função lisossomal normal. Como um princípio geral, a tumefação celular e a vacuolização citoplásmica ocorrem por causa do acúmulo de substratos não processados nos lisossomos; por esse motivo, as diferenças no tamanho e na aparência das células (neurônios *versus* hepatócitos) dependem da disponibilidade dos substratos (carboidratos ou lipídios) no órgão. Muitos lipídios e glicolipídios são raros no sistema nervoso; então, quando existe um defeito lisossomal, as células neurais frequentemente acumulam o substrato.

Exemplos de doenças de acúmulo lisossomal que afetam humanos e animais são as gangliosidoses. Com poucas exceções, estas doenças são herdadas em um padrão recessivo autossômico. Elas também são frequentemente dependentes da quantidade de genes e, analogamente, homozigotos recessivos manifestam a doença enquanto que os heterozigotos são fenotípica e funcionalmente normais, mas a atividade da enzima afetada é reduzida em aproximadamente 50% do normal. A idade de início dos sinais clínicos e a gravidade da doença podem variar entre as diferentes doenças por causa da deficiência da enzima envolvida não ser sempre a mesma. Se o defeito no gene é tal que a enzima mutante não é sintetizada de modo algum, ocorre um início precoce da doença em seu grau mais grave. Ao contrário, se existe alguma síntese residual de enzima deficiente, um início tardio e uma forma intermediária da doença acontecem, já que o catabolismo parcial do substrato acumulado permite um

período de tempo maior antes dos lisossomos tornarem-se tão distendidos com o substrato e causar perda da função celular.

As lesões macroscópicas do SNC variam entre os diferentes tipos de doenças de acúmulo lisossomal. A atrofia do cérebro ocorre com a leucodistrofia globoide nos estágios tardios da doença por causa da perda de mielina. A atrofia do cérebro também pode ser vista com a lipofuscinose ceroide, mas não é evidente em outras doenças de acúmulo lisossomal, embora os cérebros de animais com gangliosidoses possam ter uma consistência firme e elástica. Microscopicamente, os neurônios afetados frequentemente apresentam um citoplasma espumoso, finamente vacuolado ou granular, que é um reflexo do grau no qual o material armazenado é removido durante o processamento histológico (Fig. 14-63). As características específicas do material armazenado podem ser mais bem avaliadas por exame ultraestrutural.

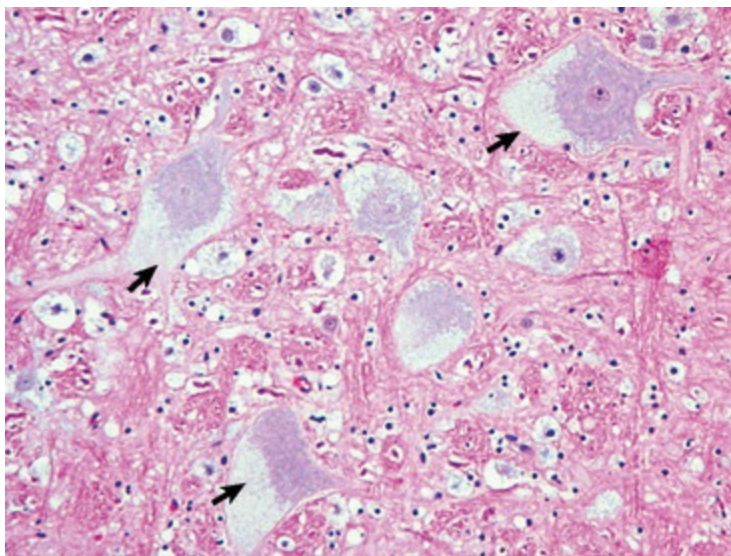



Fig. 14-63 Doença de acúmulo (lisossomal) de glicogênio/carboidratos, tronco encefálico, corpos celulares dos neurônios, gato.

Observe o aumento dos corpos celulares neuronais, o deslocamento do núcleo e o acúmulo de substrato não processado no citoplasma dos corpúsculos celulares neuronais *(setas)* dando uma aparência de citoplasma "espumoso". Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A lipofuscinose ceroide é uma doença de acúmulo lisossomal caracterizada pelo metabolismo anormal dos esfingolipídios (lipopigmentos) que ocorre em gatos, cães, bovinos e ovinos. Essa disfunção lisossomal não foi claramente identificada, mas estudos experimentais demonstraram alterações na atividade da proteína palmitoil

tioesterase e na concentração de protease ácida. A doença se assemelha a outras doenças de acúmulo lisossomal em que pode haver um mecanismo recessivo de herança, mas ela é diferente, já que não há relação entre número de genes e efeito. A atrofia do cérebro ocorre com a lipofuscinose ceroide nos estágios tardios da doença (em ovinos) (Fig. 14-17). A atrofia, que mais frequentemente envolve o córtex cerebral, mas algumas vezes também o cerebelo, pode resultar em 50% de redução no peso cerebral. Os hemisférios cerebrais são aumentados em firmeza e frequentemente apresentam uma cor pálida, enquanto que os giros ficam delgados e os sulcos, largos, uma clara indicação de atrofia cerebrocortical. Microscopicamente, o citoplasma dos neurônios afetados tem um material eosinofílico granular (na coloração H&E) e uma diminuição no número de neurônios. A astrogliose reativa é proeminente e a microgliose também pode ser observada.

Leucodistrofia Celular Globoide

Como discutido anteriormente, o acúmulo lisossomal geralmente se refere a uma alteração celular onde uma quantidade aumentada de substrato, que normalmente está degradado, se acumula dentro dos lisossomos, frequentemente resultando em morte celular. Estas doenças possuem uma base hereditária, ocorrem em animais jovens e são transmitidas em um padrão autossômico recessivo. Características selecionadas de algumas doenças de acúmulo lisossomal de animais são resumidas na Tabela 14-7.

A leucodistrofia celular globoide, uma esfingolipidose, é uma doença de acúmulo lisossomal e apresenta como principal lesão uma desmielinização primária que envolve ilogodendrócitos do SNC e células de Schwann do SNP. A doença, que tem uma herança autossômica recessiva nos cães das raças Cairn e West Highland White Terrier, é geralmente vista em animais mais jovens do que 1 ano de idade. Também foi descrita em Beagles, Poodles miniatura, Basset Hounds, pomerânios, Blue Tick Hounds e em gatos domésticos de pelos curtos e longos.

Mecanicamente, a sequência de eventos proposta para esta doença inclui: 1) mielinização “normal” inicial, que progride até certo estágio; (2) disfunção da

reciclagem normal da mielina por causa de atividade defeituosa da galactosilceramidase; (3) degeneração e necrose das células em mielinização por causa do acúmulo de psicosina; (4) desmielinização primária seguida de degeneração destas células; (5) recrutamento de fagócitos, tanto microglia residente quanto monócitos sanguíneos circulantes; e (6) infiltração de macrófagos que se tornam células globoides após fagocitarem os produtos da mielina dentro do sistema nervoso. As últimas alterações citadas ocorrem em resposta à desmielinização e ao galactocerebrosídeo não metabolizado.

Os oligodendrócitos afetados e as células de Schwann são deficientes em hidrolase lisossomal e galactosilceramida β-galactosidase (GALC), que é responsável pela degradação da galactosilesfingosina (psicosina) e da galactosilceramida (galactocerebrosídeo). A psicosina é altamente tóxica e, como não é degradada, tem sido aventado que ela se acumula ao longo da doença e causa lesão direta aos oligodendrócitos e células de Schwann, possivelmente através de mecanismo apoptótico de morte celular em parte mediado por produção de citocinas induzidas pela psicosina (iNOS).

Na leucodistrofia celular globoide, a composição da mielina não é qualitativamente anormal. A galactosilceramida é altamente concentrada na mielina, mas é quase ausente nos órgãos, exceto nos rins. O pico de síntese e reaproveitamento (*turn-over*) da galactosilceramida coincide com o período de pico de formação e reaproveitamento da mielina durante o 1° ano de vida. A atividade da GALC também aumenta com relação ao pico da galactosilceramida A mielinização continua em uma baixa taxa nos animais mais velhos e, em adultos, a formação de mielina é estável com mínimo reaproveitamento.

Uma deficiência na GALC resulta no acúmulo de galactosilceramida, especialmente durante a fase inicial da maturação e reaproveitamento da mielina, o que resulta na formação das células globoides, que serão discutidas mais adiante. A psicosina também se acumula, levando à rápida degeneração dos oligodendrócitos e das células de Schwann, a extensa mielinólise e à redução na mielinização.

As lesões macroscópicas no SNC são caracterizadas por uma descoloração cinza

da substância branca, especialmente do centro semioval dos hemisférios cerebrais e da substância branca da medula espinhal (Fig. 14-64). A lesão na medula espinhal tende a iniciar na substância branca periférica e se espalhar para o centro. Microscopicamente, tais áreas apresentam perda pronunciada de mielina (Fig. 14-65, *A*) e células globoides proeminentes que contêm galactocerebrosídeo, o que pode ser demonstrado pela coloração pelo método do ácido periódico de Schiff (Fig. 14-65, *B*). Os nervos periféricos também são afetados e as lesões são classificadas como desmielinizição primária e degeneração axonal secundária. Os pequenos ramos sensoriais dos nervos periféricos são locais úteis para se coletar biópsias para a realização de diagnósticos (Fig. 14-112).

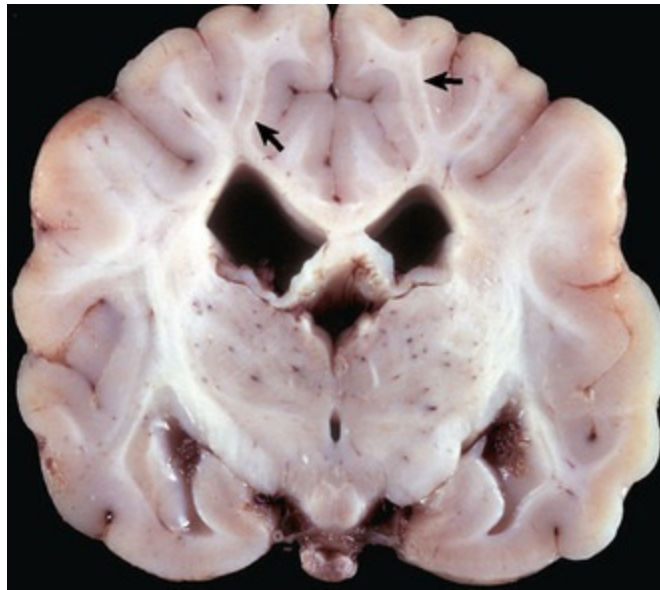



Fig. 14-64 Doença de acúmulo de lipídios, leucodistrofia celular globoide, cérebro, seção transversal ao nível do corpo laminar, cão.

A substância branca, especialmente a dos giros, tem uma aparência não totalmente branca *(setas)*. Os macrófagos (células globoides) derivados dos monócitos sanguíneos (também enzimaticamente deficientes em β-galactocerebrosidase) se acumulam na substância branca para fagocitar o galactocerebrosídeo e os restos oligodendrogliais secundários aos efeitos tóxicos da galactosilesfingosina (psicosina) nos oligodendrócitos (e nas células de Schwann do sistema nervoso periférico). Existe, também, hidrocefalia bilateral dos ventrículos laterais, presumivelmente hidrocefalia *ex vacuo*, como resultado da perda das bainhas de mielina em torno dos axônios.

(Cortesia de Dr. H.B. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A

B

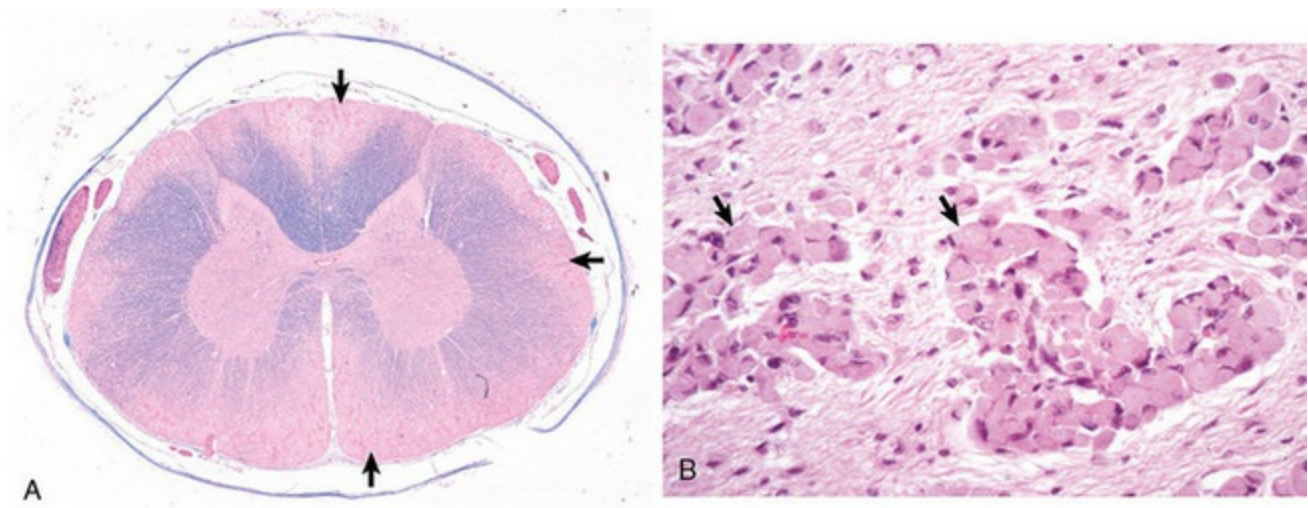



Fig. 14-65 Leucodistrofia celular globoide, cão.

A, Medula espinhal. Essa seção da medula espinhal foi corada com Luxol fast blue, uma reação histoquímica que cora a mielina de azul. Note a perda de mielina da periferia da medula, onde os axônios estão fortemente mielinizados *(setas)*, a primeira área a ser afetada. O Luxol fast blue cora com um contracorante rápido nuclear. **B,** Cérebro. As células globoides deficientes em β-galactocerebrosidase *(setas)* geralmente estão localizadas no espaço perivascular, e aumentam em tamanho e número porque elas são incapazes de degradar o galactocerebrosídeo a um substrato menos complexo. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Clinicamente, os animais afetados são atáxicos e têm fraqueza de membros e tremores, que progridem para paralisia e atrofia muscular. Disfunção da visão ou cegueira também podem ocorrer.

Processos das Doenças que Afetam a Formação e a Manutenção da Mielina

Hipomielinização e Desmielinização

As desordens na formação da mielina são a hipomielinogenese (hipomielinização) e a desmielinização. A hipomielinogenese é um processo onde existe baixo desenvolvimento da mielina. A desmielinização se refere à formação de mielina bioquimicamente defeituosa. A hipomielinogenese e a desmielinização ocorrem mais frequentemente no período pós-natal inicial, e têm características clínicas e patológicas similares. Existem, no entanto, algumas diferenças nas lesões e nos mecanismos pelos quais elas se desenvolvem. Algumas dessas doenças em animais domésticos são resumidas na Tabela 14-8.

Tabela 14-8 Hipomielinogênese e Desmielinização em Animais

Espécie	Raça	Designação da Doença	Causa Genética	Causa Infecciosa	Causa Metabólica
Bovino	Todas as raças	Diarreia viral bovina (desmielinização)		Diarreia viral bovina (pestivírus)	
	Charolais	Ataxia progressiva	Suspeitada		
Ovino	Todas as raças	Doença de borda (desmielinização hipomielinogênese)		Vírus da doença de borda (pestivírus)	
Porcino	Landrace	Tremor congênito (agenesia de mielina)	Recessiva ligada ao sexo		
	Saddleback	Tremor congênito	Autossômica recessiva		
	Chester-White	Mioclonias congênitas	Autossômica recessiva	Suspeitada	
	Todas as raças	Tremor congênito (desmielinogênese e hipoplasia cerebelar)		Peste suína clássica (pestivírus)	
	Todas as raças	Tremor congênito (desmielinogênese)		Vírus desconhecido suspeitado	
	Todas as raças	Ataxia e tremor congênitos (hipomielinogênese e hipoplasia cerebelar)			Triclorfom (acaricida)
Canino	Dálmata	Hipomielinogênese			
	Chow Chow	Desmielinização	Suspeitada		
	Springer Spaniel	*Shaking* (hipomielinização)	Recessiva ligada ao sexo		
	Samoyed	Tremor (hipomielinização)	Suspeitada		
	Lurcher	Síndrome de tremor (hipomielinização)			
	Weimaraner	Hipomielinização	Suspeitada		

Hipomielinogênese

Doenças causadas por vírus

O vírus clássico da peste suína (cólera suína), um pestivírus, pode ser teratogênico no feto suíno. Os defeitos neurais mais bem conhecidos resultantes de infecção fetal são a hipomielinogênese e a hipoplasia cerebelar, embora outras lesões do SNC, como a microencefalia e o tecido não neural, tenham sido descritas. O mecanismo de desenvolvimento da lesão não foi definitivamente determinado, mas uma infecção persistente que resulta em inibição da divisão celular e funcionamento de determinados tecidos foi aventada.

A infecção pelo vírus da doença de borda (*border disease* — também uma infecção pestiviral) é capaz de induzir problemas no desenvolvimento do SNC e em tecidos não neurais (esqueleto) de filhotes ovinos e caprinos após uma infecção natural da mãe durante a gravidez. Uma das lesões características no SNC é a hipomielinogênese, que afeta preliminarmente a substância branca do cérebro e do cerebelo. Macroscopicamente, pode ser difícil de se distinguir entre as substâncias branca e cinzenta nas secções transversas do cérebro e cerebelo. O cérebro e a medula espinhal de cordeiros afetados podem ser menores quando comparados com

cordeiros não afetados. O SNP não é afetado. A hipomielinogênese pode estar relacionada com uma diminuição de glicoproteína associada à mielina induzida por vírus, da proteína básica da mielina e da atividade da nucleotídeo fosfodiesterase nos oligodendrócitos. Outras lesões detectadas em cordeiros são inflamação inicial, porencefalia-hidranencefalia, malformações cerebelares com hipoplasia, microencefalia e redução no diâmetro da medula espinhal.

Leucodistrofia Celular Globoide

Consulte a seção Doenças de Acúmulo Lisossomal.

Degeneração Espongiosa (Estado Espongioso)

A degeneração espongiosa é um grupo de doenças de animais jovens caracterizada por uma lesão espongiosa (referida aqui como *status spongiosus)* que ocorre primariamente na substância branca do SNC, mas que também se estende para dentro da substância cinzenta. O estado espongioso é um termo um tanto não específico e pode desenvolver-se por diferentes mecanismos. Ele inclui uma variedade de lesões, como separação das lamelas que formam as bainhas de mielina (característica das doenças discutidas aqui), acúmulo de fluido extracelular (edema cerebral extracelular), tumefação dos processos celulares (astrocíticos, neuronais) e degeneração walleriana em um estágio mais tardio, quando a mielina necrótica e os axônios foram fagocitados e os espaços uma vez ocupados por estas estruturas estão vazios.

As lesões cerebrais macroscópicas descritas para a degeneração espongiosa variam desde nenhuma lesão macroscópica até tumefação, edema e palidez da substância branca, e dilatação dos ventrículos. Microscopicamente, a lesão é caracterizada por tamanhos variados de espaços vazios dentro da substância branca. Ultraestruturalmente, com a degeneração espongiosa e algumas outras doenças caracterizadas pelo estado espongioso, existe divisões ou separações da bainha de mielina nas linhas intraperíodo com a formação de grandes lacunas intramielínicas. Em alguns casos, a formação de mielina é deficiente.

Algumas espécies e raças afetadas com a degeneração espongiosa são os cães (Labrador Retriever, Saluki, Silky Terrier, Samoieda), os gatos (Egyptian Mau) e os bovinos (Jersey, Shorthorn, Angus de chifre curto, Hereford). Um mecanismo de transmissão autossômico recessivo foi proposto para algumas formas dessa doença. Uma rara forma de degeneração espongiosa também ocorre em um grupo de doenças metabólicas hereditárias chamadas de *aminoacidopatias*.

Uma afecção que não deve ser confundida com a degeneração espongiosa é a que é chamada *alteração espongiforme*. A alteração espongiforme é caracterizada por pequenos vacúolos claros de vários tamanhos que se formam no citoplasma dos corpúsculos celulares dos neurônios e dendritos proximais em doenças como as EETs e a encefalite raivosa, e em processos de astrócitos que estão espacialmente relacionados aos neurônios afetados.

Desmielinização

A desmielinização, que significa degeneração e perda de mielina já formada, pode ser dividida nos tipos primário e secundário. A *desmielinização primária* se refere a uma doença na qual a bainha de mielina é seletivamente afetada, com o axônio permanecendo essencialmente intacto. A *desmielinização secundária*, uma designação criticada por alguns, se refere à degeneração "secundária" da mielina após a lesão "primária" e à perda do axônio, como visto na degeneração walleriana, e não é uma lesão seletiva da bainha de mielina.

A lesão dos oligodendrócitos que resulta em fragmentação da bainha de mielina ou lesão direta à bainha de mielina causa a liberação de lipídios e outros componentes de mielina para o espaço extracelular. Estes materiais rapidamente ativam as células microgliais e atraem os monócitos sanguíneos, que fagocitam os restos de mielina.

Causas Metabólicas

Síndrome da desmielinização osmótica

Em humanos, a síndrome da desmielinização osmótica é denominada *central* ou

mielinólise extrapontina. A desordem foi primeiramente descrita em 1959 e a maioria dos casos foi de alcoólicos malnutridos. Desde então, a desordem foi observada em uma variedade de casos clínicos. O principal fator de risco é a hiponatremia crônica tratada em hospitais pela administração intravenosa de solução de salina. A doença foi experimentalmente reproduzida em cães e roedores de laboratório pela indução da hiponatremia, permitindo-se um período de estabilização (3 a 4 dias é o suficiente), e então, administrando-se fluidos salinos

Dois casos de síndrome da desmielinização osmótica foram descritos na literatura veterinária, e um dos autores observou um outro caso. Em todos os três, houve um diagnóstico clínico de doença de Addison. O tratamento consistiu em administração intravenosa de fluidos contendo solução normal de salina para corrigir a hiponatremia típica do hipoadrenocorticismo. A taxa descrita de correção foi de 22 mmol/L em 24 horas e 16,4 mmol/L também em 24 horas. No caso do autor, o sódio do soro aumentou em 42 mmol/L em 4 dias. Todas estas taxas de correção excederam o limite estabelecido para humanos e são compatíveis com os casos humanos da síndrome.

Imagina-se que a patogênese da síndrome da desmielinização osmótica seja oposta àquela que ocorre na intoxicação por sal (p. ex., inversão de quadro de hiponatremia para hipernatremia após administração de salina). As lesões ocorrem em áreas do cérebro onde existe o encontro das substâncias branca e cinzenta. Uma rápida correção (em 24 a 48 horas) da hiponatremia crônica a partir de um equilíbrio estabelecido excede as respostas adaptativas do cérebro, resultando em destruição da mielina. O mecanismo exato da desmielinização não está claro. Supõe-se que o desbalanceamento osmótico e a troca (*turn-over*) de água induza estresse osmótico no SNC, que resulta em destruição da mielina.

Em contraste com humanos, as lesões macroscópicas em cães não são aparentes ou são sutis. Um amolecimento leve e descoloração foram observados nas regiões afetadas do cérebro. Microscopicamente, as lesões podem estar limitadas à formação reticular no nível da ponte ou podem ser extensas, afetando folhas cerebelares, mesencéfalo, tálamo, núcleo basal, e interface da corona radiata e substância

cinzenta cerebrocortical. Nas áreas afetadas, a substância branca é pálida na coloração de rotina H&E e é fortemente infiltrada com macrófagos espumosos. Colorações especiais (Luxol fast blue para mielina) confirmam a destruição significativa da mielina e o acúmulo dos restos de mielina nos macrófagos. Como é típico das lesões gravemente desmielinizadas, os axônios mantêm-se bem preservados.

Doenças Circulatórias e Físicas

A compressão física do tecido do SNC que resulta de várias causas, usualmente crônicas por natureza, podem, também, induzir desmielinização. Alguns mecanismos possíveis incluem a compressão das bainhas de mielina e oligodendrócitos, interferência com a circulação resultando em isquemia do SNC e doença resultando em acúmulo de fluido extracelular.

É bem conhecido que os edemas vasogênico e hidrostático causados por inflamação, neoplasias, trauma e hidrocefalia obstrutiva podem causar degeneração das bainhas de mielina. Os mecanismos para essa lesão são múltiplos e incluem criação de um ambiente hipóxico-anóxico, degeneração dos oligodendrócitos e alteração na estabilidade da bainha de mielina, permitindo a entrada de enzimas proteolíticas lesivas do ambiente vizinho.

Doenças Causadas por Micro-organismos

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Consulte o Apêndice Web 14-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Doenças Imunomediadas

Em medicina veterinária, a desmielinização imunomediada de ocorrência natural em animais domésticos é rara, com exceção feita à poliradiculoneurite canina (paralisia do guaxinim). Ela é somente suspeitada, em vez de comprovada. Estas doenças são mais conhecidas em humanos como sequelas de eventos pós-infecciosos e pós-

vacinais. Elas resultam em desmielinização primária do SNC. As doenças autoimunes do SNC são, de forma mecânica, uma hipersensibilidade tipo II (mediada por anticorpo) ou uma hipersensibilidade tipo IV (mediada por células), e as citocinas derivadas dos linfócitos T e dos macrófagos contribuem nessa função.

A lesão autoimune aos oligodendrócitos no SNC fruto de respostas imunes celular e/ou humoral pode resultar de um dos quatro mecanismos aventados a seguir:

1. Mimetismo molecular: o CNS tem antígenos que são semelhantes ou idênticos aos expressos por certos patógenos (vírus ou bactéria). As respostas inflamatórias e imunológicas normais a estes patógenos resultam na expressão de anticorpos que reagem cruzadamente com “antígenos” normalmente expressos pelas células do SNC.
2. Anulação da tolerância imunológica: o SNC é um órgão “privilegiado imunologicamente” (como o olho). Portanto, o sistema imune não reconhece os antígenos do SNC e, se eles são expostos ao sistema imune após inflamação ou trauma, uma resposta autoimune pode ocorrer. A lesão física ou de outra natureza aos vasos sanguíneos dentro do SNC pode causar a liberação de “antígenos sequestrados” para a corrente sanguínea, levando a uma resposta autoimune.
3. Fatores genéticos: as funções do sistema imune que são finamente reguladas geneticamente podem estar sob o controle de genes anormais herdados ou genes normais alterados que regulam respostas imunes aos antígenos do SNC, aumentando, então, a suscetibilidade às doenças autoimunes.
4. Fatores de estresse: o estresse do meio ambiente mediado através do SNC pode deprimir as ações do sistema imune, levando à formação de autoanticorpos.

O mecanismo de lesão da mielina na desmielinização imunomediada não está claramente compreendido. Acredita-se que os passos iniciais são a exposição dos antígenos das proteínas básicas da mielina da linha mais densa de mielina lamelar após a lesão. As proteínas da mielina são substratos para a calpaína, uma proteinase neutra ativada por cálcio. A calpaína tem sido associada a várias doenças autoimunes e desempenha um papel importante na desmielinização do SNC. Os antígenos expostos são, então, reconhecidos pelo sistema imune, e estudos experimentais sugerem que as lesões resultam de uma interação complexa entre as células

inflamatórias, seus mediadores e as lamelas das células mielinizantes. Os linfócitos T, alguns linfócitos B, os macrófagos ativados (monócitos recrutados) e as células da microglia, as moléculas de adesão, as citocinas, e as quimiocinas e seus receptores têm sido demonstrados nas lesões. Essa interação resulta em desmielinização primária.

As lesões macroscópicas geralmente não estão presentes, mas podem incluir uma descoloração cinza a amarelada da substância branca. Microscopicamente, as lesões são mais bem observadas na substância branca e são caracterizadas por vacuolização da mielina e a presença de linfócitos, macrófagos e células do plasma. Também surgem bainhas de mielina degeneradas por uma lesão causada por (1) mediadores inflamatórios e (2) ação direta dos macrófagos nas lamelas. As lamelas da mielina se separam como resultado do edema intramielínico, se fragmentam e são fagocitadas pelos macrófagos.

O modelo bem conhecido de desmielinização imunomediada é o modelo experimental referido como *encefalomielite alérgica experimental* (EAE). A EAE é produzida pela indução de hipersensibilidade à mielina ou, mais especificamente, à proteína básica da mielina. Se animais de laboratório apropriados são inoculados com substância branca ou com a proteína básica da mielina (suspensas em adjuvante completo de Freund), eles desenvolvem paralisia após 2 a 4 semanas. As lesões são caracterizadas por desmielinização perivascular (perivenular) acompanhada por acúmulo de linfócitos e macrófagos.

Um processo similar, referido como *encefalomielite pós-vacinal,* ocorria ocasionalmente em humanos quando a vacina da raiva humana continha tecido do SNC. A incidência diminuiu após 1957, quando a vacina da raiva de embrião de pato entrou em uso. Em alguns casos com sinais clínicos moderados, a recuperação foi completa e os axônios foram remielinizados após a desmielinização imunomediada.

Uma terceira situação onde esse tipo de desmielinização ocorre são os casos de infecção com certos vírus em humanos (vírus da rubéola) e animais (p. ex., vírus da influenza). Estas doenças, que são raras e designadas como encefalomielite pós-infecciosa, também são caracterizadas pelo desenvolvimento de lesões no SNC

comparáveis com aquelas da EAE.

Lesão Traumática

A lesão traumática do SNC é causada por agressões físicas, como compressão, distensão e/ou laceração dos axônios/neurônios. Quando o cérebro e a medula espinhal impactam com as cristas óssea que envolvem a abóbada craniana e a parede óssea do canal vertebral, respectivamente, ou quando forças axiais, rotacionais e angulares (Fig. 14-66) são aplicadas aos neurônios e axônios durante um trauma, a força do impacto e a aceleração repentina dos neurônios e axônios, ambos dentro do SNC e nos nervos cranial e espinhal adjacentes, podem causar compressão, torção, estiramento e rompimento. De forma semelhante, os mesmos tipos de forças podem lesar os vasos sanguíneos no SNC e as leptomeninges, e causar pequenas hemorragias ou hematomas dentro do parênquima do cérebro e nas leptomeninges (espaço subaracnoide) (Fig. 14-67).

A lesão cerebral difusa (frequentemente presente na concussão) é causada pelas forças de aceleração/desaceleração aplicadas a muitas áreas do SNC, em vez de uma localização específica. A lesão cerebral difusa envolve processos neuronais, corpos celulares, mecanismos transmissores, e células da macroglia e vasos sanguíneos. A lesão mais grave aos axônios parece ser a que ocorre na junção substância cinzenta-substância branca. Uma variante da lesão cerebral difusa é a lesão axonal difusa, onde os axônios de grandes fibras nervosas mielinizadas são lesados pelas forças de cisalhamento. Nas lesões cerebral e axonal difusas, a deformação mecânica resulta em rompimento físico das membranas celulares e do citoesqueleto, e permeabilidade aumentada da membrana, resultando em um fluxo iônico maior para dentro e para fora da célula. Tais alterações podem levar à liberação excessiva de glutamato, excitotoxicidade e morte celular, formação de radicais livres, apoptose, e respostas inflamatórias retardadas. O resultado final pode ser a degeneração walleriana

Em geral, o trauma ao SNC em animais ocorre menos frequentemente do que em humanos. Os animais não são expostos tão frequentemente a situações potencialmente causadoras de trauma quanto o são os humanos, e existem diferenças

anatômicas (consulte mais adiante), tais como a postura quadrúpede, que aumenta a estabilidade e ajuda a proteger o cérebro dos animais.

Entre os animais, o trauma ao cérebro é provavelmente mais frequentemente causado em cães como resultado de lesão induzida por automóvel e em gatos de quedas de alturas significativas (prédios de apartamentos altos, varandas e telhados). Mesmo depois de cair de consideráveis alturas, os gatos frequentemente apresentam marcadamente menor lesão ao SNC. Outros exemplos incluem fratura da medula espinhal ou crânio de equinos que saltam e de animais rebeldes, como equinos e ruminantes, durante excitação e contenção.

A predisposição ao edema cerebral também é influenciada por diferenças anatômicas. A porcentagem de massa cerebral com relação ao tamanho do crânio é muito menor em animais domésticos do que em primatas, e nas espécies bovinas e suínas a cavidade craniana é adicionalmente protegida dorsalmente por seios frontais proeminentes. O trauma do nascimento, que pode ser importante em humanos, é essencialmente insignificante em animais porque nestes últimos as espáduas, e particularmente a pélvis em vez da cabeça, são provavelmente comprimidas no canal do nascimento. Exceção a essa generalização é o desenvolvimento braquicefálico de cães. Vários fatores também influenciam a suscetibilidade da medula espinhal a trauma. A quantidade de espaço entre a medula espinhal e a parede do canal vertebral é muito importante na determinação do grau de lesão após edema ou compressão com herniação de disco. Esse espaço é maior na área cervical do cão do que no nível toracolombar. Então, a herniação de disco nessa última área é mais provável de resultar em lesão grave da medula espinhal.

Fatores funcionais também têm um papel importante na lesão do cérebro. O cérebro de uma cabeça livremente móvel é mais suscetível à lesão do que um de uma cabeça que seja fixa no lugar. A suscetibilidade aumentada do primeiro é atribuída à habilidade do crânio (osso) e seu conteúdo (o cérebro) de se impactarem um contra o outro após um trauma não penetrante. Essa interação ocorre porque o cérebro não preenche completamente a cavidade craniana, mas mantém uma distância muito pequena (ou espaço) entre o cérebro e o osso.

O tipo e a localização da lesão (contusão e/ou hemorragia) irão depender da localização do ponto de contato e da direção do golpe em relação à cabeça. Se o golpe é diretamente na parte de trás ou da frente da cabeça, esta irá mover-se direto para a frente ou para trás, respectivamente (Fig. 14-66, força axial). Se o golpe é horizontal ao topo da cabeça ou horizontal à porção rostral, a cabeça rotacionará no eixo atlanto-occiptal (angular e rotacionalmente, respectivamente). No caso de um golpe axial à parte de trás da cabeça (um animal caindo sobre a parte de trás da cabeça), a cabeça e então a abóbada craniana irão acelerar mais rápido do que o cérebro, que irá "distanciar-se (*lag*)", e o aspecto caudal da abóbada pode mover-se para frente e entrar em contato com o aspecto caudal dos hemisférios cerebrais, geralmente o córtex occiptal. No caso de um animal cair para trás, a cabeça irá acelerar abruptamente e tal aceleração irá deslocar caudalmente o cérebro, onde ele pode bater na parte de dentro do cérebro caudal na abóbada craniana. Um golpe vertical lançado diretamente para baixo dentro da superfície dorsal da cabeça irá causar o mesmo tipo de resultado no aspecto dorsal dos hemisférios cerebrais, como o golpe na parte de trás da cabeça. É mais comum, nos mesmos golpes descritos previamente, observar-se hemorragia, geralmente subaracnoide, no lado oposto do ponto de impacto com o cérebro. Por exemplo, um golpe vertical no topo da cabeça causa hemorragia na superfície ventral da medula e hemisférios cerebrais. Então, após um impacto na cabeça estacionária livremente móvel, o osso da abóbada craniana irá se mover no cérebro estacionário e lesá-lo (lesão por golpe); e no lado oposto, os nervos e vasos sanguíneos irão ser distendidos, possivelmente resultando em dano nos nervos e hemorragia (lesão por contragolpe). Além disso, a massa e a velocidade do objeto acometido são importantes. O trauma após impacto de um objeto contundente relativamente grande pode criar um notável movimento da cabeça e uma grande lesão por impacto; enquanto que um objeto pequeno, tal como um projétil se movendo em uma alta velocidade, pode causar menos movimento na cabeça e menor, mas profunda, área de dano tecidual direto. Em resumo, o conceito básico é a transferência da energia cinética pelo objeto atingindo a cabeça. Um objeto grande contundente irá acelerar a cabeça sem a deformar; um objeto menor,

tal como um projétil, irá penetrá-la.

Impacto Repercussão
Rotação angular
Rotação vertical
Rotação lateral
Deslocamento caudal
A

Artéria meningeal
D
B
A
C
E
F
B

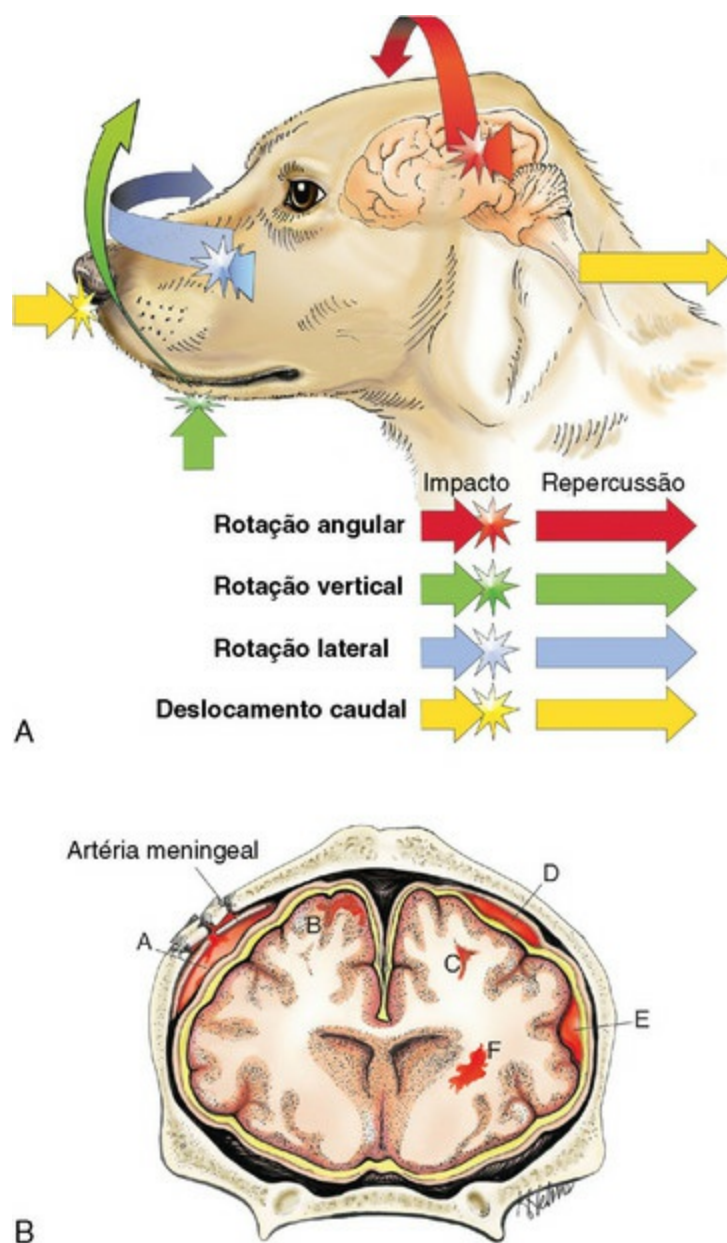



Fig. 14-66 Lesões traumáticas do SNC e hemorragia.

A, Uma energia axial, rotacional e angular aplicada ao cérebro durante o trauma determina a gravidade das forças de lesão, tensão e compressão que causam lesões neuronal e vascular. **B,** Localização da hemorragia, cão, cérebro. *(A)* Hemorragia epidural com laceração da artéria meningeal; *(B)* hemorragia cortical; *(C)* hemorragia na substância branca subcortical; *(D)* hemorragia subdural secundária à laceração da veia em ponte; *(E)* hemorragia subaracnoide; *(F)* hemorragia intracerebral profunda.

*(**A** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. Com base na ilustração de Leech RW, Shuman RM: Neuropathology: a summary for students, Philadelphia, 1982, Harper & Row.)*

Os fatores envolvidos na proteção do cérebro são a rigidez do crânio

(dependendo da idade); a forma redonda do dorso da abóbada; a estrutura dos ossos cranianos parietal, occipital e temporal (duas camadas de osso compacto separadas por osso esponjoso chamado díploe); as suturas cranianas; os seios; as cristas no pavimento da cavidade craniana; as meninges; e o FCE. A medula espinhal é fechada e protegida pela coluna vertebral, que é revestida por tecido adiposo macio e músculos. Outras estruturas que ajudam a proteger a medula espinhal pela absorção do choque são os discos intervertebrais e os ossos porosos das vértebras. Os ligamentos vertebrais mantêm o alinhamento da coluna vertebral; os ligamentos denticulados dão suporte à medula espinhal no meio do canal vertebral; e as meninges, e particularmente o FCE, amortecem os traumas.

Clinicamente, os animais com trauma no SNC apresentam sinais relacionados com a área lesada, cérebro ou medula espinhal. Com o trauma no cérebro, os sinais podem variar enormemente: vão de falta de consciência com duração de poucos segundos, seguida por completa recuperação e retorno à atividade normal, até depressão, comportamentos anormais, como desorientação e irritabilidade, semiconsciência com perda de responsividade somente a estímulos nóxicos, e falta de consciência sem qualquer resposta a nenhum estímulo. Com trauma na medula espinhal, os sinais variam dependendo da gravidade da lesão e do seu início. O rompimento da medula ou discos rompidos pode resultar em paralisia. Paresia e a ataxia resultam da lesão menos grave.

Concussão

A concussão é frequentemente considerada como a designação clínica da perda temporária de consciência com recuperação após lesão da cabeça. Como em humanos, a cabeça móvel é muito mais suscetível ao trauma do que a fixa e sustentada. A aplicação de um trauma concussivo a uma cabeça móvel de um animal resulta em uma disfunção cerebral reversível que dura apenas alguns segundos ou, no máximo, poucos minutos, e é geralmente reversível. Golpes mais fortes causam lesão mais grave e mesmo a morte.

As lesões concussivas do tipo difusa também ocorrem em animais, mas existem

algumas diferenças entre os animais e os humanos. Por exemplo, é difícil de produzir uma concussão grave em animais porque a margem entre a força de um golpe atordoante e uma causando uma lesão fatal é muito pequena. Quanto menor for o cérebro, menos vulnerável ele é às forças rotacionais e maiores são as forças necessárias para causar concussão. É digno de nota, entretanto, que a concussão, particularmente quando existe rápida recuperação da falta de consciência, pode ocorrer mais frequentemente que o observado em animais porque os sinais clínicos podem não ser reconhecidos.

A lesão cerebral difusa não causa, em geral, lesões macroscópicas. As lesões microscópicas detectadas em animais incluem a lesão axonal difusa, caracterizada por degeneração axonal e que pode ser seguida por degeneração walleriana. Os danos aos neurônios variam de cromatólise central à morte e perda neuronal. As mais graves formas da lesão cerebral difusa também podem apresentar tumefação cerebral aguda e generalizada causada por vasodilatação não regulada, que pode ser seguida, após algum tempo, por edema cerebral.

A *concussão espinhal* é o termo aplicado à perda de função imediata e temporária que, algumas vezes, se segue ao golpe contundente e direto à coluna espinhal. A perda de função geralmente afeta os longos tratos/feixes de fibras nervosas (funículos), mas normalmente não existe alteração externa demonstrável na vértebra e na medula espinhal. Assim como a concussão cerebral, frequentemente existe somente um déficit temporário funcional da medula após a lesão; mas, se o trauma é mais grave, uma deficiência neurológica permanente pode ocorrer

Contusão

Contusão significa equimose, que é geralmente associada à ruptura dos vasos sanguíneos. No cérebro, essa lesão resulta em danos macroscopicamente detectáveis, como hemorragia, e pode, assim como a concussão, resultar em falta de consciência e morte. Os fatores que causam a concussão e a contusão podem ocorrer juntos no mesmo animal. As lesões podem ser superficiais (giros cerebrais) ou mais centrais (tronco encefálico), e podem existir fraturas simultâneas no cérebro.

Embora a hemorragia seja a lesão mais comum, a contusão do cérebro também pode resultar em dilaceramento do tecido do SNC. Tal dilaceramento resulta em necrose tecidual e perda neuronal. Duas designações são usadas para identificar a localização da lesão contusiva. Uma contusão causada por golpe se dá no local de impacto; e uma contusão causada por contragolpe, no lado oposto do cérebro. Quando as duas lesões ocorrem juntas (golpe-contragolpe ou contragolpe-golpe), o primeiro termo indica o local da lesão mais grave. O Quadro 14-10 resume a patogênese da contusão em golpe-contragolpe.

Quadro 14-10 Patogênese da Contusão por Golpe-Contragolpe

Condições envolvidas na contusão por golpe-contragolpe

1. Cabeça livremente móvel
2. Cabeça acelerou rapidamente (por ter sido atingida por um objeto grande, tais como um automóvel) ou desacelerou rapidamente (pancadas na cabeça após cair de uma posição em pé).
3. Porque o cérebro não preenche totalmente a calota craniana, pode ficar por trás do movimento do crânio quando a cabeça está acelerando ou desacelerando rapidamente.
4. Como resultado, o interior da calota craniana pode atingir o cérebro parado no ponto de impacto (lesão por golpe), a lesão pode ocorrer no lado oposto (contragolpe), pode haver alongamento e rasgo dos vasos locais, ou o cérebro pode ter sido atingido por dentro da calota craniana do lado oposto quando há uma redução na quantidade de fluido cerebrospinal-tampão.

Muitos investigadores se esforçaram para determinar os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de lesões contusivas, e as cinéticas são complicadas e ainda não completamente resolvidas. Os fatores que têm sido considerados significativos são a habilidade da cabeça em mover-se livremente, a ocorrência de movimento rotacional do cérebro pela superfície áspera do lado de dentro da abóbada craniana, e o desenvolvimento dentro da cavidade craniana de pressões positivas e negativas como também de forças gravitacionais. Os resultados básicos dos diferentes tipos de golpes nas cabeças de animais foram descritos previamente, e é interessante compará-los com lesões em humanos. Vários princípios neuropatológicos têm sido geralmente aceitos sobre o trauma cranioencefálico em humanos, como segue:

1. Uma pancada na cabeça estacionária (mas livremente móvel) produz uma contusão por golpe cerebrocortical abaixo do ponto de impacto cranial; mas, com raras exceções, não causa contusão por contragolpe cerebrocortical oposta ao ponto do impacto cranial. Esse resultado nem sempre é verdadeiro em animais, nos quais um golpe no dorso da cabeça com um objeto achatado, tal como uma pá, causa significativa hemorragia subaracnoide na superfície ventral (contragolpe).
2. Um impacto de uma cabeça em movimento (em movimento antes do impacto, como uma queda de uma posição vertical) contra uma superfície firme e inflexível causa uma contusão por contragolpe cerebrocortical oposta ao ponto da colisão cranial (frequentemente nos polos, e na superfície inferior dos lobos frontais e temporais); mas, com raras exceções, não existe contusão abaixo do ponto do impacto. Em contraste, equinos que caem para trás, rolam em seu dorso e quebram o occipício frequentemente têm hemorragia subaracnoide nos polos occipitais dos hemisférios cerebrais.
3. Quedas de grandes alturas e fratura da cabeça entre uma grande força externa e uma superfície inflexível não estão geralmente associadas à ocorrência de lesões por contragolpe.

Dawson e colaboradores propuseram um mecanismo para ambas as lesões por contragolpe e golpe de cérebros humanos que também abordava as deficiências específicas dos mecanismos que haviam sido sugeridos por outros. Um exemplo que explica o mecanismo dos casos de lesão por contragolpe é quando uma pessoa cai para trás de uma posição ereta por causa da perda de equilíbrio; o torque gravitacional agindo no corpo causa a soma da aceleração descendente da cabeça com a aceleração causada pela gravidade. Sob tais circunstâncias, o cérebro se distancia na direção da superfície anterior do crânio antes do impacto (causando deslocamento da camada de FCE protetora entre o cérebro e o crânio) e permite que um estresse compressivo se desenvolva nesse local, embora o impacto ocorra no lado oposto da cabeça. Porque a dissipação do FCE no lado anterior (contragolpe) permite que o estresse compressivo seja focal no seu local de contragolpe e porque um estresse de cisalhamento é gerado, as lesões ocorrem. Além disso, um movimento de deslizamento rotacional relativo entre o cérebro e o crânio é produzido quando o impacto repentinamente paralisa o movimento e a rotação do crânio, criando, então,

um estresse de cisalhamento aditivo porque a lubrificação de fluido necessária para facilitar o deslizamento do cérebro por sobre a superfície cranial é reduzida. A concentração desse estresse de cisalhamento rotacional é provável de ocorrer embaixo dos lobos frontais e temporais por causa da superfície rugosa do crânio que existe nessa localização. Em contraste à lesão por contragolpe, as contusões por golpe ocorrem com menos frequência nesse tipo de queda. Em tais situações, o cérebro se distancia do local de impacto, o que resulta em espessamento da camada de FCE protetora entre o cérebro e o crânio imediatamente abaixo do ponto de impacto, o que ajuda a explicar a ausência de lesão por golpe em primatas e humanos no movimento típico de trauma de cabeça.

A lesão por golpe em humanos pode ocorrer quando uma cabeça estacionária, mas livremente móvel, é impactada. Nesse tipo de trauma, não existe nem distanciamento do cérebro nem distribuição desproporcional de FCE antes do impacto, que é responsável pela ausência típica de contusões por contragolpe. Com relação à queda de grandes alturas, a dinâmica envolvendo a rotação do corpo sobre um ponto fixo de contato de solo associado a uma queda de uma posição estagnada não ocorre. Como a gravidade não produz torque em um objeto caindo livremente, nenhuma aceleração angular do corpo é produzida, e, portanto, tal queda é o verdadeiro estado de queda livre que é associado a uma ausência de distanciamento no cérebro. Por essa razão, as lesões por contragolpe ocorrem com pouca frequência nesse tipo de trauma. Um ponto deveria ser enfatizado com respeito à avaliação das contusões por golpe e contragolpe corticais agora descritas. O deslocamento do osso associado à fratura de crânio pode contundir o cérebro subjacente, independentemente do estado de repouso ou movimento da cabeça, e tais fraturas-contusões não têm relação com os mecanismos golpe-contragolpe descritos. Além disso, mesmo que os mecanismos básicos discutidos anteriormente se apliquem aos humanos, eles deveriam, também, ser considerados quando as contusões cerebrais em animais domésticos forem avaliadas; mas a situação em humanos é muito mais complexa por causa das numerosas e largas cristas ósseas que se projetam para dentro da cavidade cranial.

A avaliação do trauma na medula espinhal deveria incluir exame não somente da medula espinhal, mas também da coluna vertebral e das raízes dos nervos espinhais. As lesões à medula espinhal podem envolver concussão, contusão, hemorragia, laceração, transecção, e compressão secundária a trauma vertebral e fraturas. A contusão na medula espinhal é caracterizada por laceração vascular, hemorragia e necrose. Os dilaceramentos são geralmente focais e visíveis macroscopicamente. A contusão pode ocorrer sem fratura da coluna vertebral, com fratura, e com fratura associada ao deslocamento da coluna vertebral. A última combinação pode resultar em laceração e transecção da medula espinhal.

Hemorragia no SNC

Embora a hemorragia e o hematoma em cérebros de animais possam ser causados por uma grande variedade de lesões, os traumas na cabeça são a causa mais frequente. O Quadro 14-11 lista as causas mais comuns de hemorragia cerebral.

Quadro 14-11 Causas comuns de Hemorragias em Cérebros Animais

Vasculites (tais como infecção por *Histophilus somni* [antes denominado, *Haemophilus somnus*])

Danos ao endotélio que reveste os vasos sanguíneos (pelo vírus infeccioso da hepatite canina, por septicemia ou endotoxemia, por imunocomplexos ou por migração de larvas de parasita)

Trauma

Contusão

- Lesão por golpe
- Lesão por contragolpe

Feridas penetrantes

Após trauma na cabeça, as hemorragias podem desenvolver-se nos espaços epidural, subdural e subaracnoide, sob a pia-máter (subpial) e no cérebro (Fig. 14-66, *B)*. A hemorragia pode ser difusa (Fig. 14-67) ou focal (p. ex., hematomas) (Fig. 14-68). Tais hemorragias podem resultar do deslizamento do cérebro sobre as cristas ósseas dentro do crânio, com resultante estiramento e laceração dos vasos sanguíneos e tecidos, após o corte e penetração de fragmentos de osso a partir da fratura do crânio. A hemorragia epidural cerebral, que não é comumente descrita em animais,

tem sido observada em equinos, especialmente os saltadores, como resultado de quedas durante atividade. A hemorragia epidural geralmente não ocorre porque a dura é firmemente aderida à superfície interna do crânio e não existe espaço epidural. No trauma com fraturas do crânio, o sangramento local dos vasos sanguíneos pode separar a dura do crânio, formando um hematoma no espaço epidural.

Fig. 14-67 Hemorragia leptomeningeal (subaracnoide), cérebro, hemisfério cerebral direito, cão.

(Cortesia de Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University.)

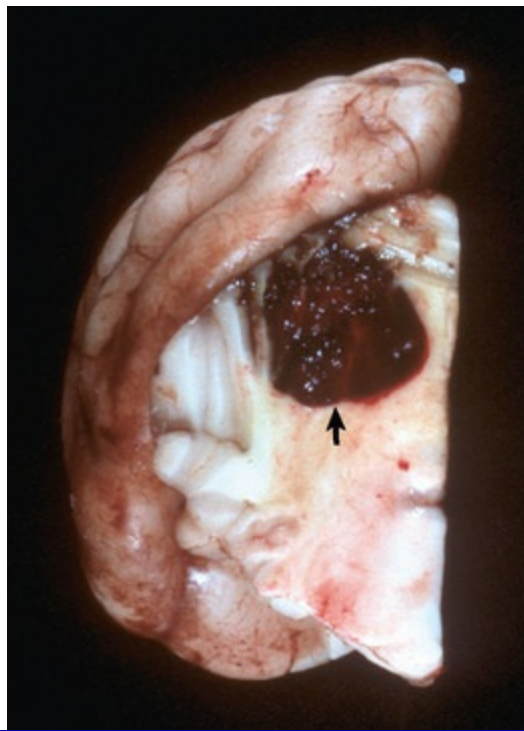



Fig. 14-68 Hematoma *(seta),* cerebelo, corte transversal, cão.
Uma lesão traumática à cabeça resultou em hemorragia e formação de hematoma a partir das forças de cisalhamento, tênsil, compressiva axial, rotacional e angular.

(Cortesia de Dr. H.B. Gelberg, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A hemorragia subdural, que é um extravasamento de sangue entre a dura-máter e a membrana aracnoide, ocorre em cães e gatos. Ela é rara e geralmente difusa; e não forma hematomas, tal como visto em humanos, onde ela pode ser ameaça à vida pela compressão e herniação do cérebro. As hemorragias subaracnoides e intracerebrais são as mais comuns em todas as espécies após lesão à cabeça. A hemorragia pode resultar de lesão ao cérebro, com ou sem um crânio fraturado, pelos mecanismos vistos previamente e também por objetos penetrantes (ferimentos por projéteis e punhaladas).

Os mesmos tipos de hemorragias que afetam o cérebro (epidural [raro], subdural [raro], leptomeníngeo e parenquimal) também ocorrem na medula espinhal e suas meninges. As causas são similares àquelas para o cérebro.

Hematomielia (Mielomalacia Hemorrágica)

A lesão traumática à medula espinhal pode causar estiramento e rompimentos dos vasos sanguíneos, normalmente arteríolas, dentro da substância cinzenta, resultando

em hematomielia. A hematomielia também é particularmente associada a graves hérnias de disco tipo I. Se vasos de maior porte são rasgados, a pressão arterial pode forçar o sangue para a massa cinzenta. Isto resulta na formação de uma cavidade dissecante ascendente e/ou descendente preenchida com sangue dentro da substância cinzenta da medula espinhal inicialmente (Fig. 14-69). Essa lesão, que é caracterizada por um amolecimento ou semiliquefação (mielomalacia) e hemorragia do tecido, pode desenvolver-se dentro de 12 a 24 horas após o ferimento e pode progredir cranial e caudalmente a partir do local original do trauma. À medida que a cavidade se expande cranialmente, a hemorragia no local original também se estende para dentro da substância branca e pode transseccionar a medula espinhal. Se essa lesão se estender para o quinto segmento do cordão cervical, os nervos frênicos do diafragma irão desnervar-se e isto resultará em paralisia respiratória. O sangramento continua até que a pressão na cavidade preenchida por sangue seja igual à pressão vascular, ou até que o sangramento cesse por causa da hemostasia no vaso. A hemorragia também resulta de sangramento de malformações arteriovenosas dentro da medula espinhal. A hematomielia é caracterizada por déficits neurológicos consistentes com um súbito aumento na paralisia flácida ascendente ou descendente e anormalidades sensoriais.

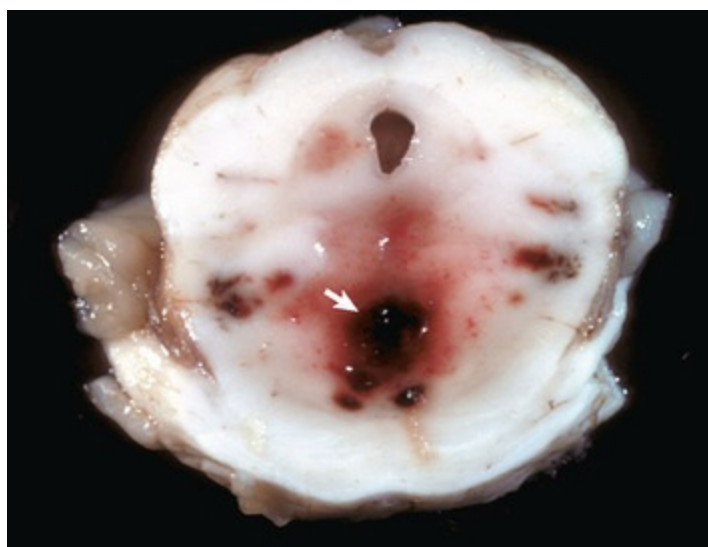



Fig. 14-69 "Hemorragias de Duret", tronco encefálico, corte transversal ao nível da ponte. Observe as múltiplas hemorragias na substância branca periventricular *(seta)*. Estas hemorragias são o resultado de torção do tronco encefálico em um eixo longitudinal a partir de forças rotacional e axial.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Lesão Compressiva

As doenças que resultam em lesão compressiva podem afetar o cérebro, a medula espinhal, ou ambos concomitantemente. No cérebro, doenças como neoplasias, reticulose, meningoencefalite granulomatosa canina e abscessos cerebrais crônicos podem comprimir o tecido nervoso adjacente. Na medula espinhal, a compressão pode ser intramedular (dentro da medula espinhal) ou extramedular (fora da medula espinhal). As causas da compressão intramedular incluem hemorragias, neoplasias tais como nefroblastoma de cães jovens, e doenças inflamatórias expansíveis crônicas. A compressão extramedular pode ser causada pela herniação de disco intervertebral no cão; mielopatia estenótica cervical (síndrome de wobbler) no equino e no cão; fratura e deslocamento vertebrais; neoplasias das meninges, como o meningioma; raízes de nervos, como os tumores da bainha dos nervos; ou metástases de tumores, como o linfossarcoma. Finalmente, o desenvolvimento de anomalias dos ossos, tais como malformação atlanto-occipital, e de deformidades vertebrais com hemivértebras, tais como escoliose, lordose e cifose (Fig. 14-70), podem resultar em compressão da medula espinhal.

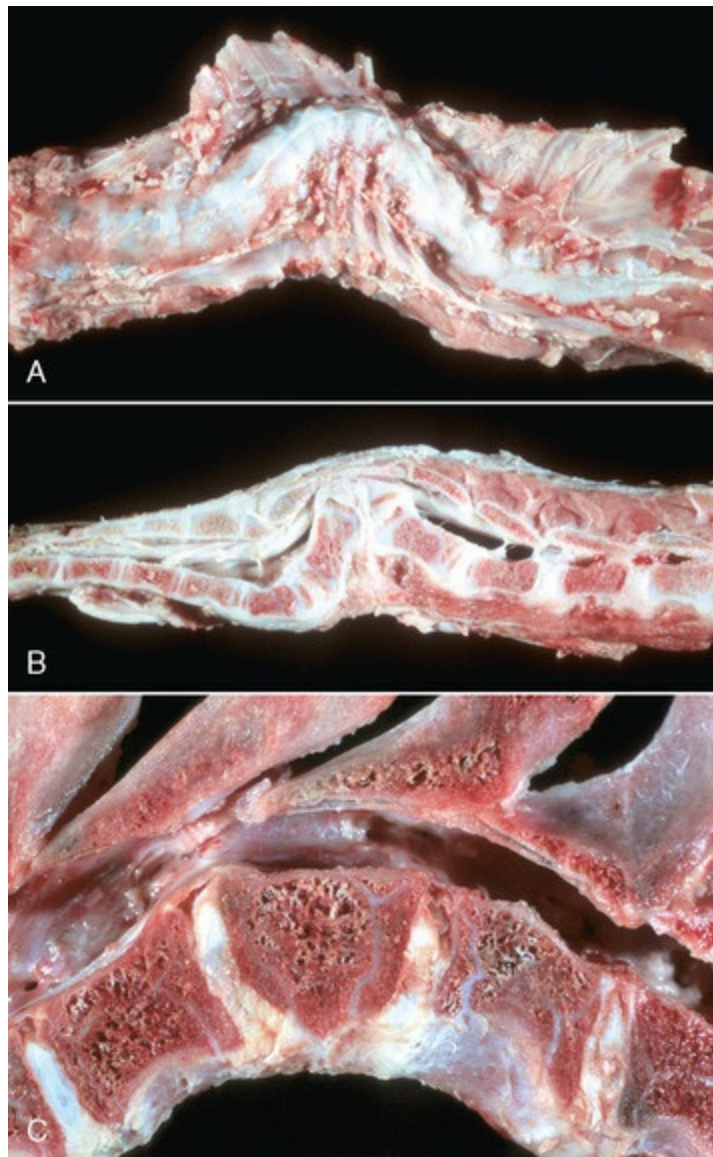



Fig. 14-70 Anormalidades vertebrais, coluna vertebral.

A, Escoliose, vértebra torácica, visão ventrodorsal, carneiro. Desvio lateral da coluna espinhal. **B,** Cifose, vértebra toracolombar, visão lateral, carneiro. O desvio dorsal de várias vértebras e uma vértebra em forma de cunha (hemivértebra; Fig. 14-70, *C*) resultaram em compressão da medula espinhal. **C,** Hemivértebra, vértebra lombar, cão. Observe que a porção craniodorsal do corpo da hemivértebra tem uma protrusão para dentro do canal vertebral.

*(**A** e **B** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **C** cortesia de Department of Veterinary Biosciences, The Ohio State University.)*

A compressão do tecido do SNC causa disfunção neuronal por impedir o fluxo axoplásmico anterógrado e retrógrado normal nos axônios (consulte a Figura Web 14-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).Além disso, a compressão dos nervos pode resultar em fluxo sanguíneo reduzido aos nervos, então também contribuindo para a disfunção neuronal. Uma compressão suave pode resultar em bloqueio parcial do fluxo axoplásmico lento e acúmulo gradual dos

neurofilamentos e microtúbulos, que resultam em leve tumefação do axônio proximal ao local de compressão e atrofia do axônio distal à compressão. Eventualmente, com um longo período de tempo de bloqueio completo, o axônio distal é perdido.

Deslocamento do Cérebro

Consulte a discussão sobre edema cerebral (alterações da permeabilidade) na seção Doenças Circulatórias.

Mielopatia Estenótica Cervical

A mielopatia estenótica cervical, ou síndrome de wobbler, é caracterizada por estenose do canal vertebral cervical que causa trauma compressivo à medula espinhal cervical (Fig. 14-71). A doença ocorre primariamente em animais jovens e de rápido crescimento de raças de grande porte de equinos e cães. As descrições indicam que a doença não é causada por um mecanismo direto, mas aparentemente envolve vários fatores (doença multifatorial). Por exemplo, os garanhões que possuem uma predisposição genética para um rápido crescimento e um grande tamanho corpóreo são descritos como sendo de grande risco para o desenvolvimento da doença. A suplementação exagerada de proteínas, vitaminas e minerais usados para promover o rápido crescimento também pode ser outro fator ambiental no desenvolvimento da mielopatia estenótica cervical.

Fig. 14-71 Mielopatia cervical estenótica.

A, Estenose estática cervical, coluna vertebral, corte sagital, sexta vértebra cervical, cavalo. A vértebra de baixo é estenótica *(setas)* e irá comprimir a medula espinhal. A vértebra de cima é normal *(setas)*. **B,** Instabilidade vertebral cervical, medula espinhal, quinto segmento cervical, cão. Note o estreitamento da medula espinhal no local da compressão *(seta)*.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

As lesões macroscópicas e microscópicas do SNC na mielopatia estenótica cervical são similares às lesões na herniação de disco intervertebral. A gravidade depende da velocidade e grau no qual a compressão é aplicada e da área específica da medula que é envolvida. O tecido nervoso central pode tolerar um grau considerável de compressão se ela for aplicada lentamente. A compressão rápida pode levar ao rápido desenvolvimento de hipoxia-isquemia, necrose e dano direto aos axônios comprimidos. As lesões detectadas formam um espectro de alterações caracterizadas por lesão axonal e rompimento das bainhas de mielina, resultando em degeneração walleriana e necrose da substância cinzenta ou branca, ou de ambas. As lesões podem ser macroscopicamente visíveis do exterior, mas são mais comumente vistas em cortes transversais da medula espinhal.

Microscopicamente, particularmente no local da lesão, existe um tumefação inicial dos axônios após vários dias de perda da arquitetura do SNC como resultado

da necrose e um início de acúmulo de células gitter que fagocitaram os restos de tecidos ricos em lipídios. Eventualmente, a área necrótica é limpa e um espaço cístico é formado, que é envolvido por vários graus de astrocitose e astrogliose, embora, em geral, não seja proeminente, a não ser que exista uma destruição significativa. Rostral e caudal a essa região, a lesão é primariamente uma degeneração walleriana da substância branca e o padrão de desenvolvimento das lesões vistas depende do nível da medula espinhal que é examinado em relação ao local da compressão. No local da lesão, todas as partes das substâncias branca e cinzenta da medula espinhal são afetadas e frequentemente necróticas, se a força compressiva for suficiente. Rostral a esse local, a degeneração da substância branca é geralmente limitada ao trato ascendente do funículo dorsal e às porções superficiais da parte dorsolateral do funículo lateral. Caudal a essa área de lesão, a degeneração é limitada aos tratos descendentes no funículo ventral e à parte mais central dos funículos laterais. Deve ser notado também que (1) uma lesão pode ocorrer no local da compressão por causa da isquemia, mas ela também pode ocorrer no lado oposto da compressão por causa de isquemia que resulta da compressão do tecido contra o osso naquele lado; e (2) a degeneração walleriana pode ser observada nos segmentos distais dos axônios afetados longe do ponto de compressão dentro da medula espinhal. No caso anterior, as forças compressivas podem ser transferidas através da medula espinhal aos axônios e vasos sanguíneos para longe do ponto de contato, enquanto no último exemplo a degeneração dos segmentos do axônio distal podem estender-se por centímetros a metros para longe dos pontos de contato.

A mielopatia estenótica cervical foi conhecida por muitos anos por afetar equinos e, mais recentemente, foi reconhecida nas raças de cães de grande porte. A doença no cavalo tem sido referida por várias designações: síndrome de wobbler, oscilação (*wobbles*), incoordenação equina e, mais recentemente, mielopatia estenótica cervical. A doença foi descrita em várias raças de equinos.

A mielopatia estenótica cervical nos equinos foi dividida em duas síndromes, referidas como estenose estática cervical e instabilidade vertebral cervical (estenose dinâmica). A estenose estática cervical afeta comumente equinos entre 1 e 4 anos de

idade. A medula espinhal é comprimida em C5 até C7 como resultado de um estreitamento dorsal ou dorsolateral adquirido da medula espinhal (Fig. 14-71). A estenose é resultado da formação de osso que requer tempo para se desenvolver. O efeito compressivo com esse tipo de estenose está presente independentemente da posição da cabeça. A segunda forma da mielopatia estenótica cervical (instabilidade vertebral cervical – estenose dinâmica) ocorre em equinos com idade entre 8 e 18 meses, e é caracterizada pelo estreitamento do canal espinhal durante a flexão do pescoço, primariamente nas vértebras C3 até C5.

Um processo patológico com muitas similaridades àquele em equinos também afeta o cão. É conhecido como síndrome de wobbler, instabilidade vertebral, subluxação vertebral e espondilolistese cervical. A doença tem sido mais frequentemente descrita nas raças Dinamarquês e Doberman Pinscher, mas também foi descrita no São Bernardo, Setter irlandês, Fox Terrier, Basset Hound, Ridgeback Rodesiano e Old English Sheepdog. Os cães podem ter desenvolvimento dos sinais entre 8 meses e 1 ano de idade, com uma variação de 1 mês a 9 anos. A raça Dinamarquês tende a ter desenvolvimento das lesões em idades jovens (8 meses a 1 ano), enquanto que os Doberman Pinscher, em fase mais avançada, frequentemente com mais de 1 ano de idade. As lesões vertebrais associadas à medula espinhal em cães foram descritas envolvendo mais frequentemente a área caudal cervical das vértebras C5 até C7. Uma exceção é o Basset Hound, no qual C3 é afetada.

Tumores

No cérebro, doenças tais como as neoplasias, causam compressão do tecido nervoso adjacente. A compressão do tecido do SNC causa disfunção neuronal por impedir o fluxo axoplásmico anterógrado e retrógrado normal nos axônios (consulte a discussão mais adiante sobre os tipos específicos de tumores do SNC).

Hemorragia Leptomeningeal

O trauma físico do SNC irá comprimir, torcer e estirar os vasos sanguíneos até que eles se rompam. Tal lesão resulta em sangramento e hemorragia (subaracnoide) leptomeníngea (Fig. 14-67). Na medula espinhal, a laceração de uma grande artéria

ou veia pode resultar em sangramento prolongado que ascende ou descende às leptomeninges, causando disfunção neurológica no exame compatível com as deficiências neurológicas ascendentes ou descendentes nas raízes dos nervos espinhais.

Tumores

As neoplasias do SNC de animais não são tão raras, como se acreditava. De fato, as neoplasias ocorrem com uma frequência e variedade, pelo menos no cão, similares àquelas em humanos. A maioria das neoplasias descritas tem sido em cães e gatos, e uma grande porção destes tumores ocorre nas populações mais velhas. A intenção em discutir as neoplasias no SNC neste capítulo é apresentar ao leitor uma breve revisão das neoplasias mais comuns e mais bem conhecidas que ocorrem em animais, mas não é a intenção incluir todas elas. A localização e as características dos tumores primários e secundários (metastáticos) do sistema nervoso são resumidas na Tabela 14-9.

Tabela 14-9 Tumores Primários do Sistema Nervoso

Célula de Origem	Tipo de Tumor	Local	Espécie Afetada	Aparência Macroscópica
SNC				
Neurônio	Meduloblastoma	Cerebelo (WM&GM)	Cachorro, vaca, gato, porco (animais jovens)	Bem circunscrita, suave, massa expansiva cinza e rosa (geralmente não tem hemorragia, cistos, ou necrose).
Oligodendroglia	Oligodendroglioma	Cérebro, tronco encefálico, septo interventricular (WM&GM)	Cachorro, gato, vaca	Bem demarcada, cinza a rosa-vermelha, massa expansiva macia ou gelatinosa, geralmente com áreas de hemorragia.
Astroglia	Astrocitoma	Lobo piriforme, hemisférios cerebrais, tálamo-hipotálamo, mesencéfalo, cerebelo, medula espinhal (WM&GM)	Cachorro, gato, vaca	Mal demarcada, firme, branco-acinzentada quando bem diferenciada; neoplasias anaplásicas são moderadamente bem demarcadas, moles e friáveis (geralmente com áreas de necrose, hemorragia, edema, e cavitação).
Epêndima	Ependimoma	Sistema ventricular (lateral; menos comumente, terceiro e quarto), canal central da medula espinhal	Cachorro, gato, vaca, cavalo	De mal a moderadamente bem demarcada, macia e cinzenta-branca, invasiva, massa expansiva gelatinosa destrutiva (geralmente com áreas de hemorragia e cavitação).
Plexo coroide epitélio	Tumor no plexo coroide	Sistema ventricular (quarto; menos comumente, terceiro e lateral)	Cachorro, cavalo, vaca	Bem demarcada, granular para papilar, cinzento-branca a vermelha, massa expansiva.
Microglia	Microgliomatose (reticulose)	Cérebro, tronco encefálico	Cachorro	Mal demarcada, cinza-branca, massa infiltrativa (pode ter padrão perivascular).
Endotélio	Hemangiossarcoma	Cérebro, tronco encefálico	Cachorro	Bem demarcada, vermelho invasivo a vermelho escuro, massa expansiva.
Mesotélio (fibroblastos)	Meningioma	Superfície meníngea do SNC (vaca basal, ovelha áreas, superfícies convexa e lateral dos hemisférios cerebrais, *cerebellum-tentorium*, foice cerebral, superfície da medula espinhal)	Gato, cachorro, cavalo, vaca, ovelha	Bem demarcada, formas variáveis, firme, encapsulada, cinza-branco para suave, vermelho-marrom ou cinza, massas expansivas (geralmente com áreas de hemorragia e necrose).
SNP				
Células de Schwann (outras células de sustentação)	Tumor da bainha dos nervos periféricos*	Nervos cranianos, nervos espinhais (plexo braquial)	Cachorro, vaca, gato	Firme ou mole (gelatinosa), branco ou cinza, massas nodulares

WM&GM, Substância branca ou cinzenta.
*Outros nomes para este tipo de tumor são schwannoma, neurofibroma, e neurilemoma.

Neoplasias Primitivas ou Embrionárias

Considerando-se a complexidade do desenvolvimento do cérebro e o fato de que os astrócitos e oligodendrócitos originam-se de células-tronco comuns na fase inicial do desenvolvimento, não deveria ser surpresa que alguns neoplasmas que ocorrem no SNC possuem múltiplas linhas de diferenciação, como indicado pela imuno-histoquímica. Um destes neoplasmas é o raro e primitivo tumor neuroectodermal. Esse neoplasma foi recentemente reconhecido em um bezerro jovem. Foi feito um relato adicional em primatas. Os tumores periféricos neuroectodermais são compostos de células embrionárias fracamente diferenciadas, tendem a ocorrer em grupos jovens e são agressivos. A coloração imuno-histoquímica para marcadores específicos confirma as múltiplas linhas de diferenciação, como neuronal, astrocítica e oligodendroglial. Tipicamente, um tipo de célula predomina, mais comumente a

neuronal.

Outro neoplasma de histogênese incerta é o tumor rabdoide. Em humanos, esse neoplasma surge mais comumente nos rins e cérebro, e se acredita que se desenvolva a partir de células-tronco embrionárias. Como é verdade para outros neoplasmas embrionários, os indivíduos jovens são comumente afetados. Um novo conceito proposto é o de que estes neoplasmas surgem das células-tronco primordiais que adotam as características fenotípicas das células dos tecidos de origem.

Os tumores rabdoides que se originam no cérebro apresentam marcadores celulares da diferenciação neuronal ou glial. Os neoplasmas nos rins tipicamente carecem destes marcadores. A despeito de suas localizações primárias, a morfologia celular é similar. As células são grandes e redondas a poliédricas; e o citoplasma é eosinofílico, abundante e contém grandes inclusões compostas de uma meada de filamentos intermediários. Um tumor rabdoide foi descrito no cérebro de um cão de 18 meses de idade. A coloração imuno-histoquímica demonstrou que as células que se distribuíam através do tumor marcavam por vimentina; entretanto, somente poucas células espalhadas marcavam por enolase, GFAP e marcadores específicos para neurônios. Nenhuma célula no tumor foi marcada por S-100.

Meduloblastoma

O meduloblastoma possui características similares ao neuroblastoma, de ocorrência menos frequente, e se considera que ambos surgem de células de linhagem neuronal. A célula de origem para o meduloblastoma não foi definitivamente determinada, mas foi proposto que o neoplasma pode aparecer de células primitivas que se originam da base neuroepitelial do quarto ventrículo e que formam a camada celular granular.

Em animais, os meduloblastomas têm sido descritos em cães, gatos, bovinos e suínos. Existe uma predileção para estes tumores em animais jovens. O neoplasma ocorre principalmente no cerebelo de filhotes e bezerros, e, algumas vezes, também em cães adultos. O neoplasma é bem circunscrito, macio, acinzentado a róseo e usualmente não apresenta hemorragias, cistos ou necrose. O crescimento pode comprimir o quarto ventrículo e causar uma hidrocefalia obstrutiva, como também

pode infiltrar-se nas estruturas adjacentes, incluindo as leptomeninges. Pode originar metástases através do FCE nos ventrículos ou espaço subaracnoide. Microscopicamente, o neoplasma é altamente celular e consiste em núcleos arredondados a alongados com cromatina proeminente em um citoplasma mal definido. As células são arranjadas em camadas ou amplas faixas e também podem formar pseudorrosetas. As mitoses podem ser numerosas.

Astrocitomas

Os astrocitomas têm sido morfologicamente classificados com base nos seus graus de diferenciação (características histológicas nos cortes corados com H&E) e são de três tipos: astrocitomas difusos, astrocitomas anaplásicos e glioblastoma multiforme. O grau de diferenciação se refere a como, rigorosamente, os astrócitos que formam o tumor se parecem com os astrócitos normais dentro do SNC. Os astrocitomas difusos tendem a ter astrócitos mais bem diferenciados, enquanto que o gliobastoma multiforme apresenta astrócitos menos diferenciados. Todos estes tumores são malignos; entretanto, o grau de malignidade é muitas vezes inversamente relacionado com o grau de diferenciação.

Os astrocitomas foram descritos em cães, gatos e no gado, mas são mais frequentemente diagnosticados em cães (10% de incidência) e incomuns no gato. Raças braquicefálicas, tais como Boston Terriers e Boxers, e cães de 5 a 11 anos de idade são mais comumente afetados. Os locais frequentes são os hemisférios cerebrais, especialmente os lobos temporal e piriforme, o tálamo-hipotálamo, o mesencéfalo e, menos frequentemente, o cerebelo e a medula espinhal.

Os astrocitomas irão, muitas vezes, deslocar os tecidos normais; entretanto, sua aparência macroscópica frequentemente depende de sua taxa de crescimento e grau de diferenciação (Fig. 14-72). Os astrocitomas de crescimento lento e bem diferenciados (menos malignos) são geralmente difíceis de distinguir dos tecidos normais, e são bastante sólidos e firmes, de aparência cinza-esbranquiçada. Os astrocitomas de crescimento rápido e fracamente diferenciados são mais malignos e mais fáceis de se discernir porque eles apresentam áreas de necrose, hemorragia,

cavitação e edema.

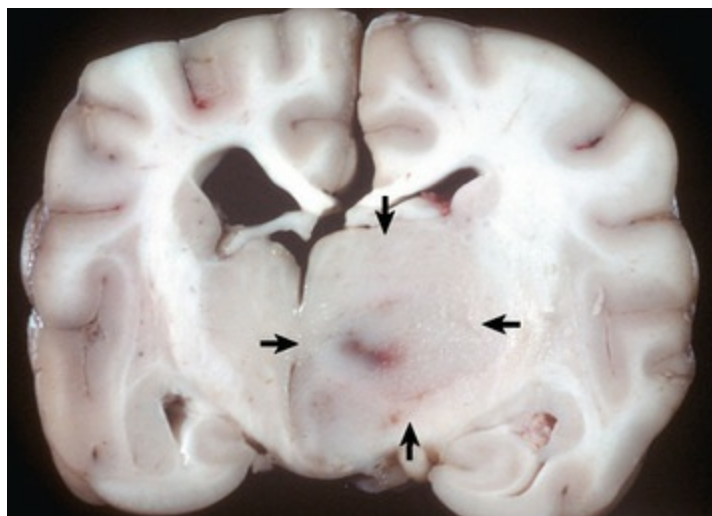



Fig. 14-72 Astrocitoma, cérebro, corte transversal ao nível do tálamo, cão.
A área ventromedial profunda (tálamo/hipotálamo) do hemisfério direito *(setas)* contém uma massa fracamente demarcada, não encapsulada, expansível, que é uma lesão ocupando um espaço que foi deslocado da linha média da esquerda e comprimiu o ventrículo lateral direito. O ventrículo lateral esquerdo está moderadamente dilatado, mais provavelmente por causa da compressão do forame interventricular.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Microscopicamente, os astrocitomas mais bem diferenciados e difusos consistem em um tipo celular bastante uniforme e frouxamente organizado. As células variam em tamanho e podem ser observados distintos processos citoplásmicos ramificados. O núcleo varia em tamanho e forma, e contém mais cromatina do que os astrócitos normais. As células tendem a ser arranjadas em torno e ao longo dos vasos sanguíneos. A área de transição entre o neoplasma e o tecido normal é indistinta. Os astrocitomas anasplásicos e o glioblastoma multiforme apresentam intenso pleomorfismo celular, frequentemente com formação de células gigantes.

O uso crescente de marcadores imuno-histoquímicos para as células gliais e de indicadores da proliferação celular irá, indubitavelmente, aumentar a especificidade e a significância prognóstica dos diagnósticos das diferentes neoplasias de células gliais em animais. O marcador mais seguro para os astrocitomas é a GFAP, embora a vimentina tenha provado ser útil em alguns casos.

Os sinais clínicos em animais com astrocitomas variam dependendo da localização do tumor no SNC, mas podem incluir alterações comportamentais, ataxia,

tetraparesias, convulsões, andar em círculos, alterações de nervos craniais e alteração de reflexos proprioceptivos.

Papilomas do Plexo Coroide e Carcinomas

O papiloma do plexo coroide ocorre mais comumente nos cães, mas foi descrito nos equinos e em bovinos. Não existe predileção por raça nos cães. No cão, o neoplasma ocorre mais frequentemente no quarto ventrículo, mas ele também pode estar localizado no terceiro ventrículo e nos ventrículos laterais.

Macroscopicamente, o neoplasma é bem definido, expansivo, de crescimento granular a papilar, localizado dentro do sistema ventricular, cinza-esbranquiçado a avermelhado, e comprime o tecido nervoso adjacente (Fig. 14-73). A hidrocefalia não comunicante pode resultar de obstrução do fluxo de FCE dentro do sistema ventricular. Microscopicamente, estes neoplasmas geralmente se parecem com o plexo coroide e são caracterizados por um estroma do tecido conjuntivo vascular arboriforme que é recoberto com uma camada epitelial cuboide a colunar. As mitoses não estão presentes na forma benigna. Uma variedade mais maligna, o carcinoma do plexo coroide, é caracterizada por ser invasiva, por presença de mitoses, por ocorrência adicional de crescimento tumoral sólido e por uma tendência a originar metástases dentro do sistema ventricular ou no espaço subaracnoide (através da abertura lateral), onde ocorre a implantação no epêndima ou nas meninges, respectivamente. Atualmente, não existem marcadores imuno-histoquímicos confiáveis para estes tumores.

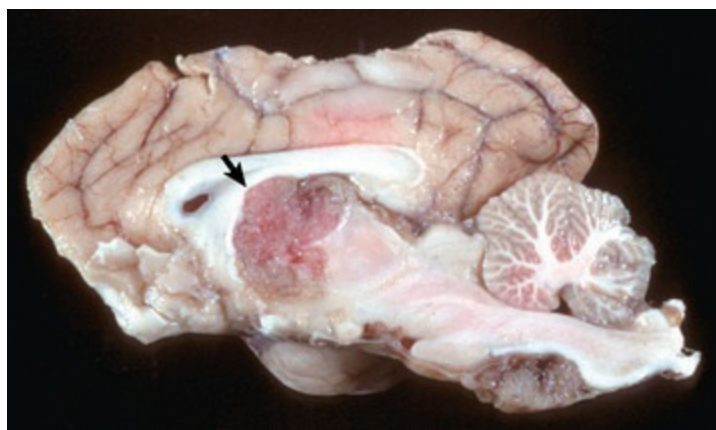



Fig. 14-73 Tumor no plexo coroide (carcinoma), cérebro, seção sagital, cão.

O terceiro ventrículo contém uma massa *(seta)* que invadiu o tecido central normal. A massa ventral à medula *(direita)* pode ser uma metástase surgida das células tumorais que entraram no terceiro ventrículo e depois se espalharam no fluido cerebrospinal caudalmente através do ducto mesencefálico para dentro do quarto ventrículo e para fora através da abertura lateral dentro do espaço subaracnoide.

(Cortesia de Dr. Y. Niyo, College of Veterinary Medicine, Iowa State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Em um estudo, a variação de idade dos cães com tumores do plexo coroide foi de 5 a 13 anos, exceto para um cão de 2 anos de idade. Os sinais clínicos em animais com tumores do plexo coroide variam dependendo da localização do tumor no SNC, mas podem incluir alterações comportamentais, ataxia, paresia, convulsões, andar em círculos, e alterações nos nervos craniais e nos reflexos proprioceptivos.

Ependimomas

Os ependimomas são um dos neoplasmas menos frequentes, ocorrendo em cães, gatos, bovinos e equinos. Algumas descrições em cães apontam uma alta frequência nas raças braquicefálicas. Os ependimomas geralmente envolvem os ventrículos laterais ou, menos comumente, os terceiro e quarto ventrículos. Eles também ocorrem no canal central da medula espinhal. O neoplasma pode ser observado dentro do sistema ventricular e do espaço subaracnoide, provavelmente atribuível a metástases locais via FCE. A hidrocefalia não comunicante pode resultar de obstrução do fluxo de FCE dentro do sistema ventricular.

Macroscopicamente, os ependimomas são geralmente grandes massas expansíveis intraventriculares, geralmente com margens bem demarcadas (Fig. 14-74). O neoplasma é macio e cinza-esbranquiçado a avermelhado, dependendo do conteúdo de sangue, e apresenta uma superfície de corte lisa em cães. Em gatos, a superfície de corte pode ter textura granular. Em alguns ependimomas, a superfície de corte pode ter consistência gelatinosa e ser cavitada. Os tumores mais agressivos apresentam invasão para dentro do tecido normal pelas suas margens. Microscopicamente, os ependimomas são altamente celulares e bem vascularizados. As células têm núcleo hipercrômico, redondo a oval com citoplasma escasso ou

indetectável. As células formam rosetas perivasculares (pseudorrosetas) com polaridade nuclear para longe da parede do vaso. As células também são arranjadas em camadas e faixas. A taxa mitótica é variável. Ocorrem hemorragia, degenerações mucinosa e cística, e proliferação capilar. A malignidade é indicada pelo crescimento invasivo, mitoses frequentes e anaplasia. Atualmente, não existem marcadores imuno-histoquímicos confiáveis.

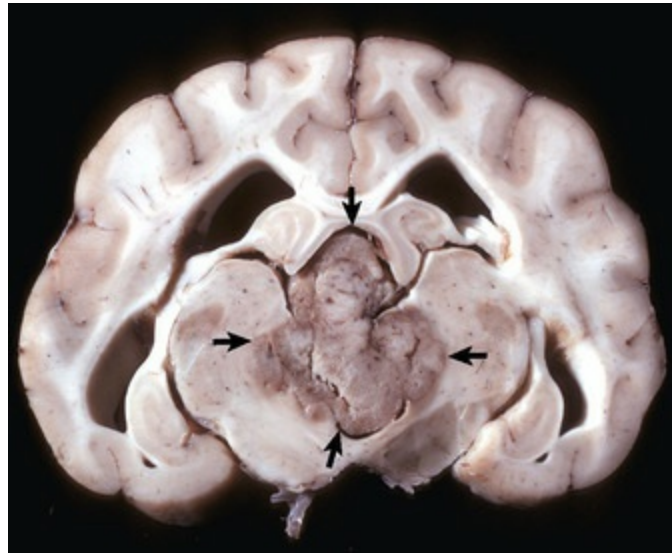



Fig. 14-74 Ependimoma, cérebro, corte transversal ao nível do hipocampo, cão.
O terceiro ventrículo contém massa moderadamente bem demarcada e expansível *(setas)* que invadiu o tecido normal ventral. Uma hidrocefalia moderada está presente em ambos os ventrículos laterais a partir do bloqueio do terceiro ventrículo.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A idade média dos cães afetados varia de 6 a 12 anos. Ocorrências em gato tão jovem como 18 meses de idade e em bezerro com 5 meses de idade foram descritas. Os sinais clínicos em animais com ependimomas variam dependendo da localização do tumor no SNC, mas podem incluir alterações comportamentais, ataxia, paresia, convulsões, andar em círculos, alterações nos nervos craniais e alterações nos reflexos proprioceptivos.

Oligodendrogliomas

Os neoplasmas compostos por oligodendrócitos ocorrem mais comumente em cães, mas foram descritos casos em gatos e bovinos. A incidência reportada varia; alguns relatos indicam oligodendrogliomas como o neoplasma neuroectodermal mais comum

(5% a 12% de incidência), enquanto que em outros locais ele é o segundo nas neoplasias astrogliais. Assim como com os astrocitomas em cães, existe uma predileção para raças braquicefálicas (Boston Terrier, Boxer e Bulldog), e a variação de idade é a mesma dos astrocitomas (5 a 11 anos de idade). Os neoplasmas ocorrem em todas as áreas da substância branca do cérebro, tronco encefálico e septo interventricular (Fig. 14-75). Os neoplasmas tendem a se estender para as superfícies meningeal e ventricular, mas a disseminação no FCE é incomum.

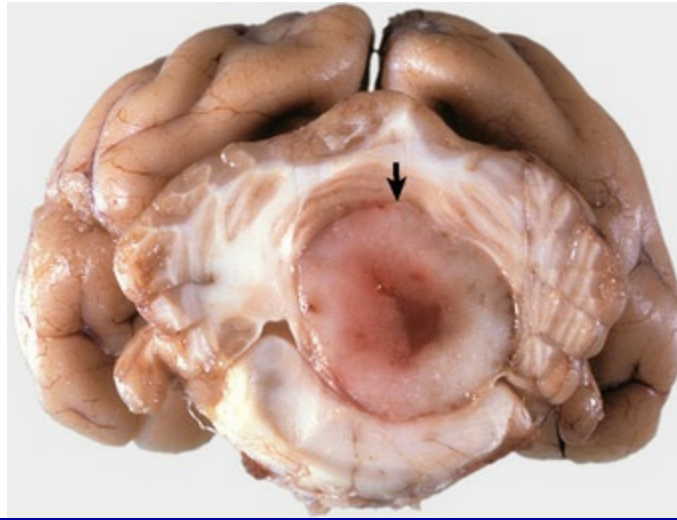



Fig. 14-75 Oligodendroglioma, cérebro, cerebelo, corte transversal caudal até a ponte, cão. O tumor é relativamente bem demarcado a partir do cerebelo vizinho. Os oligodendrogliomas podem ser bem demarcados ou se fundirem com o cérebro normal adjacente. Eles variam em tamanho, são cinzas a rosa-avermelhados, e são macios ou gelatinosos com áreas de hemorragia *(seta)*.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Macroscopicamente, a maioria dos oligodendrogliomas pode ser relativamente bem distinta nos tecidos vizinhos ou suas margens podem ser indistintas e se misturar na substância branca normal adjacente. Os neoplasmas variam em tamanho, podem crescer muito, ser cinza a rosa-avermelhados, e são macios ou gelatinosos com áreas de hemorragias. Nos tumores maiores, a área central pode ser cística. Microscopicamente, os neoplasmas são compostos de células densamente arranjadas. Os núcleos estão localizados centralmente, são hipercrômicos e circundados por citoplasma pálido e não corado, criando um halo perinuclear. Outros padrões incluem células arranjadas em fileiras, especialmente perifericamente, ou em semicírculos. As

mitoses são, geralmente, menos frequentes. As alterações regressivas incluem degeneração mucoide, edema, cavitação e, raramente, mineralização. Extensas necroses são incomuns. Atualmente, não existem marcadores imuno-histoquímicos confiáveis para os oligodendrogliomas.

Meningiomas

O meningioma é o neoplasma mesodérmico mais comum do SNC de animais, especialmente gatos. Os locais de ocorrência em cães incluem a área basal do cérebro, a área sobre a convexidade dos hemisférios cerebrais, a área *cerebellum-tentorium*, a superfície lateral do cérebro, a foice do cérebro e a superfície da medula espinhal. Também ocorre envolvimento retrobulbar (originado da bainha do nervo óptico). No gato, o neoplasma ocorre unicamente na tela coroide do terceiro ventrículo, mas também ocorre sobre os hemisférios cerebrais, ao longo da foice do cérebro, sobre o cerebelo e o tentório, e raramente na base do cérebro. A ocorrência nas meninges da medula espinhal não é comum. Tem sido descrito que os meningiomas originam-se das "células de cobertura" da aracnoide, que estão na superfície externa da membrana aracnoide. Estas células cobrem a superfície da camada aracnoide que se opõe à camada superficial da dura-máter; então, estes tumores projetam-se para dentro do espaço subdural e, frequentemente, para dentro do parênquima do SNC.

Macroscopicamente, os neoplasmas no cão são solitários e variam em tamanho. Eles são bem definidos, de forma esférica, lobulada, lenticular ou tipo uma placa; firmes; encapsulados; e cinza-esbranquiçados (Fig. 14-76). Algumas vezes, na superfície existem áreas de hemorragias macias, avermelhadas, amarronzadas ou acinzentadas, e necrose. Porque estes neoplasmas crescem lentamente, eles causam atrofia compressiva do tecido nervoso adjacente. Os meningiomas podem ser invasivos e, algumas vezes, existe hiperostose no osso sobrejacente. No gato, os meningiomas variam em tamanho de pouco detectável a 2 cm de diâmetro. Os gatos e, ocasionalmente, os bovinos podem ter mais de um neoplasma. As outras características são comparáveis com aquelas descritas nos cães.

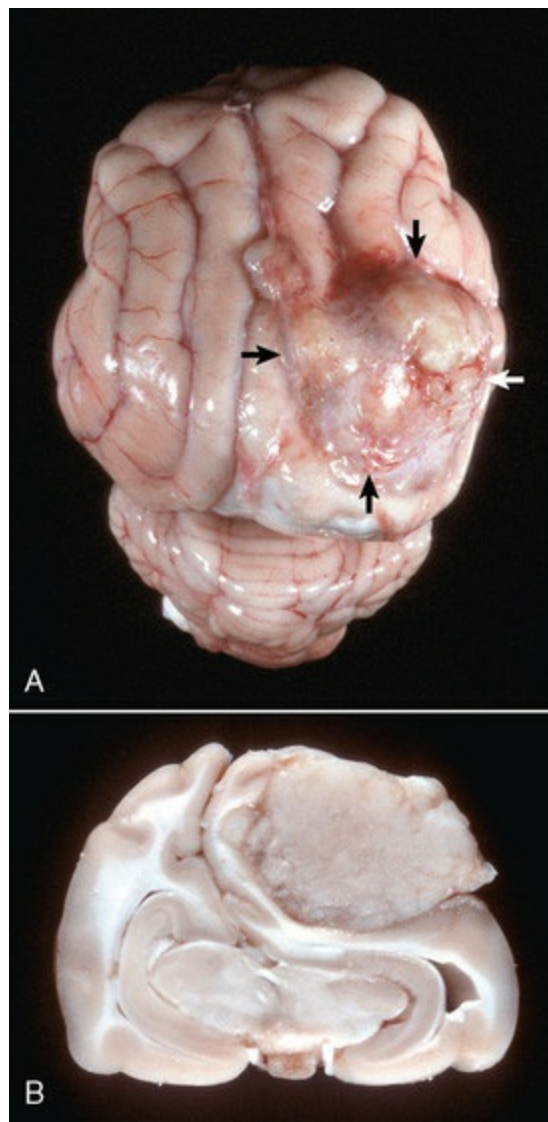



Fig. 14-76 Meningioma, cérebro, gato.

A, Na superfície do córtex parietal direito, existe uma massa *(setas)* que comprimiu e distorceu o parênquima adjacente. Ela é uma lesão que ocupa um espaço que deslocou a linha média (fissura cerebral longitudinal) para a esquerda **B,** Corte transversal ao nível do hipocampo do cérebro descrito em **A.** O tumor comprimiu o hemisfério cerebral direito e isto resultou na linha média ter sido deslocada para a esquerda com compressão do hemisfério cerebral esquerdo. O meningioma não invade o cérebro e pode ser "descascado" para fora na necropsia ou cirurgia.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Microscopicamente, vários padrões de células neoplásicas podem ocorrer e mais de um padrão pode estar presente em um dado neoplasma. Com base em suas características citomorfológicas, esses tumores são agrupados em uma das seis categorias: (1) epitelioide/meningoteliomatoso; (2) fibroblástico; (3) transicional (características de ambos epitelioide e fibroblástico); (4) psamomatoso; (5) angioblástico; e (6) anaplásico/maligno. Suas características citomorfológicas estão além do objetivo deste capítulo; entretanto, o padrão mais comum é caracterizado

pela formação de ninhos, ilhas ou espirais laminadas de células. As células têm grandes corpos celulares com citoplasma abundante, limite celular pouco definido, e núcleos alongados, ovais e abertos com cromatina localizada perifericamente. A quantidade de células que formam a espiral pode variar de poucas a muitas, e no centro de tais estruturas pode haver material mineralizado (referido como corpúsculos psamomatosos). Um segundo padrão é caracterizado por fileiras ou correntes de células alongadas com uma orientação um tanto irregular ou paralela. As alterações regressivas incluem hemorragia e formações vasculares cavernosas. Ocorre crescimento invasivo, mas é menos comum do que o crescimento por expansão. Atualmente, a vimentina e a pancitoqueratina podem ser marcadores imuno-histoquímicos úteis para estes tumores.

Os meningiomas ocorrem mais frequentemente em cães e gatos, mas foram descritos em outras espécies de animais domésticos, entre os quais equinos, bovinos e ovinos. No cão, esse neoplasma ocorre em várias raças, com animais dolicocefálicos sendo frequentemente afetados. A maioria dos meningiomas ocorre em cães entre 7 e 14 anos de idade e em gatos com idade de 10 anos ou mais velhos.

Outras neoplasias benignas de origem mesenquimal, como o neurofibroma das raízes dos nervos da medula espinhal, ocorrem nas meninges. Os sarcomas de células fusiformes, como os neurofibrossarcomas e os osteossarcomas durais, também foram descritos nas meninges.

Microgliomatose

A microgliomatose, que foi classificada como uma doença neoplásica proliferativa, apresenta algumas características que são um pouco distintas das formas inflamatória e neoplásica da reticulose descrita em seção anterior (consulte a seção sobre meningoencefalite reticulose/granulomatosa). As lesões macroscópicas geralmente não estão presentes. As células, que infiltram o SNC sem arranjo perivascular topográfico, se parecem com a microglia no seu núcleo, que varia em tamanho e forma e apresenta cromatina proeminente. Os núcleos são os únicos componentes celulares visíveis após uma coloração convencional. As mitoses podem ser comuns, e não existe formação de fibras reticulinas adjacente, tal como ocorre nas reticuloses

inflamatória e neoplásica. A microgliomatose ocorre em cães mais velhos.

Hemangiossarcoma

O hemangiossarcoma primário do SNC é um neoplasma raro que surge das células endoteliais. A doença é mais comum em cães, mas pode ocorrer em todas as espécies animais. O neoplasma é uma massa solitária, expansível, avermelhada a vermelho-escuro, dentro do córtex cerebral. Sua cor e consistência sanguínea são auxiliares na sua diferenciação de um melanoma primário ou metastático. A maioria dos hemangiossarcomas encontrados no SNC é de metástases.

Tumores Metastáticos

Os neoplasmas hematogenamente metastáticos afetam o cérebro mais frequentemente do que a medula espinhal. A espécie em que a metástase tem sido mais comumente relatada é o cão; na sequência, o gato. Dos carcinomas metastáticos, o carcinoma de glândula mamária em cães foi descrito com ocorrência mais frequente, embora outros tenham sido descritos. Os hemangiossarcomas do coração, fígado e baço são alguns dos sarcomas metastáticos mais comuns nos cães; outros são originados do componente mesenquimal do tumor misto de glândula mamária maligno, linfossarcomas, fibrossarcomas e melanomas malignos. No SNC, os hemangiossarcomas metastáticos parecem ter predileção pela interface entre a substância branca e a substância cinzenta (Fig. 14-77) No gato, os neoplasmas que formam metástases no SNC são o carcinoma de glândula mamária (Fig. 14-78) e o linfossarcoma. Linfomas primários do SNC foram descritos.

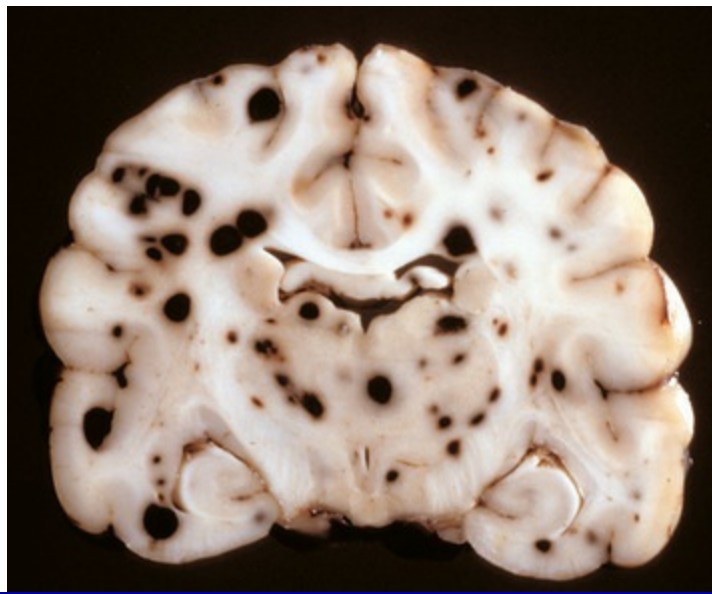



Fig. 14-77 Hemangiossarcoma, metastático, cérebro, fixado em formalina, corte transversal ao nível do tálamo, cão.

Observe a mestástase hematógena proeminente, que aparece como nódulos enegrecidos de vários tamanhos distribuídos por todo o cérebro, algumas vezes na interface substância cinzenta-substância branca. Em uma amostra não fixada (fresca), os nódulos poderiam ser avermelhados ao avermelhado escuro dos eritrócitos. Os nódulos enegrecidos em uma amostra fresca poderiam ser condizentes com melanoma metastático.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

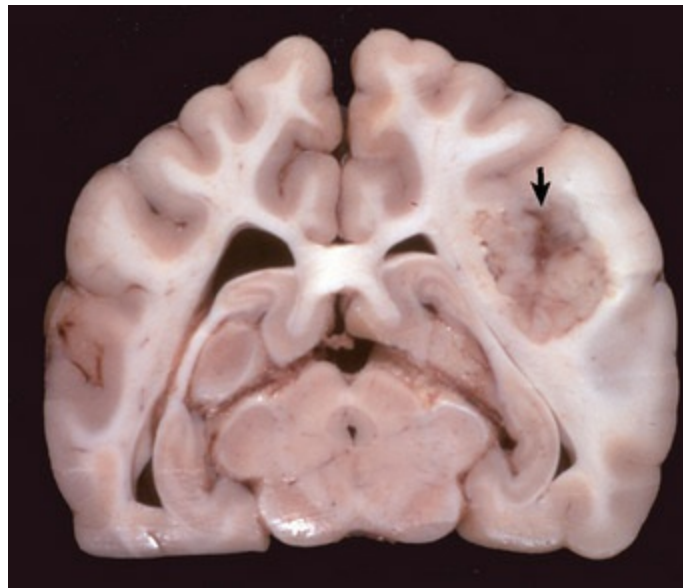



Fig. 14-78 Carcinoma mamário, metastático, cérebro, corte transversal ao nível do hipocampo, cão.

O hemisfério cerebral direito contém uma massa bem demarcada *(seta)* que causou dilatação do hemisfério cerebral direito e compressão do ventrículo lateral direito. O ventrículo lateral esquerdo está suavemente dilatado, provavelmente por causa da pressão no forame interventricular.

(Cortesia de Dr. F. Moore e Dr. J. Carpenter, Angell Memorial Animal Hospital; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Doenças de equinos

As doenças que ocorrem em muitas ou todas as espécies animais são discutidas na seção Doenças dos Animais Domésticos.

Doenças Causadas por Micro-organismos

Viroses

Arboviroses

Encefalomielite equina

Os vírus da encefalomielite equina do leste (EEE), da encefalomielite equina do oeste (WEE) e da encefalomielite equina venezuelana (VEE) são membros da família Togaviridae, gênero *Alphavirus*. A célula-alvo primária da infecção e da lesão é o neurônio; entretanto, esses vírus podem causar vasculite seguida por trombose. Após a inoculação (por mosquito), o vírus hematogenamente circulante infecta inicialmente vários tecidos, incluindo a medula óssea, o tecido linforreticular, músculo e tecidos conjuntivos. No tecido linfoide e na medula óssea, essa infecção pode causar depleção celular, necrose, ou ambas. Uma segunda viremia resulta em infecção hematógena do SNC. Evidências experimentais sugerem que o vírus replica-se nas células endoteliais antes de adentrar o sistema nervoso e infectar os neurônios, para os quais ele possui afinidade. Existem, também, evidências de que os vírus desse grupo (vírus VEE) podem causar alterações no metabolismo dos neurotransmissores no SNC e que essas alterações são responsáveis por alguns dos sinais clínicos.

Evidências experimentais recentes de modelos de infecção de VEE *in vivo* e *in vitro* sugerem que os vírus causam regulação positiva de múltiplos genes pró-inflamatórios, incluindo óxido nítrico sintase induzido (NOSi) e TNF-α. Essa regulação positiva, ocorrendo principalmente em astrócitos, afeta outras células gliais e influencia a sobrevivência neuronal. Em adição a esses mediadores das respostas imunes inatas, a morte das células apoptóticas também foi descrita contribuindo para a neurodegeneração após uma infecção viral.

No SNC, todos os três vírus induzem a polioencefalomielite, que tem características similares, mas com algumas diferenças. Globalmente, as lesões macroscópicas incluem a hiperemia cerebral, o edema, petéquias, necrose focal e aumento de FCE no espaço subaracnoide. As lesões são geralmente encontradas na substância cinzenta, sendo mais bem percebidas na medula espinhal (Fig. 14-79). As lesões microscópicas são mais proeminentes na substância cinzenta do cérebro e na medula espinhal, e são caracterizadas por manguitos perivasculares com linfócitos, macrófagos e neutrófilos, infiltração neutrofílica variável da substância cinzenta, microgliose, degeneração neuronal, necrose cerebrocortical focal, edema perivascular e hemorragia, vasculite necrosante, trombose, coroidite e leptomeningite. Os neutrófilos são detectáveis durante os estágios iniciais (2 dias) da EEE e da VEE. A vasculite, a trombose e a necrose cerebrocortical são particularmente evidentes na VEE, mas também na EEE. Não é detectado nenhum tipo de lesão no gânglio trigeminal.

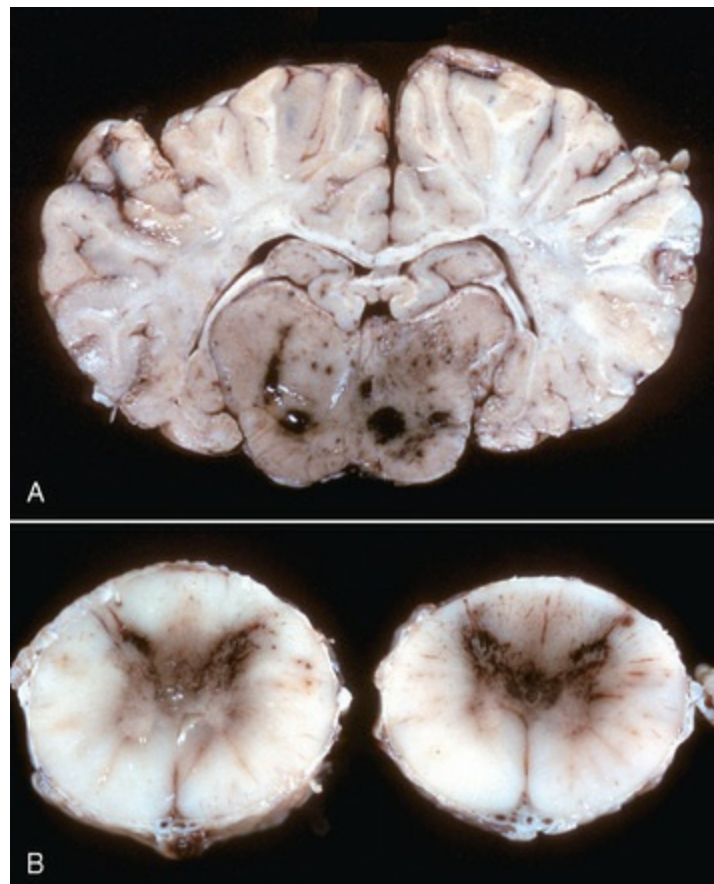



Fig. 14-79 Necrose neuronal e vasculite, polioencefalite equina do leste, tronco encefálico e medula espinhal, cavalo.

A, Cérebro, corte transversal ao nível do hipocampo, cavalo. A substância cinzenta do tronco

encefálico tem descoloração de avermelhado escuro a enegrecido como resultado de congestão e hemorragia. A lesão é resultado de infecção viral que tem afinidade com neurônios; esse vírus também causa necrose vascular seguida de trombose, mas isto não é comum. **B,** Medula espinhal, cavalo. Observe a descoloração de vermelho a marrom da substância cinzenta nos cornos dorsal e ventral (devido a congestão e hemorragia). A lesão é o resultado de infecção viral que tem afinidade com neurônios; entretanto, esse vírus também pode causar necrose vascular seguida por trombose.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Florida; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

As infecções de cavalos com os vírus EEE, WEE e VEE produzem uma variedade de enfermidades clínicas progressivas, incluindo febre, ritmo cardíaco acelerado, anorexia, depressão, fraqueza muscular e mudanças comportamentais, como demência, agressão, pressão na cabeça, tendência à violência, andar em círculos, cegueira e paralisia dos músculos faciais. A EEE também foi relatada em gados e suínos.

A encefalomielite do oeste do Nilo

O vírus do oeste do Nilo, um vírus (família Flaviviridae, gênero *Flavivirus)* transmitido por mosquito e que causa polioencefalomielite aguda primariamente em humanos, aves e equídeos, é mais comumente transmitido por meio de um ciclo pássaro-mosquito. Em 2002, a infecção pelo vírus do oeste do Nilo foi diagnosticada em 47.000 equinos em 40 estados americanos e foi estimado que mais de 4.500 equinos morreram após a infecção.

A patogênese da encefalomielite do vírus do oeste do Nilo ainda está para ser elucidada; entretanto, é provável que seja similar ao mecanismo descrito previamente para os vírus da encefalomielite equina. A célula-alvo primária para infecção e lesão parece ser o neurônio; as células microgliais também são afetadas. Estudos experimentais sugerem que a morte da célula apoptótica induzida por vírus é um mecanismo possivelmente responsável pela lesão neuronal nas infecções virais experimentais do oeste do Nilo. As lesões macroscópicas da infecção viral do oeste do Nilo em cavalos geralmente envolvem a substância cinzenta e incluem hiperemia e petequiações a hemorragia proeminente com prevalente envolvimento do tronco encefálico inferior e cornos dorsais da medula espinhal toracolombar. As lesões

microscópicas em aves e cavalos que morreram da doença são caracterizadas por polioencefalomielite não supurativa (linfocítica/histiocítica) e hemorragia do SNC que varia em grau de severidade. Os sinais clínicos da infecção viral do oeste do Nilo equina são febre variável, depressão, ataxia, fraqueza a paralisia dos membros posteriores, tetraplegia, convulsões, coma e morte.

Herpesviroses

Mieloencefalopatia por herpes-vírus equino 1

O herpes-vírus equino 1 (EHV-1) (um alfa-herpes-vírus) é uma causa importante de aborto equino, infecção neonatal de potros e morte em adição à mieloencefalite. O EHV-1 também pode causar a rinopneumonite. O EHV-1 não parece ser neurotrópico, o que contrasta com alguns herpes-vírus encefalitícos de outras espécies, nas quais o vírus replica-se nos neurônios (infecção viral por *herpes simples* em humanos, rinotraqueíte bovina infecciosa, infecção viral em cervos e infecção viral por pseudorraiva em suínos). Além de a vasculite ser a principal lesão, a infecção no cavalo também difere um pouco da maioria das outras infecções herpéticas do SNC por ser primariamente uma doença de adulto, embora animais jovens possam ser afetados.

A mieloencefalopatia por herpes-vírus equino inicia-se com a inalação do EHV-1. O vírus infecta as células epiteliais da nasofaringe e se espalha para o tecido reticular local, no qual infecta os linfócitos e os macrófagos (monócitos). Por meio do tráfego leucocítico pelos macrófagos (monócitos), o EHV-1 é transferido para as células endoteliais do SNC.

A doença neurológica tem sido experimentalmente reproduzida pela inoculação intranasal do vírus (EHV-1 subtipo 1), que pode replicar-se no epitélio dos tratos respiratório e intestinal após a infecção. As inclusões intranucleares ocorrem na mucosa nasal. A infecção de leucócitos mononucleares (predominantemente, mas não exclusivamente, linfócitos T e macrófagos) ocorre então, e é seguida pela viremia associada à célula. O vírus, que é endoteliotrópico, mesmo que a infecção dos neurônios e astrócitos possa ocorrer, se localiza nas pequenas artérias e capilares do

SNC, e em alguns outros tecidos, seguido de disseminação direta a partir das células infectadas circulantes. A inflamação das células endoteliais resulta, então, em vasculite levando a trombose e infarto do tecido neural suprido pelo vaso trombosado. Infecção latente do gânglio trigeminal e dos tecidos linfoides também pode ocorrer.

A lesão característica no SNC causada pela infecção com EHV-1 é a vasculite, que afeta as células endoteliais dos pequenos vasos sanguíneos com trombose e resulta em necrose focal do SNC (infarto). As lesões ocorrem em ambas as substâncias cinzenta e branca da medula espinhal, medula oblongata, mesencéfalo, diencéfalo e córtex cerebral (Fig. 14-80, *A*). O endotélio parece ser o local inicial de envolvimento (Fig. 14-80, *B*), com a subsequente degeneração da íntima e da média, resultando em hemorragia, trombose, extravasamento de proteínas plasmáticas para dentro do espaço perivascular, tumefação axonal com formação de balão na bainha de mielina e degeneração do corpo celular, além de agrupamento celular mononuclear variável. Outras lesões são a ganglioneurite cerebrospinal e a vasculite em tecidos não neurais, atingindo endométrio, cavidade nasal, pulmões, úvea do olho, hipófise e músculo esquelético. Corpos de inclusão não são aparentemente observados nas lesões do SNC.

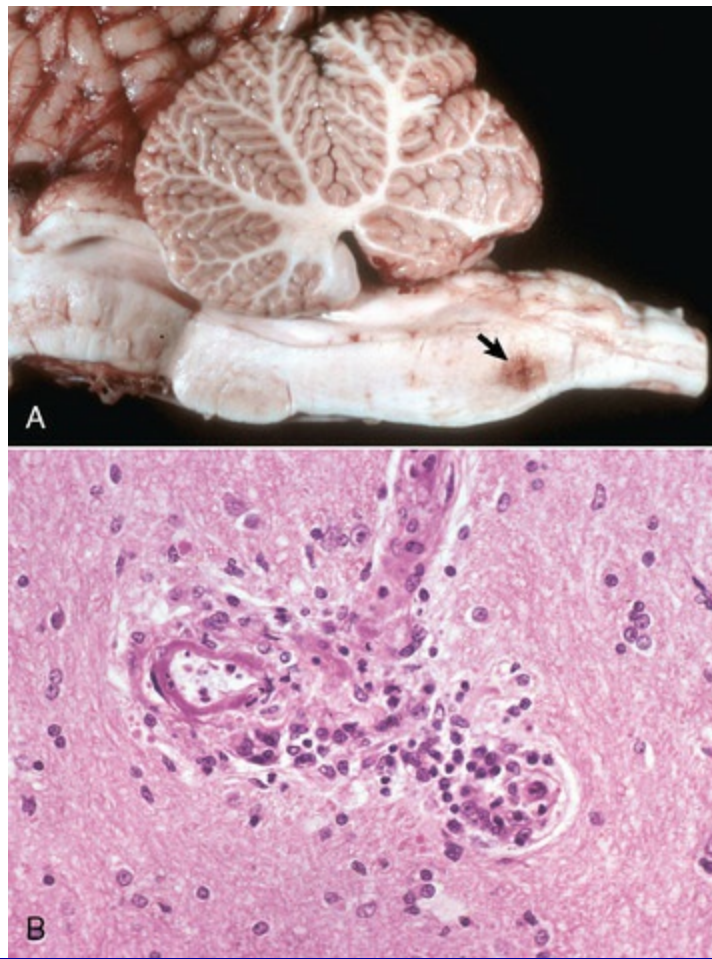



Fig. 14-80 Mieloencefalopatia equina por herpes-vírus 1, cérebro, corte sagitomedial.

A, Hemorragia, tronco encefálico, cavalo. Áreas focais ou multifocais de hemorragia e/ou necrose *(seta)* são características da encefalite equina por herpes-vírus, mas também ocorre na encefalite por vírus da artrite equina, nematodíase cerebrospinal e encefalomielite protozoária equina *(Sarcocystis neurona)*. **B,** Vasculite crônica e hemorragia, tronco encefálico, cavalo. A vasculite é a lesão principal. O vírus se localiza nas pequenas artérias, vênulas e capilares do sistema nervoso central, resultando em vasculite e necrose fibrinoide que, de vez em quando, leva a trombose e infarto focal do cérebro e da medula espinhal.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

A forma neurológica da infecção com EHV-1 tem uma distribuição mundial e afeta outros Equidae, incluindo as zebras em adição aos cavalos, mas parece ser relativamente incomum quando comparada à incidência de aborto e doença no trato respiratório superior causado pelo EHV-1. A doença neurológica pode acompanhar ou seguir-se à erupção de doença respiratória ou aborto. Uma erupção de encefalite aguda epizoótica na gazela de Thomson *(Gazella thomsoni)* foi descrita em 1997 em um jardim zoológico no Japão. Aquela doença se parece com a encefalite por herpes-vírus equino; e o vírus, chamado *de herpes-vírus gazela 1* (GHV-1), foi sorologicamente

relacionado com o EHV-1 e tinha um forte tropismo pelo endotélio.

A encefalite por hepes-vírus do tipo 1 tem sido suspeitada em diversas regiões do Brasil por muito tempo (PIMENTAL, *et al.* 2009). No entanto, o primeiro isolamento deste vírus em equinos acometidos por mieloencefalite foi feito em 2008 (LARA, *et al.* 2008) no Estado de São Paulo. Posteriormente, foi detectada a presença, no mesmo estado, da variante neuropatogênica G2254/D752 por meio de métodos moleculares. Recentemente, estudos com diversos isolados brasileiros foram conduzidos e diversas amostras têm se mostrado altamente neurovirulentas e neuropatogênicas em modelos experimentais. Mais estudos epidemiológicos e moleculares devem ser conduzidos para entender a real importância desta doença no plantel de equinos no Brasil.

Leituras sugeridas

LARA M.C.C.C.S.H., CUNHA E.M.S., VILLALOBOS E.M., et al. First isolation of equine herpesvirus type 1 from a horse with neurological disease in Brazil. *Arquivos do Instituto Biológico*. 2008;75:221–224.

MORI E., BORGES A.S., DELFIOL D.J.Z. First detection of the equid herpesvirus 1 neuropathogenic variant in Brazil. *Revue Scientifique et Technique – Office International des Épizooties (Imprimé)*. 2011;30:949–954.

MORI E., FAVARO L.L., SANTOS C.R., MAIORKA P.C. Equid Herpesvirus Type-1 Exhibits Neurotropism and Neurovirulence in a Mouse Model. *Journal of Comparative Pathology*. 2012;146:202–210.

PIMENTEL L.A., OLIVEIRA D.M., GALIZA G.J.N., et al. Doenças do sistema nervoso central de equídeos no semiárido Pesq. *Vet Bras*. julho 2009;29(7):589–597.

Protozoários

Encefalomielite Protozoária Equina (Sarcocistose)

A encefalomielite protozoária equina é uma doença de equinos causada pelo *Sarcocystis neurona*. O organismo adentra o corpo por meio da ingestão dos esporocistos, mas como o parasita invade o SNC não está claro. Estudos experimentais sugerem que os esporocistos ingeridos se multiplicam no tecido visceral, provavelmente o intestino, e, então, são transportados para o SNC, provavelmente via tráfego leucocitário. Acredita-se que no SNC a sequência típica de eventos na patogênese da lesão característica seja: (1) tráfego leucocítico com ativação parasitária focal e replicação; (2) intensa inflamação; (3) edema; e (4) intensa destruição tecidual afetando as substâncias cinzenta e branca.

As lesões macroscópicas podem ocorrer em todas as partes do neuroeixo, mas são

mais comuns na medula espinhal, particularmente mais nas intumescências cervical e lombar do que no cérebro propriamente dito. No cérebro, as lesões são mais comumente vistas no tronco encefálico. Quando as lesões estão presentes, consistem em focos necróticos descoloridos, frequentemente apresentando hemorragias de tamanhos variados (Fig. 14-81).

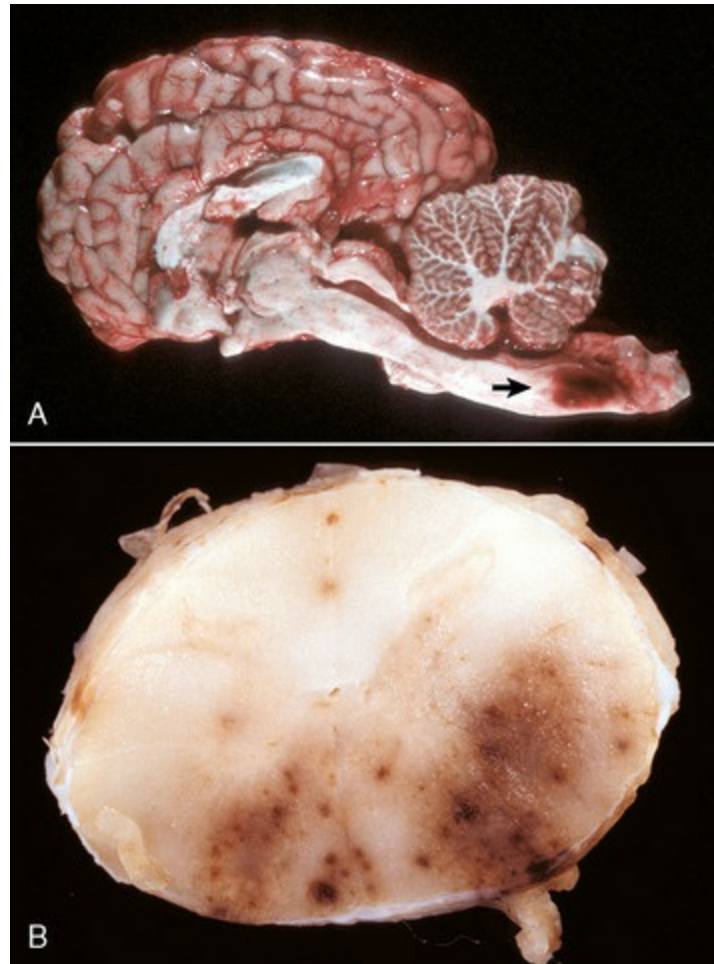



Fig. 14-81 Encefalomielite protozoária, cérebro, corte sagital, cavalo.

A, Observe o grande foco de hemorragia e necrose *(seta)* na medula caudal causada pelo *Sarcocystis neurona*. **B,** Medula espinhal lombar, corte transversal. Mielite em razão da infecção por *Sarcocystis neurona*. Hemorragia e necrose focal proeminentes estão presentes no funículo lateral direito e nos funículos direito e esquerdo ventrais.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University.)*

As lesões microscópicas ocorrem nas substâncias cinzenta e branca, e incluem necrose, hemorragia e acúmulo de linfócitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e poucas células gigantes multinucleadas na área perivascular e no neurófilo, ou, menos frequentemente, nas leptomeninges e na dilatação axonal. A astrocitose

gemistocítica pode ser proeminente. Nas lesões, o *Sarcocystis neurona* é pequeno e com forma de crescente a redonda, possui um núcleo bem definido e é frequentemente arranjado em agregados ou rosetas (Fig. 14-82). Os organismos podem ser difíceis de detectar, mas ocorrem intracelularmente em neurônios, células gigantes, neutrófilos ou macrófagos, ou podem ocorrer extracelularmente em cistos dentro do neurópilo. O *Sarcocystis neurona* não é caracteristicamente visto nas células endoteliais vasculares, um local comum de outros membros desse gênero.

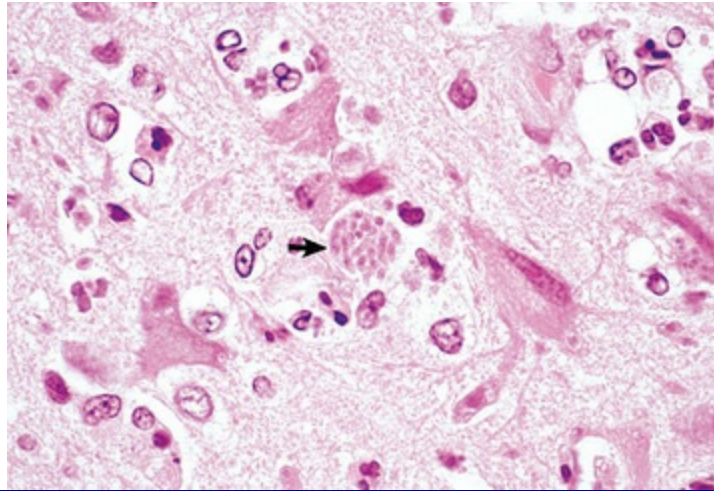



Fig. 14-82 *Sarcocystis neurona*, cérebro, cavalo.

O *Sarcocystis neurona* é um organismo protozoário pequeno, de forma crescente a redonda, encontrado em neurônios, células endoteliais e células da microglia. Eles podem ser dispostos em agregados não incistados *(seta)* ou rosetas intracelularmente e no tecido do SNC muitas vezes com uma resposta mista celular inflamatória leucocitária de gravidade variada. Os organismos podem ser difíceis de se detectar nos cortes histológicos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

O *Sarcocystis neurona* pode propagar-se para a cultura de tecidos, nos quais ele se desenvolve no citoplasma das células hospedeiras. Multiplica-se por endopoligenia, com desenvolvimento de esquizontes contendo merozoítos arranjados em rosetas em torno de um corpúsculo residual proeminente. O estágio esquizonte do organismo difere daqueles dos gêneros *Toxoplasma, Isospora, Eimeria, Besnoitia, Hammondia e Neospora* porque os merozoítos não têm róptrias, mas se assemelham ao estágio esquizonte de outros gêneros, como *Sacocystis* spp. e *Frenkelia.* Supõe-se que o gambá *coccidian, Sarcocystis falcatula,* e *Sarcocystis neurona* sejam sinônimos. Estudos sugerem que o gambá representa o hospedeiro definitivo e espécies de aves representam o

hospedeiro intermediário, fornecendo um reservatório para a infecção nos equinos.

A infecção por *Sarcocystis* spp. em espécies não equinas envolve organismos similares ao *Sarcocystis neurona.* Tais organismos têm sido associados à encefalomielite em bovinos, ovinos e cães, assim como quatis, mas tais infecções são esporádicas. As lesões e organismos têm sido observados adicionalmente no SNC em fetos bovinos infectados.

A infecção clínica ocorre tipicamente em equinos adultos jovens e os sinais são dependentes da área do SNC atingida pelo parasita. Os sinais podem ser depressão, alterações comportamentais, convulsões, alterações na marcha, ataxia, paralisia de nervo facial, inclinação da cabeça, paralisia da língua, incontinência urinária, disfagia, atrofia do músculo masseter e/ou músculos temporais, e atrofia do quadríceps e/ou glúteos.

Doenças Degenerativas

Metabólicas

Mieloencefalopatia Degenerativa Equina

A mieloencefalopatia degenerativa equina foi descrita em uma variedade de raças puras e cruzamentos de equinos. Uma doença similar foi descrita em zebras. A causa específica dessa desordem é desconhecida. Embora não haja uma forte correlação atualmente, existem algumas evidências que sugerem que uma deficiência de vitamina E poderia contribuir para essa doença, assim como acontece em uma desordem nas raças Morgan e Halfinger denominada *distrofia neuroaxonal.* Os investigadores encontraram baixos níveis de vitamina E em alguns equinos e a suplementação com esta vitamina resultou em melhora clínica ou redução na ocorrência da doença em alguns locais com alta incidência da mieloencefalopatia neurodegenerativa.

A vitamina E funciona como um antioxidante, protegendo as células da lesão mediada por radicais livres. A deficiência de vitamina E associada à abetalipoproteinemia e a várias síndromes de má absorção de gorduras em humanos,

assim como a deficiência experimentalmente induzida, resultam em desordens neurológicas com similaridades com as doenças equinas. Uma predisposição hereditária para a mieloencefalopatia degenerativa equina não foi excluída, mas não se encontrou um mecanismo específico até o momento. Embora essa doença possa ser multifatorial ou represente síndromes totalmente distintas com sobreposição de apresentações clínicas e lesões, elas são agrupadas aqui por causa das similaridades de suas apresentações clínicas e suas lesões.

Em equinos com mieloencefalopatia degenerativa, as lesões são microscópicas. A degeneração axonal na medula espinhal é a lesão mais notável; é bilateral e pode afetar todos os funículos, mas o funículo dorsal é o menos afetado. Os tratos espinocerebelares dorsais nos funículos laterais e nas áreas septomarginais do funículo ventral são frequentemente bastante afetadas. A perda de mielina ocorre secundariamente à degeneração axonal. Dependendo da duração da doença clínica, observa-se astrogliose. Outra lesão menos dramática em equinos afetados é a formação de esferoides eosinofílicos (Fig. 14-83). Em equinos, os esferoides foram descritos no núcleo grácil, nos núcleos cuneiformes medial e lateral do tronco encefálico terminal, e nos núcleos torácicos da medula espinhal. Os esferoides representam tumefações eosinofílicas no curso de um axônio que podem ser homogêneas, laminadas ou granulares. As tumefações são preenchidas com restos amorfos, fragmentos de membranas e organelas defeituosas.

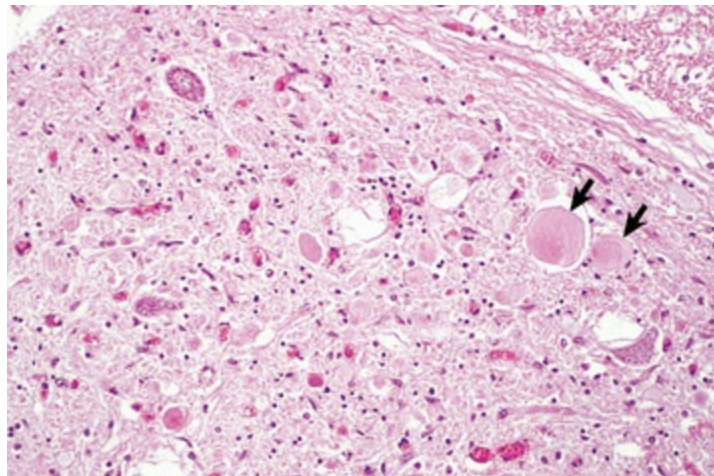



Fig. 14-83 Esferoides axonais e axônios distróficos, mieloencefalopatia degenerativa, medula espinhal, corno cinzento dorsal, cavalo.

Os axônios dos núcleos torácicos estão tumefeitos, arredondados e rosa-pálidos (esferoides axonais,

que são acúmulos de neurofilamentos e organelas estéreis) *(setas)*. Embora atribuída à deficiência de vitamina E, sua participação em doenças no sistema nervoso central não está firmemente estabelecida. A vitamina E funciona como um antioxidante, protegendo as células da lesão mediada por radicais livres. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Uma síndrome clinicamente similar ocorre em equinos das raças Morgan e Halfinger. As lesões consistem em esferoides eosinofílicos nos núcleos do tronco encefálico como previamente descrito, mas a intensa degeneração axonal não ocorre na medula espinhal. A causa dos esferoides axonais e dos axônios distróficos na mieloencefalopatia degenerativa equina e na distrofia neuroaxonal é desconhecida; entretanto, suspeita-se de alterações no fluxo axoplásmico. As análises imuno-histoquímicas demonstram que os esferoides e os axônios distróficos contêm elevadas quantidades de proteínas envolvidas no movimento, ligação e fusão das vesículas sinápticas às membranas plasmáticas. Estes achados sugerem que o rompimento do fluxo axoplásmico tem uma participação na patogênese dos axônios distróficos na mieloencefalopatia degenerativa equina e na distrofia neuroaxonal.

Clinicamente, a mieloencefalopatia degenerativa equina e as distrofias neuroaxonais ocorrem especificamente em equinos jovens. O início é insidioso e os sinais clínicos são simétricos, com espasticidade, ataxia e paresia dos membros.

Degeneração Neuronal Primária

Degeneração neuronal cerebelar primária

A abiotrofia cerebelar equina, uma degeneração neuronal cerebelar primária, ocorre em potros árabes ou seus cruzamentos e em pôneis Gotland suecos. Um mecanismo recessivo autossômico de herança é aventado, mas o mecanismo de lesão não está claro. Embora macroscopicamente o cerebelo possa estar discretamente reduzido em tamanho, microscopicamente, as células de Purkinje e seus axônios proximais apresentam-se dilatados (Fig. 14-84). Com o tempo, pode ocorrer perda das células de Purkinje e de neurônios da camada granular. Os sinais clínicos aparecem entre o momento do nascimento e 9 meses de idade, e incluem tremores da cabeça, ataxia e espasticidade.

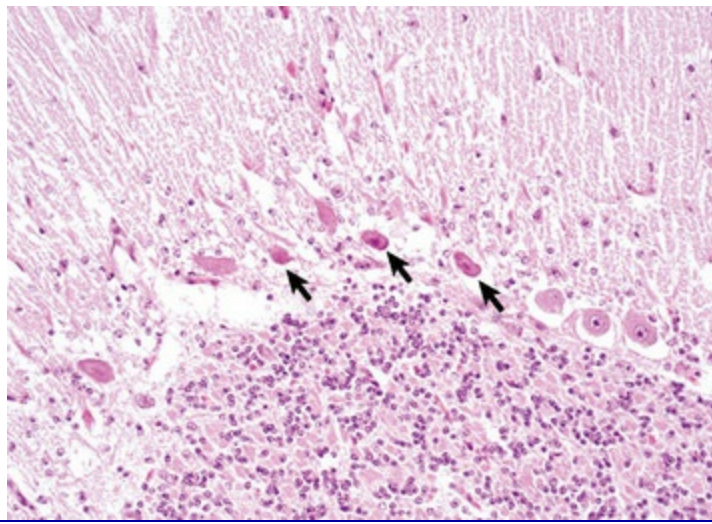



Fig. 14-84 Degeneração cerebelar equina, cerebelo, cavalo.

As células de Purkinje no cerebelo mostram alterações condizentes com necrose, tais como corpúsculos celulares encolhidos e picnose nuclear *(setas)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Nutricional

Deficiência de Vitamina E

Consulte a seção anterior sobre Mieloencefalopatia Degenerativa Equina.

Toxicoses

Toxinas Microbianas

Leucoencefalomalácia

A ingestão de alimento mofado, principalmente milho ou subprodutos do milho, contaminado com o fungo *Fusarium verticilloides* (anteriormente chamado de *Fusarium moniliforme*) causa uma doença neurológica fatal aguda em equinos chamada de *leucoencefalomalácia.* A toxina primária isolada do *Fusarium verticilloides* foi denominada *de fumonisina B1,*embora outras fumonisinas tenham sido extraídas. O exato mecanismo de lesão não foi totalmente definido. Com base no caráter e na progressão das lesões, o dano vascular foi sugerido como lesão primária. Embora não comprovado, alguns patologistas acreditam que as lesões macroscópicas acontecem em razão das áreas de infarto. As fumonisinas rompem as membranas celulares, são associadas à peroxidação de lipídios de células e membranas celulares, inibem a

síntese de macromoléculas e DNA, e podem aumentar a produção de TNF-α pelos macrófagos. Além disso, as fumonisinas inibem a enzima ceramida sintetase, interferindo com a síntese de esfingolipídios. Os esfingolipídios são compostos bioativos que participam na regulação do crescimento, diferenciação e funções metabólicas celulares, e da morte da célula apoptótica.

As lesões macroscópicas envolvem a substância branca dos lobos frontal e parietal dos hemisférios cerebrais mais comumente, mas casos com o envolvimento de tratos maiores da substância branca no tronco encefálico e substância branca cerebelar profunda foram descritos (Fig. 14-85). Como resultado das lesões na substância branca, incluindo edema, a tumefação do cérebro é marcada por achatamento dos giros cerebrocorticais. As lesões são frequentemente bilaterais, mas não simétricas, são iguais em gravidade e podem ser extensas. As lesões macroscópicas características no momento da morte são a presença de áreas de malacia amarelada gelatinosa e a liquefação da substância branca afetada em função, predominantemente, da quebra de lipídios acompanhada por hemorragia. A razão pela qual a substância branca, incluindo a substância branca subcortical, é primordialmente envolvida — enquanto que a substância cinzenta cerebral é poupada — está relacionada com uma vulnerabilidade particular dos vasos sanguíneos da substância branca. O mecanismo para essa vulnerabilidade seletiva ainda é desconhecido.

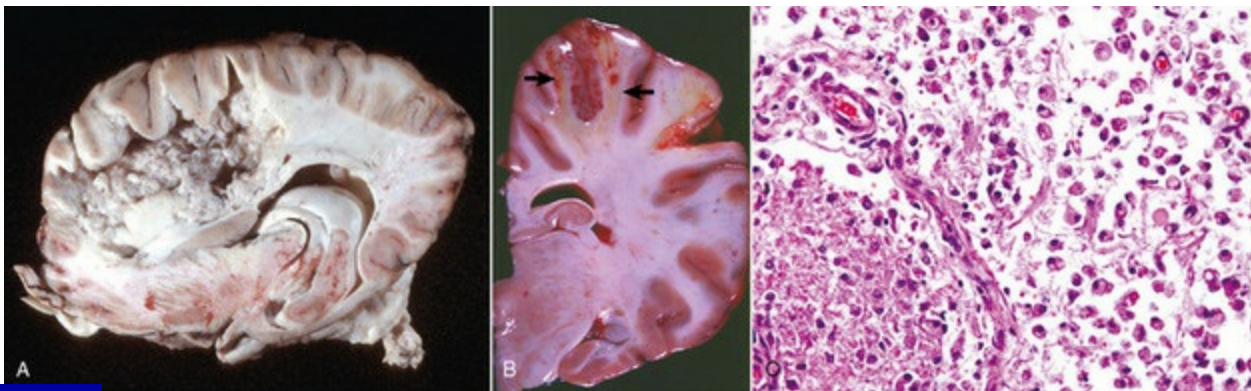



Fig. 14-85 Leucoencefalomalácia, cavalo, cérebro.

A, Corte sagital. A substância branca dos lobos frontal e parietal está necrótica (malacia). A substância cinzenta não é afetada. Essa doença é causada pela toxina fumonisina B_1 produzida pelos fungos *Fusarium moniliforme,* que crescem em grãos de alimentos danificados. Observe que esse caso

demonstra a extensão e a distribuição da necrose liquefativa na substância branca nessa doença. Uma apresentação mais característica é mostrada em **B. B,** Corte transversal. A substância branca dos três giros cerebrais localizados no topo da ilustração tem áreas de amolecimento gelatinoso amarelo *(setas)* e hemorragia. Por causa da ausência de cavitação (necrose liquefativa), a idade dessa lesão provavelmente é menor do que a lesão mostrada em **C. C,** Observe a grave lesão da substância branca. Os axônios mielinizados são fragmentados, e os restos de mielina são abundantes. Numerosos macrófagos estão presentes no espaço anteriormente ocupado por axônios mielinizados, e eles estão fagocitando os restos celulares. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** cortesia de Dr. W. Haschek-Hock, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Microscopicamente, a substância branca afetada sofre necrose coagulativa ou liquefativa, e o neurópilo é lesado pelo acúmulo de um fluido proteináceo róseo com neutrófilos e macrófagos esparsos (Fig. 14-85, *C*). A borda da lesão é rodeada por edema difuso ou perivascular, hemorragia perivascular e vasos sanguíneos com pequenos punhos leucocitários. As paredes dos vasos sanguíneos são degenerados ou necróticos, e algumas são infiltradas com neutrófilos, células plasmáticas e eosinófilos. Embora não frequentemente observada, a trombose ocorre. Outras alterações características incluem edema e manguitos perivasculares nas leptomeninges, e necrose neuronal nas camadas profundas ou em toda a extensão da substância cinzenta sobrejacente. Lesões similares têm sido descritas na medula espinhal, onde a substância cinzenta é preferencialmente afetada.

A leucoencefalomalácia também pode estar associada à hepatotoxicidade, ou esta pode ser a principal manifestação. Além disso, outros animais, entre os quais suínos, patos e galinhas, são suscetíveis, mas a doença clínica e as lesões geralmente refletem lesões pulmonar, hepática ou renal. Os sinais clínicos podem incluir depressão, torpor, pressão da cabeça contra obstáculos, apatia, cegueira ou convulsões. Uma rápida progressão destes sinais clínicos seguida de morte é típico entre 1 e 10 dias após o início dos sinais.

Toxinas de Plantas

Intoxicação por Centaurea spp.

Equinos que pastam a *Centaurea solstitialis* (cardo amarelo-estrela) ou a *Centaurea*

repens (erva russa) desenvolvem uma desordem conhecida como *encefalomalacia nigropálida.* Essa doença é similar à doença de Parkinson em humanos e foi proposta como modelo para estudos experimentais da afecção de humanos. A causa específica da síndrome não está comprovada. A lactona sesquiterpeno isolada da *Centaurea repens*, denominada *repina*, pode fornecer uma base para a neurotoxicidade. A citotoxicidade nas culturas de células foi associada à depleção de glutationa (um importante antioxidante), com um aumento nas espécies reativas de oxigênio e evidências de lesão na membrana nas células PC12 (uma linhagem de célula de feocromocitomas) e nos astrócitos murinos. Altas concentrações de monoaminoxidase envolvida no metabolismo de dopamina normalmente encontradas no trato estriatonigral dopaminérgico (p. ex., estriato e substância negra [regulam balanço e movimento]) poderiam tornar estas áreas do cérebro mais suscetíveis à lesão oxidativa causada pela repina. O mecanismo pelo qual a repina poderia causar um aumento no estado oxidativo com depleção de glutationa, produção da radicais livres e lesão às membranas celulares é desconhecido. A repina também é suspeita de inibir a liberação de dopamina no estriato de ratos, contribuindo potencialmente para as manifestações clínicas da doença. Outras potenciais toxinas isoladas da *Centaurea solstitialis* são o aspartato aminoácido e glutamato excitotóxicos. É improvável que estes aminoácidos estejam envolvidos na doença de ocorrência natural.

As lesões cerebrais macroscópicas são bem demarcadas nos focos de coloração amarela e malacia no globo pálido (palidal) e na substância negra (nigro) (Fig. 14-86). As lesões são geralmente bilaterais e variam em intensidade; entretanto, lesões unilaterais também podem ocorrer. Microscopicamente, a necrose com perda de neurônios é a lesão primária; porém, axônios, glia e vasos sanguíneos também se apresentam necróticos. Os restos são fagocitados pelos macrófagos (monócitos) recrutados para dentro da lesão a partir da corrente sanguínea.

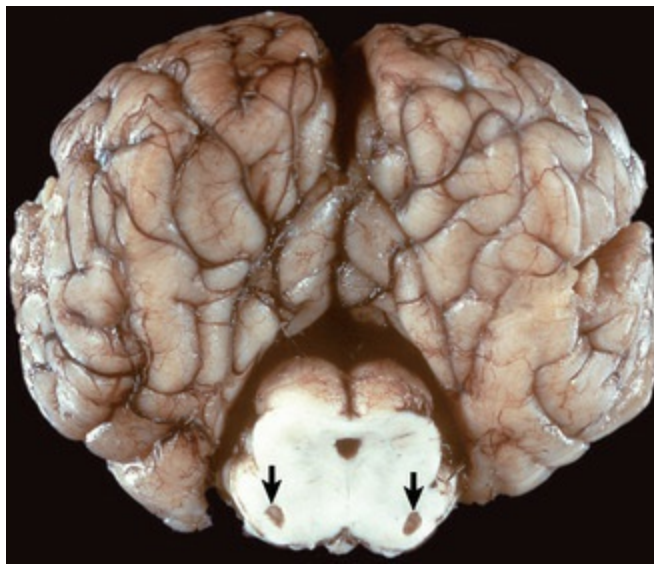



Fig. 14-86 Encefalomalacia nigropalidal equina, cérebro, corte transversal através do mesencéfalo ao nível do colículo rostral, cavalo.

Essa lesão é causada pela intoxicação por cardo-estrela amarelo. Observe as lesões cavitárias (malacia) simétricas na substância negra *(setas)*, resultado da necrose e fagocitose pelas células gitter.

(Cortesia de Dr. L. Lowenstine, School of Veterinary Medicine, University of California-Davis; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

A pastagem de uma planta por 1 mês ou mais durante os meses quentes de verão, quando as outras forragens estão secas e pouco palatáveis, pode causar a doença clínica. Os equinos afetados apresentam torpor, movimentos mastigatórios persistentes e têm dificuldade de se alimentar e beber água. A morte geralmente é resultado de emaciação e inanição.

Condições Diversas

Para a discussão da degeneração neuronal primária afetando espécies animais individuais, ver as seções que abordam as doenças específicas para a espécie.

Colesteatomas

Os colesteatomas, também chamados de *granulomas de* colesterol, se formam no plexo coroide dos ventrículos em equinos com o avanço da idade. Estas massas são, em geral, incidentais, mas descrições sugerem que se elas crescem o suficiente e ocluem o fluxo do FCE, podendo resultar em hidrocefalia. Os colesteatomas são massas firmes, pálidas a amarelo-amarronzadas e com uma superfície papiliforme lisa (Fig. 14-87). Ocasionalmente, as massas são mineralizadas. Essa lesão resulta de edema e

hemorragias pequenas mas repetidas dentro do plexo coroide que resultam em depósitos de colesterol. Estes depósitos elicitam reação inflamatória de corpo estranho (granuloma de corpo estranho) no plexo coroide.

Fig. 14-87 Granuloma de colesterol (colesteatoma), cérebro, corte sagital, cavalo.
O plexo coroide do ventrículo lateral contém uma massa expansível que consiste principalmente em colesterol e resposta inflamatória granulomatosa *(seta)*.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Doenças Circulatórias

Síndrome da Asfixia Periparto

A síndrome da asfixia periparto (potro bobo, síndrome do mal ajustamento neonatal ou potro que late) é atribuída ao prejuízo do fluxo sanguíneo umbilical normal entre a mãe e o feto durante o parto, resultando em diminuição do fluxo vascular para o cérebro fetal. As causas geralmente são aquelas relacionadas com a interrupção do fluxo sanguíneo umbilical, como torção ou compressão do cordão umbilical, que ocorre na distocia ou separação prematura da placenta, causada possivelmente por intoxicação por festuca (uma gramínea tóxica).

As lesões macroscópicas são presença de áreas de necroses corticais laminares e similares àquelas descritas para a polioencefalomalácia bovina. Nos estágios iniciais da doença, os giros cerebrais apresentam-se edemaciados e tumefeitos. O córtex pode apresentar uma descoloração amarelo-acinzentada distribuída em um padrão laminar

vários dias após o início da doença. Se o animal sobrevive por um período de tempo maior, observa-se atrofia cerebrocortical. Microscopicamente, as lesões iniciais consistem em edema cortical laminar e necrose neuronal seguidos de acúmulo de células gitter e fagocitose dos restos celulares.

Os sinais clínicos nos potros com síndrome da asfixia periparto são vocalização semelhante a latidos de cão, convulsões, andar obstinado, ausência de reflexo da sucção e perda de afinidade pela égua. Os potros afetados estão geralmente normais nas primeiras 12 a 24 horas e, então, pioram rapidamente com o agravamento da necrose neuronal.

Doenças de ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

As doenças que ocorrem em muitas ou todas as espécies animais são discutidas na seção Doenças dos Animais Domésticos.

Doenças Causadas por Micro-organismos

Bactérias

Listeriose

A listeriose, uma doença bacteriana com uma afinidade particular pelo SNC, é vista principalmente em ruminantes domésticos. Existem evidências de que a *Listeria monocytogenes,* uma bactéria gram-positiva intracelular facultativa, entra nos ramos sensorial e motor do nervo trigeminal através da mucosa da cavidade oral. Outros ramos de nervos craniais que inervam a cavidade oral e a faringe também podem estar envolvidos. A bactéria migra, via axônios sensoriais e usando o transporte axonal retrógrado, para o gânglio trigeminal e, então, para dentro do cérebro (medula) ou via axônios motores diretamente para o mesencéfalo e medula (neurônios motores – núcleo do nervo cranial V). A infecção pode disseminar-se rostral e caudalmente para outras áreas do tronco encefálico. As lesões são ocasionalmente encontradas no cerebelo e na medula espinhal cervical cranial. Esses locais são provavelmente o resultado de extensão direta da infecção porque a *Listeria*

monocytogenes é uma bactéria móvel que se espalha de célula a célula na sua fase replicativa.

O mecanismo de lesão tecidual não está completamente definido; entretanto, a lesão aos neurônios e axônios é provavelmente secundária ao efeito relacionado com a inflamação Uma correlação entre o grau de imunidade mediada por célula e a gravidade do dano no cérebro sugere que uma lesão imunológica pode ocorrer. Estudos recentes em um modelo murino, entretanto, indicaram que a resposta dos linfócitos T é insignificante somente nos estágios iniciais da listeriose fatal. A imunização antes da infecção experimental aumenta as respostas de linfócitos T $CD4^+$ e $CD8^+$, e possibilita uma grande sobrevivência. Outros estudos têm mostrado um aumento na produção de fator de necrose tumoral-α e de interleucina (IL)-10 em infecções murinas fatais. O primeiro é capaz de causar dano ao cérebro (morte de célula por apoptose) e aumentar outras respostas imunes do SNC; a última tem um efeito supressivo nas reações neuroimunológicas. O organismo também produz a hemolisina (listeriolisina), que é um fator de virulência necessário para a multiplicação intracelular.

Uma vez que a bactéria entre no SNC, estudos experimentais recentes sugerem que a *Listeria monocytogenes* pode infectar diretamente os neurônios, a microglia, as células epiteliais do plexo coroide e os macrófagos recrutados no exsudato inflamatório. A bactéria se espalha de célula a célula usando uma fosfolipase secretada que quebra uma variedade de fosfolipídios, incluindo a esfingomielina (um componente da mielina) e os fosfolipídios nas membranas celulares (Fig. 4-29). A lesão axonal e a morte neuronal são, provavelmente, atribuídas aos processos inflamatórios, especialmente à ação da listeriolisina e das lipases.

As lesões macroscópicas estão usualmente ausentes, mas a opacidade leptomeningeana, o foco de descoloração amarelo-amarronzado (0,1 a 0,2 mm em diâmetro na área do núcleo dos nervos cranianos V e VIII), a hemorragia, a necrose no tronco encefálico terminal e o FCE opaco têm sido notados. Microscopicamente, a meningoencefalite centrada sobre a ponte e a medula, e envolvendo ambas as substâncias cinzenta e branca, é característica (Fig. 14-88). Essas lesões, entretanto,

podem estender-se do diencéfalo para a medula caudal ou medula espinhal cervical cranial. Lesões pequenas e iniciais consistem em perda dos grupos de células microgliais. Com o tempo, essas lesões aumentam e contêm um número variável de neutrófilos (Fig. 14-88, *B*), e, mais tarde, os neutrófilos dominam (microabscessos); mas, em alguns focos, os macrófagos podem ser a célula principal. A necrose e o acúmulo de células gitter podem ser significativos em alguns casos. Numerosos bacilos gram-positivos podem ser detectados em algumas lesões (Fig. 14-88, *C*). A leptomeningite está regularmente presente e é frequentemente grave, e o exsudato é composto de macrófagos, linfócitos, plasmócitos e uns poucos neutrófilos. A ganglioneurite cranial envolvendo o nervo trigeminal e o gânglio também muitas vezes está presente.

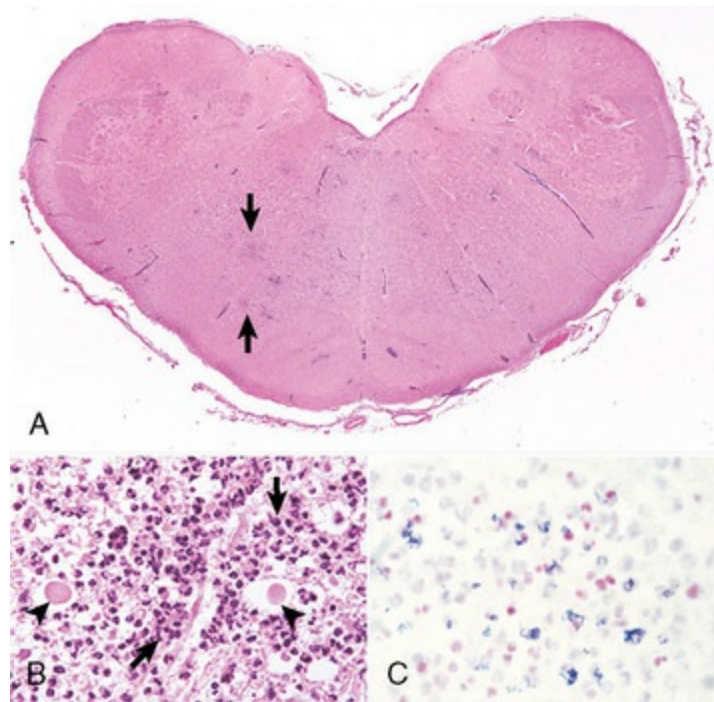



Fig. 14-88 Listeriose, medula, vaca.

A, Microabscessos. Observe as áreas de descoloração azul-claro nessa ampliação submacroscópica da medula oblongata *(setas)*. As áreas azuis menos definidas são agregados de neutrófilos (microabscessos) e as lesões lineares azuis são agrupamentos perivasculares. A *Listeria monocytogenes*, o agente causador, usa o transporte axonal retrógrado, via nervos craniais, para entrar no sistema nervoso central e se localizar na medula oblongata (tronco encefálico) e medula espinhal cervical proximal. A lesão é raramente visível na observação macroscópica. Coloração H&E. **B**, Os microabscessos precoces *(setas)* e a inflamação são o resultado de mediadores inflamatórios que lesaram os axônios *(pontas de seta)* e que levarão à degeneração walleriana, vista aqui no estágio de axônios eosinofílicos tumefeitos. Coloração H&E. **C,** A *Listeria monocytogenes,* que é gram-positiva *(azul),* pode, algumas vezes, ser detectada em microabscessos em corte histológico corado por Gram.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A listeriose apresenta-se em três formas patológicas: a meningoencefalite, aborto e natimorto, e septicemia A menos frequente se desenvolve em animais jovens, possivelmente a partir de uma infecção no útero. As formas encefálica e genital da doença raramente ocorrem juntas em um único animal, ou no mesmo rebanho ou manada. As infecções em humanos também ocorrem. Os sinais clínicos da listeriose meningoencefálica estão relacionados com lesões no tronco encefálico e incluem insensibilidade, torcicolo, paralisia facial unilateral e sialorreia causada pela paralisia faringeal. Os sinais de disfunção dos nervos craniais ocorrem por causa da inflamação na medula e nos pontos. A morte geralmente ocorre dentro de poucos dias após os sinais iniciais e é precedida por decúbito e movimentos de pedalar. A silagem é a fonte mais comum de infecção. Se a silagem é contaminada com solo contendo *Listeria monocytogenes,* e é impropriamente preparada e armazenada (pH $>5,4$), o organismo pode se multiplicar.

Meningoencefalite Trombótica

O Histophilus somni (antes denominado, *Haemophilus somnus),* um pequeno bacilo gram-negativo, causa infecção septicêmica no gado com variáveis apresentações clínicas, incluindo pneumonia, poliartrite, miocardite, aborto e meningoencefalite. A doença é mais prevalente no gado confinado, mas pode ocorrer em outras situações. Todas as manifestações, particularmente a meningoencefalite, tendem a ser esporádicas com um ou múltiplos animais de um rebanho afetados. A forma da doença no SNC tem sido denominada *meningoencefalite trombótica* (MET), previamente referida como *meningoencefalite tromboembólica* (METE). Os trombos murais da lesão vascular local, em vez do tromboêmbolo de locais distantes da lesão vascular, como os pulmões, são o principal tipo de trombo nessa doença.

A patogênese da infecção por *Histophilus somni* (antes denominado, *Haemophilus somnus)* não está completamente compreendida. Muitos bovinos abrigam o organismo no trato gastrointestinal superior sem evidências da doença; mas, sob

certas circunstâncias, ele invade para causar uma infecção clínica grave. O(s) mecanismo(s) de invasão da corrente sanguínea é conhecido, mas o trato respiratório é o local inicial da replicação bacteriana, seguido pela disseminação hematógena no SNC. Uma vez que a bactéria ganha acesso à circulação (êmbolos bacterianos), os êmbolos se alojam na interface das substâncias cinzenta e branca nos microvasos. Os organismos se aderem às células endoteliais, presumivelmente via interação mediada por receptor, e provocam contração da célula endotelial e descamação. O colágeno subendotelial é exposto, iniciando uma cascata de eventos que culmina em vasculite, trombose e infarto. A bactéria dentro do infarto replica-se e causa inflamação. O lipooligossacarídeo, um fator tóxico produzido pelo *Histophilus somni* (antes denominado, *Haemophilus somnus),* pode proteger a bactéria das defesas do hospedeiro. Os neutrófilos bovinos, os monócitos sanguíneos e os macrófagos alveolares são incapazes de matar o organismo, permitindo que a infecção se estabeleça.

As lesões macroscópicas no SNC têm focos de hemorragia de tamanho irregular e necrose espalhada aleatoriamente, e são visíveis em ambas as superfícies de corte (Fig. 14-89). As lesões são mais frequentes no cérebro, comumente na interface cortical substância cinzenta-substância branca. A localização da lesão pode refletir mudança no diâmetro e no padrão de fluxo dos vasos sanguíneos, permitindo que a bactéria se aloje, adira e replique-se nesses vasos. A medula espinhal também tem lesões. Outras lesões são a tumefação do cérebro causada por edema e a leptomeningite com opacificação do FCE.

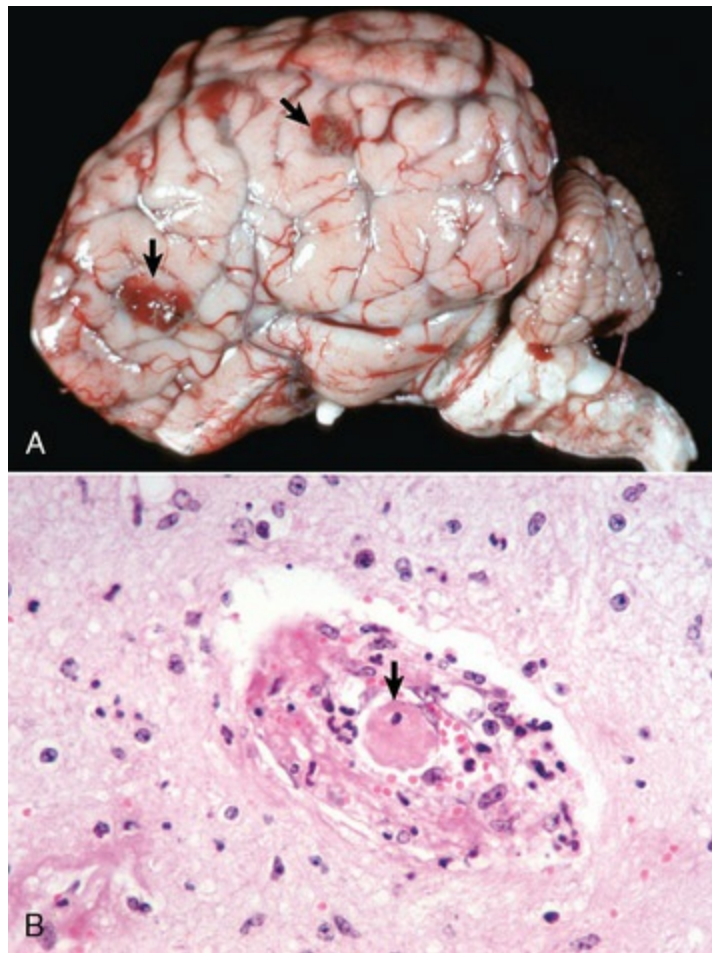



Fig. 14-89 Meningoencefalite trombótica (anteriormente designada por *meningoencefalite tromboembólica)*, cérebro, touro.

A, Na superfície do córtex cerebral *(setas),* existem várias lesões avermelhado-marrons. Estas lesões são áreas de necrose, hemorragia e inflamação secundária a vasculite e trombose causadas pelo *Histophilus somni* (antes denominado *Haemophilus somnus*). Tais infartos sépticos são distribuídos aleatoriamente (disseminação hematógena) por todo o sistema nervoso central, incluindo a medula espinhal. As lesões mostradas aqui não são muito graves. **B,** Um trombo *(seta)* está presente no lúmen vascular. Observe a resposta inflamatória aguda, o edema, e a fibrinogênese e hemorragia na parede do vaso. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. H. Leipold, College of Veterinary Medicine, Kansas State University. **B** cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

As lesões microscópicas em todos os órgãos, incluindo o SNC, são inicialmente marcadas por vasculite e necrose vascular seguidas por trombose e infarto. A vasculite séptica, o evento inicial, é seguida por edema e por um influxo de neutrófilos e macrófagos dentro e ao redor das paredes dos vasos e do parênquima adjacente. As colônias de pequenos bacilos gram-negativos são frequentes nos trombos, dentro e ao redor dos vasos afetados, e nas áreas de necrose.

Clinicamente, as vacas afetadas são inicialmente atáxicas, se movimentam em

círculos e parecem cegas. Com a progressão da doença, elas podem apresentar convulsões, coma e morte.

Viroses

Herpesviroses

Febre catarral maligna bovina

A febre catarral maligna é geralmente uma doença esporádica altamente fatal em bovinos e outros ruminantes, entre os quais o cervo, o búfalo e o antílope, e pode atingir vários animais em um rebanho. A doença tem disseminação mundial e as características clinicopatológicas não diferem significativamente de uma parte do mundo para outra. Os tecidos-alvo primários são a vasculatura e os órgãos linfoides, e os tecidos epiteliais (particularmente os tratos respiratório e gastrointestinal); mas os rins, fígado, olhos, articulações e SNC também são afetados em algumas vacas. O vírus parece ser transferido entre tecido linfoide/células e células endoteliais via tráfego leucocítico nos linfócitos T. Dois tipos gerais da doença ocorrem, as formas associadas a carneiros e as derivadas do gnu. Os agentes que as causam pertencem à subfamília do herpes-vírus Gamaherpesvirinae. A doença ocorre fora da África, causada pelo herpes-vírus 2 ovino (OHV-2), e frequentemente envolve o contato próximo entre o presumido carneiro "portador" e ruminantes suscetíveis. Tal distúrbio foi recentemente descrito no boi almiscarado (*Ovibos moschatus*), no cabrito montês (*Capra nubiana*) e na gazela (*Oryx gazella*). Na África e, ocasionalmente, em estabelecimentos de vida selvagem fora do continente, a fonte da infecção (designada herpes-vírus *alcelafino 1* ou AHV-1) é o gnu. Dois outros vírus antigenicamente relacionados, que aparentemente não causam a doença natural, incluem o herpesvírus alcelafino 2 (AHV-2) e o herpes-vírus hipotragino 1 (HiHV-1), que têm sido isolados de gnus africanos e antílopes, respectivamente. É comumente aceito que os bovinos e outros ruminantes suscetíveis contraem a doença na natureza após infecção respiratória ou oral durante contato com carneiros portadores (presumido) e gnus, particularmente no momento do parto. Um processo mediado por célula e linfocítico citotóxico tem sido suposto estar envolvido no

desenvolvimento de vasculite necrosante.

As lesões macroscópicas do SNC são a hiperemia ativa e a opacificação das leptomeninges em função da meningoencefalomielite não supurativa e vasculite. O agrupamento perivascular linfocítico e vários graus de vasculite necrosante ocorrem nas leptomeninges e em todas as partes do cérebro, e, ocasionalmente, na medula espinhal, com a substância branca consistentemente mais envolvida. Outras lesões no SNC afetado incluem degeneração neuronal variável, microgliose, coroidite, necrose de células ependimárias e ganglioneurite. Os sinais clínicos referidos a infecção no SNC podem abranger tremores, calafrios, ataxia e nistagmo.

Rinotraqueíte infecciosa bovina

Embora o herpes-vírus bovino 1 (BHV-1) ocasionalmente cause uma meningoencefalite não supurativa primariamente em bovinos jovens, duas variantes do BHV-1 isoladas na Argentina e na Austrália (referidas como BHV-1 subtipos 3a e 3b, respectivamente), e recentemente o BHV-5 (isolado na América do Sul, principalmente Argentina e Brasil), têm um tropismo particular pelo SNC. Evidências recentes sugerem que o BHV-5 usa uma via intranasal para infectar e se replicar na mucosa nasal e, então, entrar no SNC por transporte axonal retrógrado usando os nervos trigeminal e olfatório.

As lesões macroscópicas são não específicas e incluem congestão meningeal e petequiação nas áreas ventrais do cérebro. As lesões microscópicas consistem em meningoencefalite linfomonocítica (não supurativa) com a presença ocasional de neutrófilos. Outras mudanças são degeneração neuronal, vasculite, malacia focal, e presença de inclusões acidofílicas intranucleares nos neurônios e astrócitos.

Clinicamente, a deflagração da doença ocorre em bovinos jovens com idade variando entre 5 e 18 meses. As lesões também podem envolver os olhos (conjuntivite) e tecidos dos sistemas reprodutor, alimentar e tegumentar em adição ao sistema nervoso.

O herpes-vírus bovino tipo 5 é um importante patógeno de bovinos jovens e adultos que é diagnosticado com frequência em várias regiões do Brasil (Salvador *et al.* 1998, Ricci *et al.* 2007;

Riet-Correa, *et al.* 2006). Esta doença é um importante diferencial de processos neurológicos em bovinos. Achados de necropsia podem estar ausentes, mas normalmente se observa tumefação das porções rostrais do córtex telencefálico e achatamento das circunvoluções com segmentos amarelados e amolecidos, além de poderem ser observados focos de malacia na substância cinzenta dos núcleos basais e do tálamo. Histologicamente, observa-se meningoencefalite não supurativa necrosante, principalmente no córtex telencefálico frontal, associada a inclusões intranucleares eosinofílicas em astrócitos e neurônios, embora a frequência dessas inclusões não seja regularmente descrita. O isolamento viral é importante para o diagnóstico, mas as provas de imuno-histoquímica e de biologia molecular vêm sendo de grande auxílio no diagnóstico da enfermidade (Hübner *et. al.* 2005; Badial, *et al.* 2009).

Leituras sugeridas

BADIAL, P.R.; OLIVEIRA-FILHO, J.P.; OLIVO, G; CAGNINI, D.Q.; BORGES, A.B. Identificação Molecular do Herpesvírus Bovino Tipo 5 em um Bovino Confinado Associado com Diagnóstico Diferencial Laboratorial de Outras Causas de Polioencefalomalácia. **Ciência Animal Brasileira** – Suplemento 1, 2009 – Anais do VIII Congresso Brasileiro de Buiatria.

HÜBNER S., PESCADOR C.A., CORBELLINI L.G., DRIEMEIER D. Otimização da Imuno-Histoquímica para detecção de herpesvírus bovino tipo (BHV-5) em tecidos do sistema nervoso central fixados com formaldeído. *Arq Bras Med Vet Zoot*. 2005;57(1):1–6.

SALVADOR S.W.C., LEMOS R.A.A., RIET-CORREA F., et al. Meningoencefalite em bovinos causada por herpesvírus bovino-5 no Mato Grosso do Sul e São Paulo. *Pesq Vet Bras*. 1998;18:76–83.

RIET-CORREA G., DUARTE M.D., BARBOSA J.D., et al. Meningoencefalite e polioencefalomalácia causadas por herpesvírus bovino-5 no Estado do Pará. *Pesq Vet Bras*. jan./mar. 2006;26(1):44–46.

RISSI D.R., RECH R.R., FLORES E.F., et al. Meningoencefalite por herpesvírus bovino-5. *Pesq Vet Bras*. julho 2007;27(7):251–260.

Lentiviroses

Visna

A visna, que significa deterioração, é uma doença lentamente progressiva de ovinos. É causada por uma cepa do complexo do vírus maedi-visna ovino (MVV), um de oito vírus *lenti* (lento) básicos (família Retroviridae). Uma cepa diferente dos mesmos vírus causa uma pneumonia intersticial linfocítica denominada *maedi*.

Em anos recentes, a compreensão dos fatores associados à infecção, incluindo os mecanismos de desenvolvimento da lesão, foi aprofundada. A visna é uma doença viral persistente que provavelmente resulta da habilidade do vírus em formar pró-

vírus e interagir dentro do genoma hospedeiro. O vírus também pode mudar suas características antigênicas (alteração antigênica), o que permite a ele escapar dos efeitos da reação imune do hospedeiro. Embora os vírus da visna e outros lentivírus possam infectar pró-monócitos e monócitos na medula óssea e no sangue, a replicação viral é restrita a estas células, onde permanecem como pró-vírus DNA até a maturação e diferenciação em macrófagos. A replicação viral primária ocorre em células da linhagem monócito-macrófago-microglial. Então, o vírus da visna entra no SNC pela via do tráfego dos macrófagos infectados com vírus. O vírus da visna também pode estar presente nos oligodendrócitos e nos astrócitos localizados no foco da desmielinização. Foi sugerido que o vírus ganha acesso a estas células via contato próximo com os monócitos infectados. Estudos recentes sugerem que o vírus também pode infectar e se replicar nas células endoteliais. Tal mecanismo pode fornecer uma via adicional para a entrada viral dentro do SNC e o potencial para causar alterações na barreira hematoencefálica.

Embora lesões macroscópicas não sejam frequentemente observadas, elas podem ocorrer em áreas de inflamação proeminente, onde elas aparecem como áreas amarelas pálidas. As lesões microscópicas iniciais afetam as substâncias cinzenta e branca subjacentes ao epêndima do sistema ventricular do cérebro e o canal central da medula espinhal. Estas lesões são caracterizadas por encefalomielite não supurativa acompanhada por pleocitose, edema variável, necrose do SNC, astrocitose, coroidite e leptomeningite não supurativa. Acredita-se que a resposta inflamatória seja causada por regulação positiva da expressão do gene do complexo de histocompatibilidade principal de classe II, que ocorre em macrófagos infectados com o vírus. A degeneração das bainhas de mielina também acontece nesse momento, mas é frequentemente acompanhada por degeneração axonal, sugerindo que ela poderia ser uma lesão secundária, como na degeneração walleriana. As lesões oligodendroglial e dos neurônios e a morte da célula necrótica são atribuíveis às citocinas e a outros fatores tóxicos secretados pelas células inflamatórias e gliais. Recentes estudos *in vitro* sugerem que a ativação da caspase que leva à morte da célula apoptótica pode ter participação na visna.

Os corpos celulares neuronais e os oligodendrócitos permanecem normais (exceto em áreas de necrose) durante esse estágio da doença. Entretanto, os oligodendrócitos podem tornar-se infectados, o que leva ao desenvolvimento tardio da desmielinização. A desmielinização primária, particularmente na medula espinhal, foi descrita em animais infectados por longos períodos (meses ou anos). Tais animais também apresentam inflamação periventricular.

Foi proposto que a desmielinização primária que ocorre durante os estágios finais do processo da doença (6 meses a 8 anos após a infecção) resulta de infecção dos oligodendrócitos. As fontes principais dos vírus infectados são o úbere e os pulmões (principalmente os vírus ligados a células), e a transmissão ocorre mais facilmente entre a mãe e o cordeiro, via o leite, e entre indivíduos confinados, provavelmente via secreções respiratórias. O MVV também foi detectado no sêmen de carneiros infectados. É importante enfatizar que nenhuma deficiência imune profunda ocorre com as infecções de MVV, como é o caso das infecções lentivirais da imunodeficiência que atingem os linfócitos $CD4^{+}$. Todavia, as infecções secundárias ainda podem significativamente acompanhar a infecção por MVV.

Em adição à pneumonia, o MVV também pode causar mastite, artrite (incomum no carpo e nas articulações dos membros posteriores) e uma glomerulite mesangial. Independentemente do órgão-alvo, tem-se que considerar as lesões como crônicas e linfoproliferativas, em contraste às infecções bem conhecidas de imunodeficiência causada pelo HIV-1, pelo vírus da imunodeficiência dos símios (SIV) e pelo vírus da imunodeficiência felina (FIV).

As diferenças na cepa viral e na alimentação dos ovinos podem influenciar as lesões que se desenvolvem. Por exemplo, a forma visna da doença não ocorre comumente em raças ovinas da América do Norte, embora alguns graus de lesões tipo visna possam ser vistas com a maedi. A visna originalmente foi descrita na Islândia, mas ovinos com lesões similares do SNC foram achados na Holanda, Quênia, Estados Unidos e Canadá. Os sinais do SNC incluem uma marcha anormal dos membros traseiros que progride para falta de coordenação e paresia dos membros posteriores em um período de semanas a meses.

Artrite leucoencefalomielite caprina

A artrite leucoencefalomielite caprina foi primeiramente descrita nos Estados Unidos e, desde então, tem sido observada em outras partes do mundo. A infecção pode ser facilmente transmitida pelo colostro e pelo leite após o nascimento ou por contato direto. Existe uma correlação direta entre o MVV de carneiro e o vírus da encefalite artrite caprina (CAE), mas diferenças genômicas entre eles podem ser demonstradas. Assim como na infecção com MVV em ovinos, a infecção viral de CAE também é uma doença linfoproliferativa com um tropismo pelos macrófagos, que agem como um carreador para o vírus.

As lesões macroscópicas no sistema nervoso incluem focos de necrose de cor pálida a salmão e inflamação, esta podendo, ocasionalmente, ser detectada no cérebro (Fig. 14-90) e, mais proeminentemente, na medula espinhal. As lesões microscópicas do sistema nervoso são similares àquelas da visna (encefalomielite não supurativa), mas podem ser mais graves com a CAE. As lesões não neurais incluem a pneumonia intersticial de moderada gravidade em alguns filhotes afetados. Tais pulmões falham, entram em colapso completamente e apresentam coloração com manchas avermelhadas ou azuladas. Como discutido na seção sobre a visna, o mecanismo da infecção e morte celular parecem similares.

Fig. 14-90 Leucoencefalite, encefalite induzida por retrovírus caprino, tronco encefálico, cabra. Uma área focal do tronco encefálico *(seta)* é amarelo-marrom e foi encontrada, microscopicamente, infiltrada por linfócitos, plasmócitos e histiócitos. Uma lesão similar ocorre comumente na medula espinhal.

(Cortesia de Dr. H. E. Whiteley, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

O padrão da doença na CAE é dependente da idade. As manifestações neurológicas são geralmente vistas em caprinos jovens de 2 a 4 meses de idade; mas, ao contrário da visna em ovinos, existe uma progressão mais rápida e os sinais progridem para quadriplegia dentro de semanas a meses. Assim como com a visna, as cabras afetadas apresentam pleocitose. Nos caprinos adultos, o tecido-alvo primário é a sinóvia das articulações e os animais que sobrevivem à infecção inicial adquirem sinovite linfoproliferativa e artrite. Pneumonia, mastite linfocítica e encefalomielite também ocorrem em animais adultos.

Clamídia

Encefalomielite Bovina Esporádica

Consulte o Apêndice Web 14-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Príons

Consulte a seção Doenças de Animais Domésticos para obter mais informações sobre os príons.

Encefalopatia Espongiforme Bovina

A EEB (doença da vaca louca) foi originalmente identificada no Reino Unido em 1986, mas provavelmente surgiu no local em abril de 1985. No final de 2003, mais de 183 mil vacas de mais de 35.000 rebanhos foram relatadas com EEB. Com relação à origem da EEB, as evidências epidemiológicas sugerem fortemente que essa doença foi causada inicialmente (durante o início da década de 1980) pela alimentação dos bovinos com rações contendo suplementação de carnes e ossos contaminados com o agente da scrapie. Os países que relataram casos de EEB ou se considera como tendo um risco substancial para ter animais com EEB são: Albânia, Alemanha Áustria, Bélgica, Bósnia-Herzegovina, Bulgária, Canadá (confirmado em maio de 2003), Croácia, Dinamarca, República Tcheca, República Federativa da Iugoslávia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Israel, Itália, Liechtenstein, Luxemburgo, antiga república iugoslava da Macedônia, Holanda, Noruega, Omã, Polônia, Portugal, Romênia, República Eslovaca, Eslovênia, Espanha, Suécia, Suíça, Japão e Reino Unido (Grã-Bretanha, incluindo Irlanda do Norte e Ilhas Falkland).

Em dezembro de 2003, a EEB foi confirmada em uma vaca de uma indústria de laticínios de um rebanho no estado de Washington. Essa vaca foi aparentemente importada para os Estados Unidos 2-3 anos antes de uma fazenda no norte de Alberta, no Canadá, que era uma fonte de casos positivos de EEB confirmada em maio de 2003 neste país. Em 2004, casos adicionais de EEB, provavelmente ligados a uma fonte comum, foram relatados no estado de Washington, Oregon, e Canadá, e em junho de 2005 uma vaca foi testada e o resultado foi positivo para EEB no Texas.

Os sinais e sintomas que acompanham a EEB são alterações no comportamento tais como agressividade, postura e marcha anormais, incoordenação, dificuldade em se levantar, diminuição na produção de leite, e perda de peso a despeito da manutenção do apetite. O quadro clínico dos bovinos afetados se deteriora até a morte ou necessidade de eutanásia. Esse período clínico geralmente varia de 2

semanas até 6 meses. Todos os casos da doença em bovinos ocorreram em animais adultos com idade entre 3 e 11 anos, mas a maioria dos animais apresenta sinais clínicos entre 3 e 5 anos de idade.

O Laboratório Nacional de Serviços Veterinários (APHIS — Serviço de Inspeção da Saúde de Animais e Plantas) do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos desenvolveu e implementou, através de laboratórios locais de diagnóstico veterinário, procedimentos para amostragem, preparação e exame dos cérebros para análise de EEB. As limitações de espaço impedem a descrição destes procedimentos neste livro. Eles podem ser obtidos através do APHIS ou de um laboratório de diagnóstico. Os animais mortos ou doentes que apresentam sinais neurológicos e são suspeitos de ser candidatos potenciais de EEB são testados usando-se análise imuno-histoquímica, análise por *western blot*, ou ensaios de imunoadsorção ligada a enzimas (ELISA) para identificar a PrP^{Sc} em tecido cerebral. Animais de alto valor genético que possam ser exportados ou ter seus embriões ou DNA guardados para uso futuro oriundos de grupos de risco podem ser testados para PrP^{Sc}. A análise imuno-histoquímica da PrP^{Sc} de amostras obtidas (p. ex., sob anestesia) de biópsias das tonsilas e de folículos linfoides da terceira pálpebra de grupos de risco mostra-se promissora como ferramentas de diagnóstico.

Encefalopatia Espongiforme Ovina (Scrapie)

A scrapie é mais conhecida como uma doença degenerativa que afeta o SNC de ovinos e foi primeiramente descrita na Grã-Bretanha e em outros países do oeste da Europa há mais de 250 anos. A doença, que é atualmente reconhecida em todo o mundo, exceto na Austrália e na Nova Zelândia, também ocorre naturalmente em caprinos domésticos. Seu nome é derivado de sinais clínicos característicos de prurido, que frequentemente resultam em perda de lã nos ovinos. A doença progride inexoravelmente com sinais iniciais de alterações súbitas de comportamento ou temperamento seguidas por coceira e fricção contra objetos fixos por causa do prurido. Os sinais adicionais são incoordenação, perda de peso (a despeito de apetite mantido), mordedura de pés e membros, estalar de lábios, alterações da marcha, tremores (quando repentinamente estressados), decúbito e, eventualmente, morte após 1 a 6 meses ou mais.

Muito da compreensão atual da patogênese da infecção natural da scrapie em ovinos Suffolk é fruto dos trabalhos do Dr. William Hadlow e colaboradores. Deveria ser ressaltado que o Dr. Hallow é um patologista veterinário e diplomado do American College of Veterinary Pathologists, e foi o primeiro a reconhecer e descrever a similaridade entre a scrapie e o kuru de humanos. Essa importante

contribuição levou à compreensão atual das EETs e ao prêmio Nobel para o cientista médico (Dr. D. Gajdusek) que inicialmente investigou o kuru no Pacífico sul.

Doenças Degenerativas

Metabólicas

Degeneração Neuronal Primária

Degeneração neuronal cerebelar primária

A degeneração neuronal cerebelar primária também foi descrita em leitões Yorkshire, ovinos Merino e Charolais, bezerros Holstein Friesian, bezerros Angus e alces americanos. Um mecanismo recessivo autossômico de herança é suspeitado ou descrito em várias das doenças, mas o mecanismo de lesão não está claro. Macroscopicamente, o cerebelo pode estar normal ou reduzido em tamanho, ou atrófico. Microscopicamente, as lesões podem incluir perda das células de Purkinje, variável depleção neuronal na camada granular, dilatação fusiforme dos axônios das células de Purkinje proximais e astrogliose na camada molecular.

Os animais com a degeneração neuronal cerebelar primária pós- natal estão normais ao nascimento ou no período de ambulação. O início da ataxia, juntamente com outros sinais clínicos relacionados com doença cerebelar, surge semanas ou meses após um período de aparente desenvolvimento normal. Os sinais clínicos iniciais são frequentemente sutis. A progressão dos sinais pode ser lenta ou rápida, ininterrupta ou com períodos estáveis. Alguns espécimes atingem um estágio sem progressão adicional dos sinais, mas isto não é típico da síndrome na maioria dos animais.

Nutricional

Deficiência de Vitamina B_1 (Tiamina)

Deficiência de tiamina em ruminantes

A deficiência de tiamina em bovinos, ovinos e, menos comumente, em caprinos tem

sido denominada *polioencefalomalácia* ou *necrose cerebrocortical*. Os micróbios ruminais são capazes de sintetizar tiamina. Os micro-organismos do rúmem são capazes de sintetizar tiamina e não há evidências conclusivas de uma deficiência absoluta de tiamina como a causa principal da polioencefalomalácia em ruminantes. As provas ou teorias que relacionam a tiamina com o transtorno em ruminantes incluem:

1. Resposta clínica à injeção de tiamina em alguns espécimes
2. Diminuição da tiamina ruminal, ou ocorrência de crescimento acelerado de micro-organismos produtores de tiamina, como o *Bacillus thiaminolyticus*
3. Ingestão de plantas contendo tiaminase, tais como a samambaia
4. Produção de análogos inativos da tiamina
5. Diminuição da absorção ou aumento na excreção renal de tiamina

As lesões macroscópicas, se presentes, estão primariamente limitadas ao córtex cerebral. Inicialmente, após 2 dias, a superfície do cérebro pode ficar tumefeito (edema cerebral), como indicado pelo achatamento dos giros cerebrocorticais e sulcos estreitos. Em raros casos com tumefação cerebral mais grave, pode ocorrer deslocamento do cérebro com formação de hérnia do giro para-hipocampal abaixo do tentório cerebelar e do vérmis do cerebelo para dentro do forame magno. Por 4 dias após o início, ocorre uma descoloração amarelada da substância cinzenta cerebrocortical (Fig. 14-91), e é nesse momento que uma autofluorescência (consulte a seguir para mais detalhes) é vista quando o cérebro é examinado sob luz ultravioleta de 375 nm (Fig. 14-92). Oito a 10 dias após o início, separação edematosa e necrose envolvendo a lâmina média a profunda ou a interface substância cinzenta-substância branca podem ser observadas (Fig. 14-93). Nos casos avançados com sobrevivência prolongada, áreas de intensa atrofia dos giros cerebrais com zonas de substância cinzenta atenuada ou ausente são cobertas pelas meninges (Fig. 14-94).

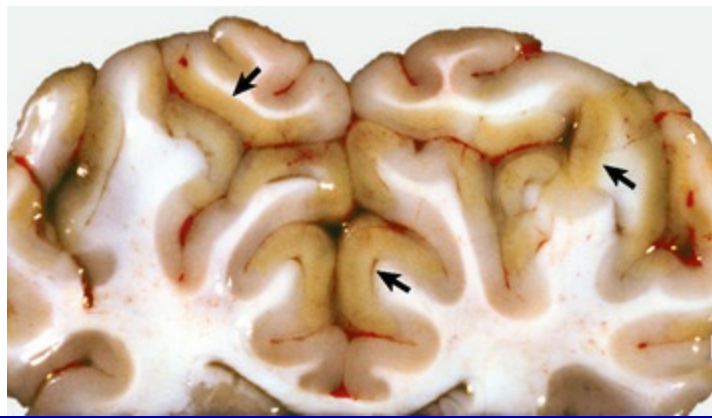



Fig. 14-91 Polioencefalomalácia aguda, córtex cerebral, corte transversal, vaca.

Os giros corticais cerebrais estão amarelos e tumefeitos *(setas)*. A causa dessa cor amarela é desconhecida, mas foi mostrado experimentalmente não ser causada pelos pigmentos ceroide-lipofuscina. As mudanças que envolvem sulcos e giros na polioencefalomalácia grave são mostradas na Figura 14-93.

(Cortesia de Dr. L. Roth, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

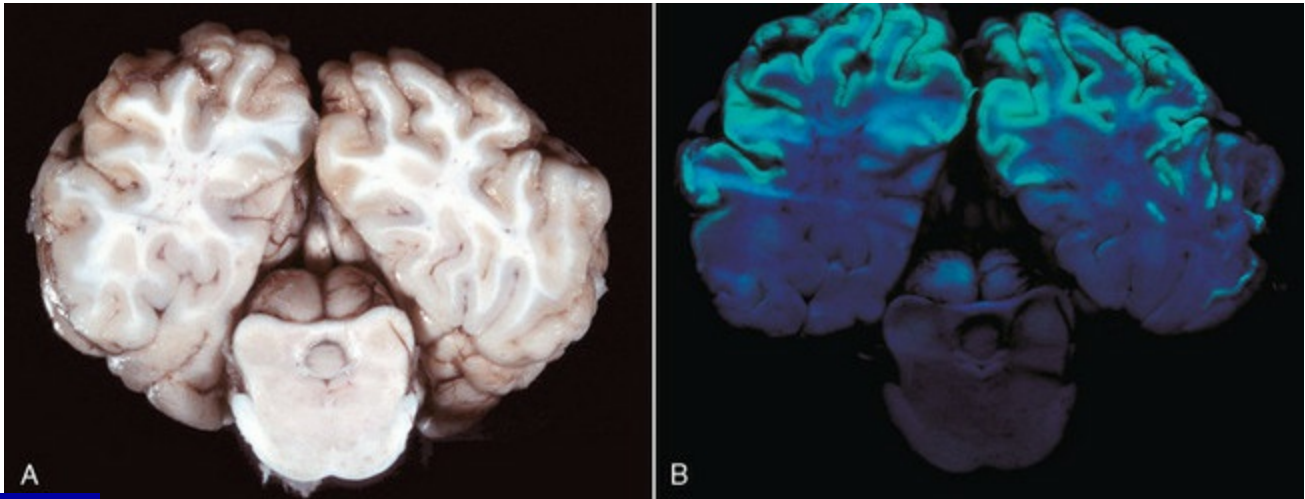



Fig. 14-92 Polioencefalomalácia aguda, cérebro, hemisférios cerebrais e mesencéfalo, bezerro.

A, Compare a relativa falta de lesões macroscópicas com aquelas reveladas pela luz ultravioleta (UV) em **B. B,** Padrão laminar simétrico bilateral da autofluorescência maçã verde (dos derivativos mitocondriais) envolvendo o espessamento completo do córtex indica áreas de necrose na substância cinzenta. Embora não mostrado aqui, os colículos também foram autofluorescentes. O cérebro é exposto à luz ultravioleta de 365 nm de uma lâmpada de Wood. Resultados similares podem ser obtidos com o cérebro fixado (preservado).

(Cortesia de Dr. P. N. Bochsler, School of Veterinary Medicine, University of Wisconsin-Madison.)

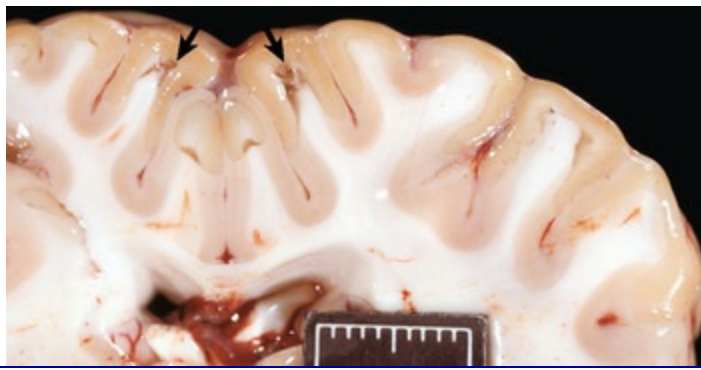



Fig. 14-93 Polioencefalomalácia cerebrocortical aguda, deficiência de tiamina, cérebro, lobo parietal, nível de tálamo, cabra.

Observe a necrose liquefativa com variados graus de separação do tecido *(setas)* no córtex profundo. Escala = 2 cm.

(Cortesia de Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University.)

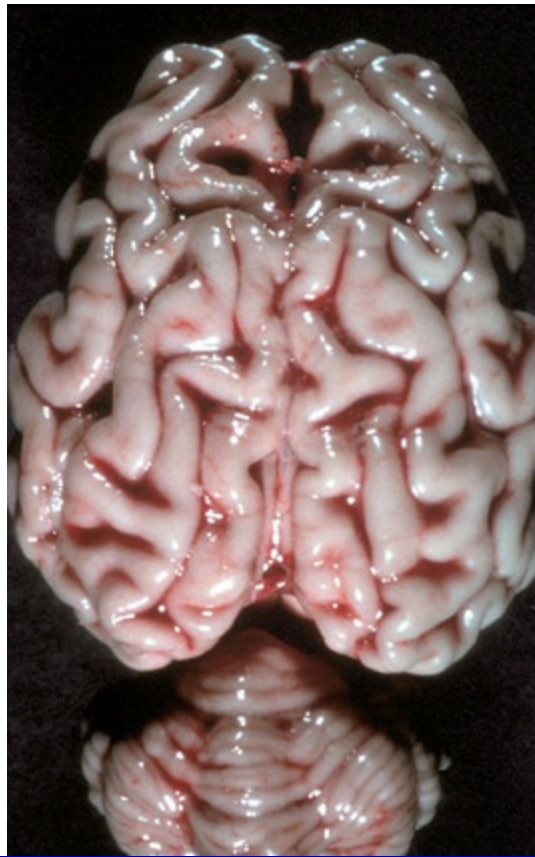



Fig. 14-94 Atrofia cortical cerebral crônica, cérebro, vaca.

Os giros corticais cerebrais são atróficos. Os giros são estreitos e, como resultado, os sulcos são largos. Nesse caso, a perda do córtex cerebral foi causada pela deficiência de tiamina vários anos antes.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Microscopicamente, as lesões iniciais são necrose laminar cortical e tumefação astrocítica. A necrose laminar cortical é caracterizada por necrose neuronal

(alteração isquêmica) com um padrão laminar de edema no córtex cerebral. Os neurônios da lâmina média a profunda dos lobos parieto-occipitais do córtex cerebral são preferencialmente afetados (Fig. 14-95, *A*). Nos estágios iniciais ou nos casos brandos, as lesões podem ser limitadas ao fundo do sulco cerebrocortical, mas geralmente ocorre o envolvimento de todos os giros que pode ser confluente sobre áreas extensas do córtex. Depois de 4 a 5 dias, a necrose neuronal e o edema se agravam, e existe um influxo inicial de monócitos sanguíneos que se diferenciam em macrófagos teciduais e se tornam células gitter após fagocitar os restos necróticos. Os macrófagos e as células gitter são observadas mais comumente nos espaços perivascular e perineuronal, e na pia aracnoide (Fig. 14-23, *A*). Após 8 a 10 dias, a necrose e o edema resultam em separação laminar (na interface substância cinzenta-substância branca) na qual existe um grande acúmulo de macrófagos (Fig. 14-95, *B*). As lesões que acompanham a necrose são exacerbação vascular causada por hipertrofia e hiperplasia de células endoteliais e células periteliais, congestão e um mínimo, se algum, influxo de neutrófilos. As lesões focais simétricas bilaterais, similares àquelas vistas em carnívoros, ocorrem no tálamo e no mesencéfalo ou no colículo, e raramente em outras estruturas do tronco encefálico. Os animais que sobrevivem podem ter atrofia cerebral, desenvolvem hidrocefalia *ex vacuo* e sobrevivem por 1 a 2 anos. É digno de nota que a necrose cortical laminar pode ser causada por uma variedade de anormalidades metabólicas. Nos ruminantes, além da deficiência de tiamina, a intoxicação por íons sódio-privação de água, intoxicação por chumbo e alta ingestão de enxofre podem causar a polioencefalomalácia e a necrose cortical laminar. Embora a autofluorescência em luz ultravioleta de 365 nm tenha sido historicamente atribuída ao acúmulo de ceroide-lipofuscina em lipófagos resultante da degeneração de lipídios em membranas celulares neuronais lesadas, essa suposição foi recentemente questionada. Um estudo recente da necrose cerebrocortical descreveu que as substâncias autofluorescentes nos neurônios em degeneração ocorrem em estruturas que se parecem com mitocôndrias e que os pigmentos ceroide-lipofuscina não são demonstrados microscopicamente no SNC lesado. Uma associação entre as mitocôndrias e a autofluorescência foi demonstrada

nas lipofuscinoses ceroides neuronais (doença de Batten, doenças de acúmulo de ceroide-lipofuscina). Estas doenças são caracterizadas pela autofluorescência (luz ultravioleta de 365 nm) e pelo armazenamento intracitoplasmático de material nos neurônios no SNC composto principalmente da subunidade C da ATP sintase mitocondrial.

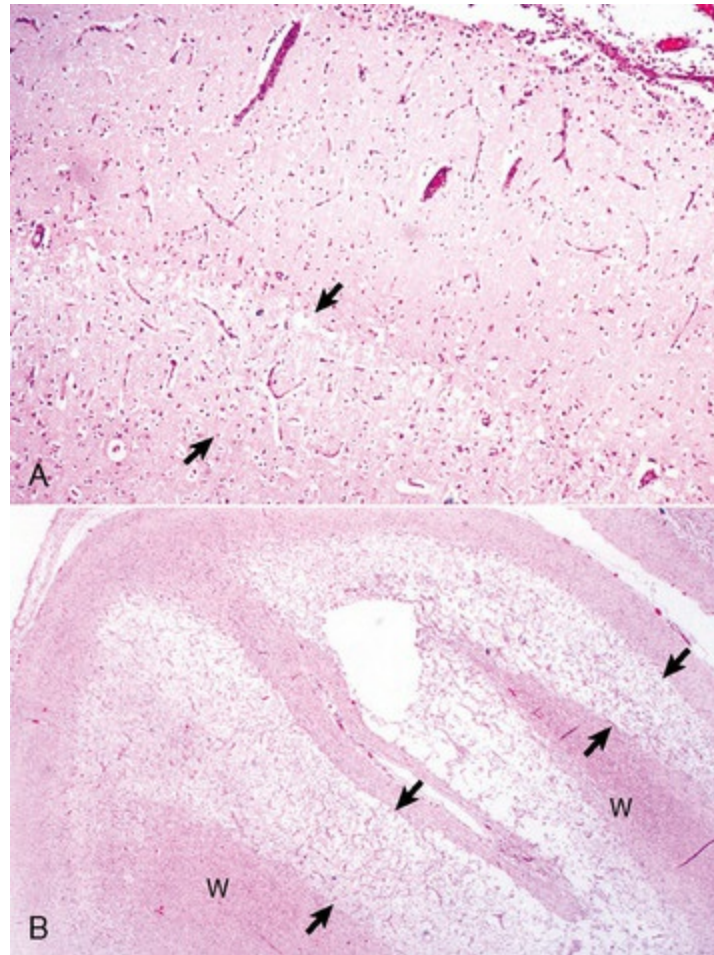



Fig. 14-95 Polioencefalomalácia, córtex cerebral, corte transversal, vaca.

A, Fase aguda. Observe a zona de edema e necrose neuronal aguda afetando a lamina 4-6 *(área entre as setas)* do córtex cerebral. Os monócitos podem ser vistos na camada piaracnoide e no espaço subaracnoide *(superior direita)* em resposta à lesão neuronal e à necessidade de fagocitar restos celulares. Os monócitos também aparecerão rapidamente em espaços perivasculares dos vasos de sangue em área de edema e necrose neuronal laminar. Coloração H&E. **B,** Estágio crônico. Áreas de microcavitação na lâmina cortical profunda próxima à substância branca subcortical são fracamente coradas *(área entre as setas)* quando comparadas com aquelas do córtex superficial normal *(esquerda)*. W, substância branca. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. W. Haschek-Hock, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Clinicamente, a doença é vista mais comumente em bovinos de 6 a 18 meses de

idade alimentados com ração concentrada. Em ovinos, a maioria dos casos ocorre em grupos jovens (2 a 7 meses). Os sinais clínicos nos bovinos e em pequenos ruminantes podem incluir depressão, letargia, ataxia, pressão da cabeça contra obstáculos, cegueira cortical aparente, opistótono, convulsões, decúbito com dificuldade de deambulação e morte. Se os animais sobrevivem ou respondem à terapia, os sinais clínicos podem persistir.

A polioencefalomálacia comumente ocorre em bovinos com ração rica em carboidratos e pouco volumosa, e é associada à acidose clínica ou subclínica que podem precipitar alterações na microbiota do rúmen. A desordem também ocorre em associação com outros fatores dietéticos, incluindo deficiência de cobalto, dietas com base no melaço de cana e ureia, e dietas ricas em enxofre elementar, sulfatos e sulfetos, muitas das quais estão mais especificamente associadas à deficiência de tiamina.

Recentemente, tem havido considerável interesse na relação de dietas ricas em enxofre com a polioencefalomalácia. Todas as fontes de enxofre, incluindo rações formuladas, plantas ricas em enxofre (*Kochia scoparia*) e altas concentrações de enxofre na água de beber aumentam a dose de ingesta deste elemento. A ingestão total na dieta não deveria exceder 0,3% a 0,4%. O exato mecanismo para explicar a polioencefalomalácia induzida pelo enxofre em ruminantes não foi comprovado. Embora a deficiência ou o metabolismo desordenado de tiamina possam estar envolvidos, não deveria ser o motivo principal ou, em alguns exemplos, mesmo um fator importante do distúrbio. Alternativamente, a polioencefalomalácia poderia representar uma desordem multifatorial com múltiplas causas, todas culminando na necrose cerebrocortical. Nenhuma hipótese única com referência ao(s) mecanismo(s) de danos cerebrais poderia conciliar todas estas variáveis.

Deficiência de Cobre

A lordose equina e a ataxia enzoótica são doenças causadas pela deficiência de cobre em filhotes ovinos e caprinos. A lordose equina se refere à forma congênita da doença; enquanto que, na ataxia enzoótica, o início é retardado por mais de 6 meses

após o nascimento. Embora a deficiência de cobre esteja envolvida, a patogênese não está bem compreendida. As lesões ocorrem no cérebro, tronco encefálico, e medula espinhal na forma congênita, mas somente no tronco encefálico e medula espinhal nos casos com início pós-natal.

Além disso, a deficiência de cobre pode afetar a lã, crescimento do pelame e a pigmentação, o desenvolvimento musculoesquelético e a integridade do tecido conjuntivo. A deficiência de cobre pode ser primária, resultante da deficiência do solo em cobre e ingestão inadequada das forragens; ou secundária, em razão de problemas na absorção dos minerais por causa de interações entre cobre, molibdênio, zinco, cádmio ou sulfatos inorgânicos. O cobre é um componente de vários sistemas enzimáticos, incluindo o sistema de citocromos e as lisil-oxidases, tais como a citocromo C-oxidase mitocondrial; a dopamina β-mono-oxigenase; a peptidil α-amidante mono-oxigenase; a tirosinase; a superóxido dismutase e a ceruloplasmina. Estes sistemas de enzimas são essenciais para a geração de energia pelas mitocôndrias no cérebro, resultando em estresse oxidativo, síntese de catecolaminas e modificação de neurotransmissores peptídeos.

A patogênese das lesões que ocorrem na lordose equina e na ataxia enzoótica está pouco compreendida. Foi sugerido que as lesões cerebrais resultam de perda das células embrionárias no mesmo estágio do desenvolvimento do cérebro, como ocorre na porencefalia e na hidranencefalia, após infecções virais *in utero* ou disgenesia causada por distúrbio bioquímico. Os distúrbios bioquímicos também poderiam ser responsáveis pela degeneração axonal/neuronal no tronco encefálico e na medula espinhal. A falência na produção de energia provocada por uma função alterada da enzima mitocondrial citocromo oxidase poderia ter uma participação na disgenesia cerebral e axonal, e, finalmente, na degeneração neuronal.

Mais intrigante é o possível envolvimento da enzima cobre-zinco superóxido dismutase. Uma mutação nessa enzima está presente em aproximadamente 20% dos humanos com esclerose lateral amiotrófica familial (ALS, do inglês *amyotrophic lateral sclerosis*) e em alguns indivíduos com uma forma esporádica da doença. Essa desordem em humanos, que é classificada como uma doença de neurônio motor, tem

início muito tardio e a mutação resulta em um “aumento da função” da enzima em vez de perda de função, como poderia estar presente na deficiência de cobre. O acúmulo de neurofilamentos no tronco encefálico e nos neurônios do corno ventral espinhal e a degeneração no trato das fibras (corticospinal em humanos *versus* espinocerebelar em ovinos e caprinos com deficiência de cobre) são similares. Especular uma associação relevante entre estas doenças de humanos e o funcionamento anormal da superóxido dismutase na lordose equina e na ataxia enzoótica em animais é prematuro nesse momento. Também é possível que a degeneração da substância branca cortical e as lesões no tronco encefálico ou espinhal apareçam por diferentes mecanismos.

Macroscopicamente, aproximadamente 50% dos ovinos e os poucos caprinos afetados congenitamente apresentam lesões cerebrocorticais bilaterais. Externamente, o córtex cerebral pode estar focalmente amolecido e líquido ou colapsado. Estes focos correspondem a áreas de rarefação que apresentam uma consistência gelatinosa ou cavidades císticas preenchidas com fluido seroso claro na substância branca da corona radiata e no centro semioval. Microscopicamente, uma astrogliose variável é associada a uma degeneração da substância branca, mas as cavidades são desprovidas de uma cápsula de fibras gliais. A degradação da mielina e o influxo de macrófagos são mínimos. Os delicados processos neuronais e astrogliais atravessam as cavidades. Muitas vezes é observada uma necrose neuronal na substância cinzenta cortical que se sobrepõe a estas lesões da substância branca.

As lesões microscópicas no tronco encefálico e na medula espinhal nas formas congênita (lordose equina) e pós-natal (ataxia enzoótica) da deficiência de cobre são similares em filhotes ovinos e caprinos, e elas afetam ambas as substâncias branca e cinzenta. Os grandes neurônios multipolares da formação reticular do tronco encefálico, certos núcleos do tronco encefálico — tais como o núcleo rubro e o vestibular — e os cornos ventral, lateral e, menos comumente, dorsal da medula espinhal são afetados. Os corpos celulares neuronais perdem a substância de Nissl (cromatólise). O citoplasma apresenta densidade variável e coloração rósea e homogênea a fibrilar como resultado do acúmulo de neurofilamentos, e os núcleos

são frequentemente deslocados para uma posição excêntrica contra a membrana da célula. A extensão da necrose neuronal varia. As lesões na substância branca da medula espinhal consistem em áreas bilaterais pálidas nos aspectos dorsolaterais do funículo lateral (correspondendo grosseiramente aos tratos espinocerebelares) e também no funículo ventral adjacente à fissura mediana ventral. A palidez da substância branca é resultado da degeneração dos axônios mielinizados. O envolvimento do aspecto medial (septomarginal) do funículo dorsal não é frequente. No tronco encefálico terminal, as lesões são similares, mas possuem uma distribuição difusa. Os tratos espinocerebelares que se estendem para dentro dos pedúnculos cerebelares medianos são afetados. A astrogliose é normalmente leve. Lesões microscópicas no cerebelo e nas raízes dos nervos espinhais ventrais e nervos periféricos estão normalmente ausentes em ovinos, mas podem ser frequentes em caprinos. As alterações nas células de Purkinje são análogas àquelas anteriormente descritas nos neurônios de outras áreas. Além disso, surgem células de Purkinje ectópicas e ocorre rarefação da camada de células granulares. Os processos das células gliais de Bergmann na camada molecular hipertrofiam-se. As lesões nas raízes dos nervos espinhais ventrais e dos nervos periféricos são causadas por degeneração axonal secundária à lesão dos neurônios motores nos cornos cinzentos ventrais.

Clinicamente, a doença do SNC em razão da deficiência de cobre em animais é principalmente uma desordem de ovinos e caprinos e pode estar presente ao nascimento (lordose equina em filhotes ovinos e raramente em filhotes caprinos), ou o início pode ser retardado por mais de 6 meses (na ataxia enzoótica em ovinos e caprinos). A lordose equina ocorre em filhotes recém-nascidos de ovelhas que ingerem inadequadamente cobre na dieta. Os filhotes afetados podem nascer mortos, fracos ou incapazes de ficar de pé. Se capazes de se mover, eles são atáxicos. A ataxia enzoótica é caracterizada por ataxia.

Toxicoses

Toxinas Microbianas

Encefalopatia Clostridium perfringens tipo D (doença do rim pulposo, doença de overeating)

A enterotoxemia por *Clostridium perfringens* tipo D, associada à produção de toxina épsilon, é uma doença de ovinos, caprinos e bovinos, mas somente os ovinos comumente exibem as manifestações neurológicas desta desordem. O dano cerebral é resultado da lesão vascular e do colapso da barreira hematoencefálica. A ligação da toxina épsilon à superfície das células endoteliais resulta em abertura das junções ocludentes, doenças nos processos de transporte, permeabilidade vascular aumentada que resulta em edema vasogênico, tumefação dos processos astrocíticos, e, finalmente, necrose causada por mecanismos hipoxicoisquêmicos. Alguns dos efeitos da toxina épsilon podem ser mediados por um sistema ciclase-cAMP.

As lesões macroscópicas estão ausentes em alguns casos muito agudos; mas, quando presentes, consistem inicialmente em focos simétricos bilaterais de malacia, levando a focos amarelo-acizentados a avermelhados com malacia e cavitação (Fig. 14-96, *A*). As lesões podem ser encontradas na cápsula interna do núcleo basal, tálamo, hipocampo, colículo rostral e substância negra, ponte, corona radiata do córtex frontal e pedúnculos cerebelares, especialmente o pedúnculo medial. As lesões em outros tecidos consistem em congestão pulmonar e edema, efusão pericardial serosa, petéquias e rins amolecidos (pulposos) (Fig. 11-49).

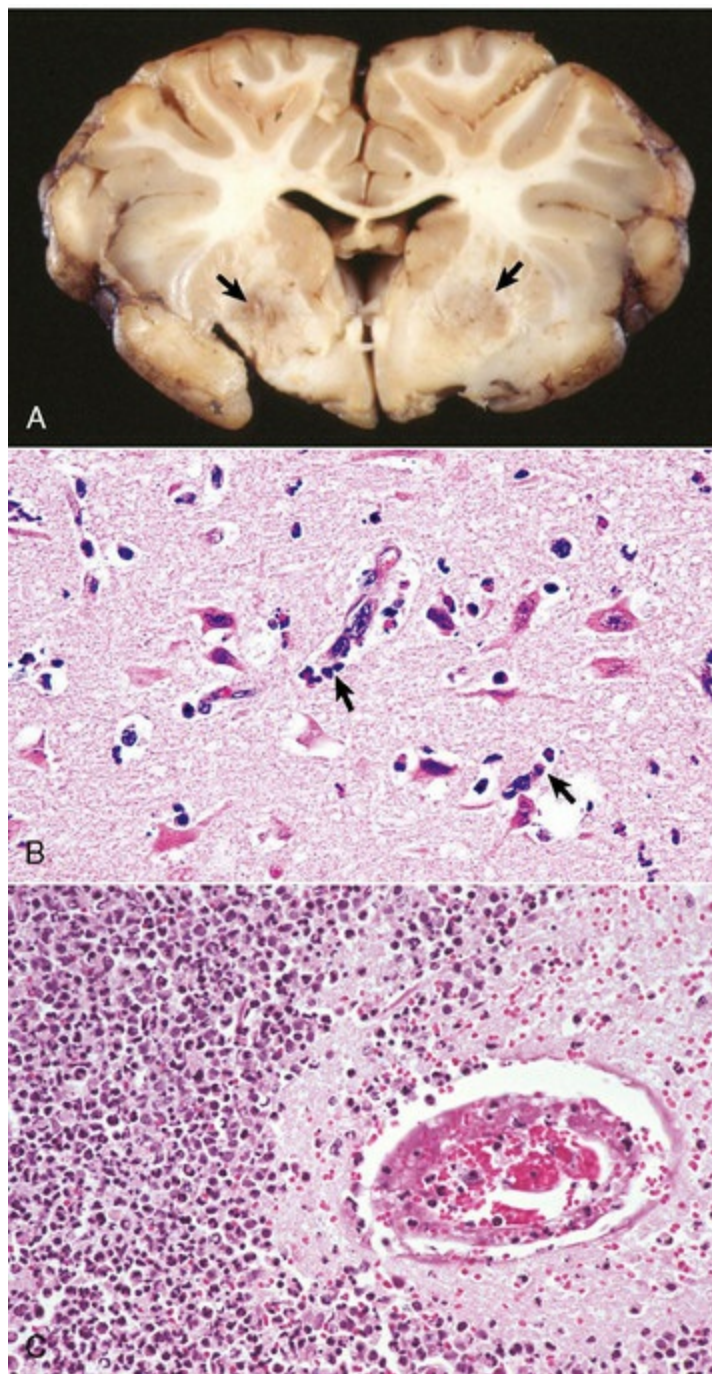



Fig. 14-96 Encefalomalácia focal simétrica, cérebro, corte transversal no nível dos núcleos da base e do tálamo rostral, ovelha.

A, Existem descolorações bilaterais e malacia *(setas)* em parte dos núcleos basais. Essas lesões são causadas por uma enterotoxina produzida por *Clostridium perfringens* tipo D. **B,** Fase inicial. Observe a necrose aguda neuronal *(neurônios vermelhos)* e os edemas perivascular e perineuronal. Células inflamatórias *(setas),* incluindo neutrófilos e monócitos que irão amadurecer nos macrófagos, estão começando a aparecer no espaço perivascular e migrarão para os neurônios necróticos e fagocitar os detritos. Coloração H&E. **C,** Fase posterior. Microscopicamente, as paredes das arteríolas podem estar hialinizadas e os núcleos das células endoteliais e vesiculares (não mostrado aqui), com falta perivascular de fluido proteico. A hemorragia pericapilar e a necrose aguda dos neurônios e da macroglia podem ocorrer. Com sobrevivência mais longa, como visto aqui, as lesões incluem destruição do neurópilo, acúmulo de neutrófilos e macrófagos espumosos (células gitter — *metade esquerda da figura),* e agrupamentos perivasculares linfocíticos. Nesse caso, a resposta inflamatória é pronunciada e poderia não ser considerada típica dessa doença. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. D. Cho, College of Veterinary Medicine, Louisiana State University; e Noah Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia. **B** cortesia de Dr. B. E. Walling, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **C** cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Microscopicamente, a lesão no SNC nos casos agudos é o edema vasogênico secundário à lesão vascular. O fluido nos espaços perivasculares é frequentemente eosinofílico e rico em proteínas. As paredes das arteríolas podem estar hialinizadas e os núcleos das células endoteliais, tumefeitos e com vesículas (Fig. 14-96, *B*). O edema vasogênico, que é de localização intersticial, confere uma coloração clara ou rósea e uma aparência espongiosa ao parênquima do SNC. Ambas as substâncias cinzenta e branca são afetadas. Ocorrem hemorragia pericapilar, necrose aguda dos neurônios e macroglia. Outras alterações acontecem com a sobrevivência por períodos mais longos e incluem tumefação axonal, acúmulo de neutrófilos e macrófagos espumosos (Fig. 14-96, *B* e *C*), exacerbação vascular causada por aumento ou tumefação nuclear peritelial-endotelial, manguitos perivasculares linfocíticos e necrose liquefativa.

Ovinos de todas as idades, exceto recém-nascidos, são suscetíveis; o pico de incidência ocorre entre 3 e 10 semanas de idade e em cordeiros de engorda alimentados logo após a chegada ao local de alimentação. A resistência dos recém-nascidos pode estar relacionada com a falta, no intestino, de enzimas proteolíticas pancreáticas necessárias para a ativação da toxina épsilon e com os inibidores de tripsina no colostro. Caracteristicamente, os cordeiros mantêm-se em boas condições e são encontrados mortos.

Doenças de suínos

As doenças que ocorrem em muitas ou todas as espécies animais são discutidas na seção Doenças dos Animais Domésticos.

Doenças Causadas por Micro-organismos

Viroses

Enteroviroses

Polioencefalomielite porcina induzida por enterovírus

Consulte o Apêndice Web 14-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Coronaviroses

Encefalomielite hemaglutinante

Consulte o Apêndice Web 14-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Herpesviroses

Pseudorraiva

O vírus da pseudorraiva (herpes-vírus porcino 1), um alfa-herpes-vírus, causa encefalite primariamente em suínos; várias espécies de animais domésticos e selvagens também são suscetíveis. A desordem também é conhecida como *doença de Aujeszky* e “coceira louca”. A pseudorraiva não está relacionada à raiva, mas foi assim chamada porque seus sinais clínicos são, algumas vezes, semelhantes aos observados na raiva.

As vias da infecção natural em suínos são a intranasal, a faringeana, a tonsilar, ou a pulmonar por contato direto ou aerossóis seguido da reprodução do vírus nas células epiteliais do trato respiratório superior. O vírus então migra para a tonsila e linfonodos locais pelos vasos linfáticos. Após replicação na nasofaringe, o organismo invade as terminações dos nervos sensoriais e é então transportado no axoplasma via gânglio trigeminal e bulbo olfatório do cérebro. O vírus também foi descrito ser capaz de se disseminar pré-sinapticamente. Além disso, estudos recentes demonstraram que algumas cepas produzem lesões no trato gastrointestinal e no plexo mioentérico, sugerindo que a infecção pode disseminar-se a partir da mucosa intestinal para o SNC através dos nervos autonômos. Em suínos infectados latentemente, o epitélio oronasal pode ser recorrentemente infectado pela disseminação do vírus a partir do

sistema nervoso seguida por sua excreção no fluido oronasal. Os mecanismos que permitem a latência e a recrudescência não estão claros, mas a apoptose neuronal pode ser um deles. O vírus também pode disseminar-se hematogenamente, embora com baixo título, para outros tecidos do corpo. A ligação, a invasão celular e a disseminação célula a célula do vírus são mediadas por projeções de glicoproteínas que se estendem da superfície da partícula viral.

As lesões macroscópicas em suínos ocorrem em vários tecidos não neurais, entre os quais os órgãos do sistema respiratório, o sistema linfoide, e os tratos gastrointestinal e reprodutivo. A necrose tecidual focal também ocorre no fígado, baço e glândulas adrenais, particularmente em leitões jovens, e a mortalidade pode ser alta. O SNC apresenta-se livre de lesões macroscópicas, exceto a congestão leptomeningeana. As lesões microscópicas nos suínos são caracterizadas por meningoencefalomielite não supurativa com ganglioneurite trigeminal. A lesão ao tecido cerebral pode ser assinalada por degeneração neuronal e necrose. Os corpúsculos de inclusão eosinofílica intranuclear não são comumente detectados em suínos, mas podem estar presentes em neurônios, astrócitos, oligodendrócitos e células endoteliais. No gado, carneiro, cães e gatos, a patogênese envolvendo expansão axonal para o SNC é comparável àquela dos suínos, com lesões que incluem a encefalomielite não supurativa acompanhada por ganglioneurite. Os corpúsculos de inclusão intranuclear, eosinofílica ou basofílica em suas colorações características têm sido descritos em neurônios do cérebro.

Em outras espécies suscetíveis além dos suínos, a doença é geralmente fatal. Embora os suínos — particularmente os jovens leitões lactentes — possam morrer da infecção, suínos mais maduros permanecem persistentemente infectados e agem como carreadores latentes. A infecção em hospedeiros secundários, tais como os bovinos, os ovinos, cães e gatos, regularmente envolve o contato direto ou indireto com suínos. Os hospedeiros secundários adquirem o vírus por meio de ingestão, inalação e infecção de feridas. Cães e gatos frequentemente adquirem o vírus pela ingestão de órgãos de suínos que contêm o vírus da pseudorraiva.

Pestiviroses

Peste suína clássica (peste porcina)

Consulte o Apêndice Web 14-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult, e os Capítulos 4 e 10.

Doenças Degenerativas

Toxicoses

Toxinas Microbianas

Doença do edema (colibacilose enterotoxêmica)

A doença do edema é uma desordem de suínos saudáveis, de rápido crescimento e alimentados com uma ração de alta energia. A doença é causada por cepas de *Escherichia coli* produtoras de uma toxina tipo Shiga, que é similar às toxinas produzidas pela *Shigella dysenteriae* e é designada como toxina tipo Shiga tipo IIe (SLT-IIe). Essa toxina causa necrose das células dos músculos lisos das pequenas artérias e arteríolas, e uma redução focal na circulação para o parênquima do SNC, levando a áreas de infarto manifestadas macroscopicamente como áreas de malacia no SNC. Os receptores glicolipídicos na superfície das células endoteliais, da globotriaosilceramida ou da globotetraosilceramida são sítios de ligação para a toxina, e sua presença confere suscetibilidade à doença. A ligação da toxina a estes receptores pode iniciar uma cadeia de reações inflamatórias e imunológicas que levam ao dano vascular.

A lesão básica é uma angiopatia que induz lesões edematosa e hipoxicoisquêmica em uma variedade de tecidos, incluindo o cérebro. Macroscopicamente, o edema está presente na subcútis frequentemente proeminente nas pálpebras, região cardíaca da submucosa gástrica, vesícula biliar, mesentério colônico, linfonodos mesentéricos, laringe e pulmões. Efusões serosas ocorrem na cavidade torácica e no saco pericárdico (Figs. 7-126 e 7-127). Também ocorre congestão e, algumas vezes, hemorragia. As lesões macroscópicas características no cérebro são usualmente focos simétricos bilaterais de necrose na medula caudal, mas eles podem estender-se rostralmente até os núcleos basais. As lesões são amarelo-acizentadas, macias e

ligeiramente deprimidas.

A lesão microscópica primária, uma vasculite/angiopatia degenerativa, é observada mais frequentemente e é mais intensa na medula caudal, no diencéfalo e nas meninges cerebral e cerebelar (Fig. 10-42). Os vasos sanguíneos cerebrais, cerebelares e espinhais também são afetados. Inicialmente, o edema perivascular resulta em lesão vascular precoce. O edema é seguido por necrose das células musculares lisas mediais, deposição de material fibrinoide, e acúmulo de macrófagos e linfócitos na adventícia. Embora as células endoteliais e seus núcleos se tornem tumefeitos e vesiculados, essa camada geralmente permanece intacta e, consequentemente, a trombose não é uma característica. As lesões associadas à angiopatia incluem palidez e espongiose do parênquima do SNC causada pelo edema vasogênico, e necrose dos neurônios e glia. Um influxo de macrófagos para dentro das lesões necróticas pode ser observado com tempos de sobrevivência mais longos.

Os suínos apresentam, usualmente, 4 a 8 semanas de idade, mas suínos mais jovens e mais velhos podem ser afetados. Clinicamente, os animais afetados apresentam, inicialmente, ataxia, que evolui para decúbito lateral e movimentos de pedalar dos membros. A progressão da doença pode evoluir para coma e morte. A maioria dos suínos morre dentro de 24 horas; entretanto, os suínos que sobrevivem por vários dias tipicamente desenvolvem lesões no SNC (Tabela 14-1).

Doenças de caninos

As doenças que ocorrem em muitas ou em todas as espécies animais são discutidas na seção Doenças dos Animais Domésticos.

Doenças Causadas por Micro-organismos

Viroses

Morbillivirus

Cinomose canina

A cinomose canina é uma das doenças mais importantes da espécie canina. Ela é

causada por um *Morbillivirus* (família Paramyxoviridae) e apresenta uma disseminação mundial. Outras morbiliviroses além do CDV (do inglês *canine distemper virus* ou vírus da cinomose canina) incluem o vírus do sarampo, o vírus da peste bovina, vírus da peste dos pequenos ruminantes, vírus do sarampo das focas, *Morbillivirus* equino, e morbilivirose do golfinho e do boto. O vírus é pantrópico e tem uma afinidade particular pelos tecidos linfoides e epiteliais (pulmão, trato gastrointestinal, trato urinário, pele), pelo SNC (incluindo os nervos ópticos) e pelo olho. No SNC, ocorre desmielinização sem quantidade substancial de inflamação.

O Dr. Brian Summers (Cornell University, College of Veterinary Medicine) comentou sobre a sequência de eventos na infecção por CDV com base em seus estudos da patogênese. O CDV é propagado entre cães por transmissão por aerossóis. O vírus é retido na mucosa dos turbinados nasais (turbulência centrífuga), infecta macrófagos locais e é espalhado pelos macrófagos (tráfego leucocítico) para os linfonodos regionais (retrofaríngeos). O CDV se replica nestas linfonodos regionais e a replicação é seguida por uma viremia primária que infecta os linfonodos sistêmicos distantes, baço e timo em aproximadamente 46 horas após a exposição. Com a infecção do sistema linfoide, pode ocorrer imunossupresão, resultando em infecções bacterianas secundárias como conjuntivite, rinite e broncopneumonia, que são comumente vistas nas infecções por CDV.

Quatro a 6 dias após a viremia preliminar, uma segunda viremia ocorre intensamente via tráfego leucocítico. O CDV se espalha a partir das células do sistema linfoide para infectar o SNC e as células epiteliais da mucosa respiratória, mucosa da vesícula urinária e trato gastrointestinal. No SNC, o tráfego de leucócitos forma manguitos perivasculares, e destas células o CDV se dissemina para todo o SNC. Deve ser notado que o grau de inflamação no sistema nervoso central nesta fase é mínimo.

Sob condições de laboratório, a gravidade da doença e a quantidade de células e áreas infectadas no SNC dependem da (1) idade do cão, da (2) cepa do CDV e da (3) cinética da resposta imune antiviral. Praticamente todas as células do SNC, incluindo as meninges, plexo coroide, neurônios e glia, são suscetíveis à infecção; mas,

recentemente, descreveu-se que nos oligodendrócitos a infecção é geralmente defeituosa (incompleta). Em cães infectados experimentalmente com a cepa A75-17 do CDV isolada de um cão com CDV em 1975, aproximadamente um terço deles morreu de encefalomielite e por efeitos atribuídos a uma imunossupressão grave. Um terço dos cães infectados desenvolveu uma resposta imune sistêmica suficiente, a doença no SNC foi rapidamente resolvida e eles se recuperaram. Finalmente, um terço dos cães infectados com CDV desenvolveu doença inflamatória/desmielinizante subaguda a crônica da substância branca com algum envolvimento da substância cinzenta por causa da resposta imune tardia ou deficiente.

A encefalomielite da cinomose canina é iniciada após a entrada viral no SNC, talvez 1 semana após a exposição ao CDV. O tráfego leucocítico dissemina o CDV para as substâncias cinzenta e branca do SNC e para as células epiteliais e macrófagos do plexo coroide. O vírus é transferido das células epiteliais e ependimárias do plexo coroide para dentro do FCE nos macrófagos infectados. Ele é disseminado através do sistema ventricular e das células ependimárias infectadas que revestem o sistema ventricular e, então, se espalha localmente para infectar astrócitos e microglia. As lesões periventriculares da substância branca, especialmente aquelas que circundam o quarto ventrículo, são o resultado dessa sequência de eventos.

Após 25 dias de exposição, os leucócitos infectados com CDV nos manguitos perivasculares desapareceram; entretanto, as lesões na substância branca consistem em focos periventriculares de degeneração de mielina e aumentos dos astrócitos. O CDV infecta os astrócitos, microglia e outras células. A microglia e os monócitos sanguíneos recrutados fagocitam os fragmentos de mielina.

Os mediadores inflamatórios liberados dos linfócitos, células da microglia e macrófagos em trânsito resultam em expansão das lesões iniciais. Estes mediadores inflamatórios podem causar necrose das células e processos celulares no foco, mas não resultam em um processo desmielinizante “seletivo” que afeta os axônios. A vacuolização característica da substância branca (edema intramielínico) vista nos cortes histológicos corados por H&E do SNC infectado com CDV é aparentemente

causada por um efeito direto do vírus nos oligodendrócitos, como aparece nas lesões iniciais da substância branca antes delas terem adquirido um caráter “inflamatório” — um denso infiltrado de linfócitos, monócitos e plasmócitos.

Caracteristicamente, as lesões macroscópicas ocorrem no cerebelo (área medular, substância branca folicular e substância branca subpial) e nos pedúnculos cerebelares (com envolvimento da substância branca e, algumas vezes, substância cinzenta). As lesões também ocorrem na medula oblongata (particularmente na área subependimal do quarto ventrículo), no vélum medular rostral, no cérebro (tanto substância branca quanto substância cinzenta), nos nervos ópticos, nos tratos ópticos, na medula espinhal e nas meninges.

Microscopicamente, em adição à desmielinização, observa-se estado espongioso, hipertrofia e hiperplasia astrocítica com formação de sincícios celulares focais e variáveis, número reduzido de oligodendrócitos e degeneração neuronal variável.(Fig. 14-97, *A*). Os corpúsculos de inclusão (citoplasmático, nuclear ou ambos) são detectáveis, particularmente nos astrócitos, que são importantes células-alvo para o vírus da cinomose, mas também em células ependimárias e, ocasionalmente, em neurônios (Fig. 14-97, *B*). A evidência inicial da lesão da mielina é a formação de balões e lacunas, resultado da desagregação e descompactação da bainha de mielina ou de outras alterações degenerativas, incluindo tumefação axonal. Essa lesão também é variavelmente associada às proliferações astrocitária e microglial. Essa lesão inicial da bainha de mielina, que foi sugerido ser um resultado de função astrocítica perturbada após a infecção viral, é seguida pela remoção progressiva das bainhas de mielina compactas pelas células microgliais fagocíticas que se infiltram na bainha de mielina e na necrose axonal variável.

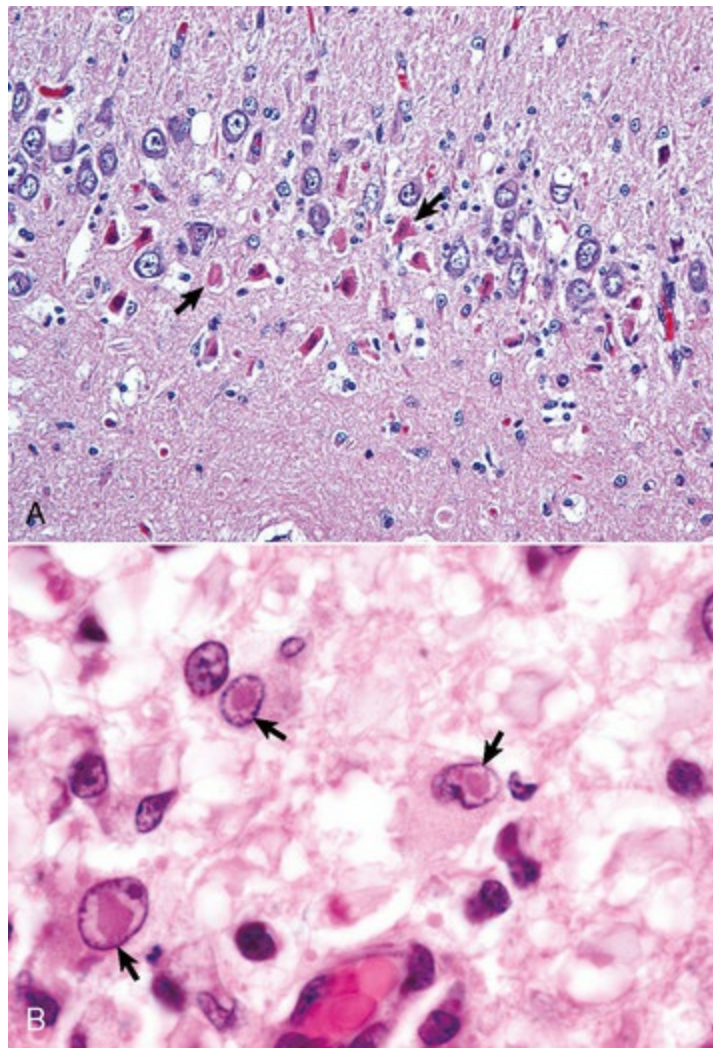



Fig. 14-97 Cinomose canina, cão.

A, Polioencefalomielite aguda. Formação hipocampal. Observe os neurônios em necrose (vermelhos [*setas*]) e edema do giro denteado. Pequena quantidade de células mononucleares inflamatórias está presente. **B,** Corpos de inclusão, cérebro, substância branca periventricular do mesencéfalo, cão. Corpos de inclusão (*setas*) intranucleares distintos acidofílicos (vermelho) estão presentes nos astrócitos e em alguns gemistócitos. Inclusões semelhantes podem ser observadas no citoplasma das células epiteliais em todo o corpo (epitélio da bexiga, epitélio respiratório, epitélio gástrico). Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. W. Haschek-Hock, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Um estágio tardio da desmielinização, que é um reflexo do estado imune aumentado em animais afetados, é mais pronunciado e é caracterizado por inflamação não supurativa (manguitos perivasculares, leptomeningite e coroidite), como também pode ser acompanhado por degeneração tecidual e acúmulo de células gitter.

Além dos cães, animais das famílias Ailuridae (panda vermelho), Canidae

(raposa, lobo), Hyaenidae (hiena), Mustelidae (furão, vison), Procyonidae (quati, panda), Ursidae (urso), Viverridae (mangusto) e Felidae (felinos selvagens, entre os quais leões, tigres e leopardos) também são descritos como suscetíveis à infecção viral por cinomose canina. Além disso, a cinomose canina foi recentemente descrita em javelinas (pecari de colarinho) da família Tayassuidae nos Estados Unidos.

Os sinais neurológicos em todas as espécies afetadas incluem convulsões, mioclonia, tremores, doenças no movimento voluntário, andar em círculos, hiperestesia, paralisia e cegueira.

Encefalite de cães velhos

Acredita-se que a encefalite de cães velhos surge de uma infecção persistente a longo prazo do SNC com uma forma defeituosa de CDV. Sua patogênese foi demonstrada em infecções experimentais com CDV. Embora o vírus possua a mesma composição geral de polipeptídio e contenha todas as principais proteínas virais como aquele causador da cinomose convencional, algumas diferenças entre os peptídeos foram descritas. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das lesões não são conhecidos; entretanto, eles resultam em uma proliferação das células inflamatórias não supurativas.

As lesões ocorrem preliminarmente nos hemisférios cerebrais e no tronco encefálico. As lesões microscópicas são caracterizadas primeiramente por desmielinização com uma encefalite disseminada e não supurativa com manguito perivascular linfocítico-plasmocitário variável e algumas vezes proeminente, por microgliose, astrogliose, leptomeningite variável e degeneração neuronal. As inclusões nucleares e citoplasmáticas, positivas para o antígeno viral da cinomose, têm sido detectadas em neurônios e astrócitos no córtex cerebral, tálamo e tronco encefálico; mas, diferentemente da cinomose, não no cerebelo.

A encefalite de cães velhos é uma rara condição que ocorre em cães adultos e maduros. Os sinais clínicos incluem depressão, andar em círculos, pressão da cabeça contra obstáculos, déficit visual, convulsões e fasciculações musculares.

Doenças Degenerativas

Metabólicas

Mielopatia Degenerativa Relacionada com a Idade (Mielopatia do Pastor Alemão)

A mielopatia degenerativa é mais comumente vista em pastores alemães, mas uma condição similar foi descrita em outras raças de cães de grande porte (Pastor belga, Old English Sheepdog, Rhodesian Ridgeback, Weimaraner, Pastor dos Pirineus). Com base em sua prevalência em pastores alemães, sugere-se que exista uma predisposição de "envelhecimento" genético nesta raça. Uma atividade alterada de linfócitos supressores foi observada nos cães afetados, mas a sua relevância para o desenvolvimento da doença no SNC é desconhecida. Alguns investigadores relataram baixas concentrações de vitamina E nos animais afetados e sugeriram um mecanismo de lesão por estresse oxidativo; outros encontraram elevadas concentrações de acetilcolinesterase no FCE. A causa dessa desordem ainda está para ser descoberta.

Lesões macroscópicas no SNC não estão presentes em cães com mielopatia degenerativa relacionada com a idade; entretanto, a atrofia dos músculos axial caudal e apendiculares ocorre. As lesões microscópicas são mais perceptíveis na medula espinhal torácica e podem ser difusas ou multifocais. Os aspectos dorsais das áreas lateral e ventromedial do funículo ventral podem ser mais gravemente afetados, mas as lesões podem ser difusas em todo os funículos. As lesões consistem predominantemente na formação de vacúolos e na degeneração das bainhas de mielina e, menos proeminentemente, na degeneração e perda axonais. Observa-se, ainda, degeneração das raízes dorsais dos nervos e dos nervos periféricos, assim como perda de corpos celulares dos neurônios na substância cinzenta da medula espinhal.

Clinicamente, os cães afetados são geralmente mais velhos do que 8 anos, mas existe um relato de caso aos 5 anos de idade. Os animais apresentam ataxia progressiva relacionada à medula espinhal toracolombar e fraqueza muscular.

Degeneração Neuronal Primária

Degeneração neuronal multissistêmica

Abiotrofia neuronal progressiva dos Kerry Blue Terriers

A abiotrofia neuronal progressiva dos Kerry Blue Terriers (abiotrofia nuclear extrapiramidal e cerebelar cortical dos Kerry Blue Terriers, abiotrofia dos Kerry Blue Terriers ou degeneração hereditária estriatonigral e cerebelo-olivar dos Kerry Blue Terriers) é um exemplo bem caracterizado de uma doença com degeneração neuronal multissistêmica. É hereditária e afeta sistemas neurais conectados, incluindo o núcleo basal e a substância negra (p. ex., estriatonigral), o córtex cerebelar e o núcleo olivar caudal (cerebelo-olivar).

A patogênese é desconhecida, mas é aventado um mecanismo excitotóxico associado a anormalidades nos sistemas de neurotransmissores glutaminérgicos corticoestriatais das células granulares e células de Purkinje. Acredita-se que o núcleo caudato e o córtex cerebelar são os locais preliminares de acometimento, enquanto que as lesões no núcleo olivar e na substância negra representam a degeneração transináptica.

As lesões macroscópicas são redução discreta do tamanho do cerebelo e estreitamento das folhas cerebelares (Fig. 14-98). Em estágios mais avançados, pequenos focos amolecidos e descoloridos ocorrem no núcleo olivar caudal e na substância negra (Fig. 14-99). As lesões no núcleo caudato inicialmente consistem em uma área pouco definida de palidez no corpo do núcleo que progride para malacia evidente e cavitação. Pode haver envolvimento similar do putâmen nesse estágio avançado. As lesões microscópicas, em ordem cronológica, são: degeneração e perda de células de Purkinje e células granulares cerebelares seguidas de perda neuronal no núcleo olivar caudal, núcleo caudato, putâmen e substância negra. A astrogliose ocorre em estágios tardios e é especialmente proeminente na camada molecular cerebelar. O núcleo caudado e o putâmen são eventualmente reduzidos a cavidades microcísticas cortadas por poucos nervos e fibras gliais.

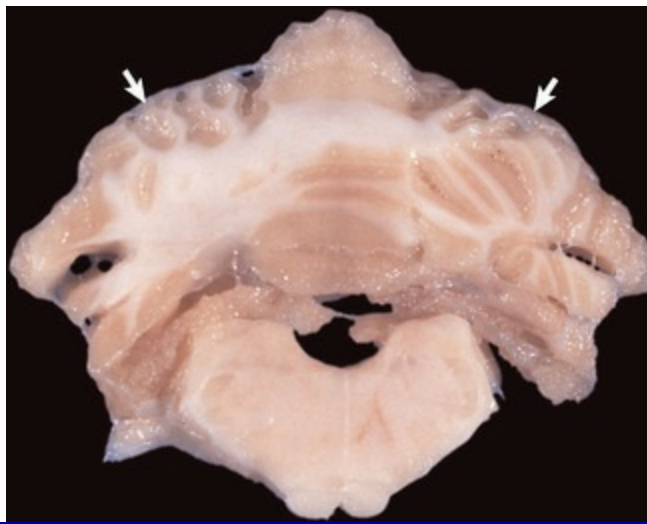



Fig. 14-98 Degeneração estriatonigral e cerebelo-olivar, cérebro, cerebelo, Kerry Blue Terrier.
Marcante atrofia e adelgaçamento das folhas do cerebelo dorsal *(setas)* resultaram da largura aumentada do sulco.

(Cortesia de Dr. D. Montgomery e Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University.)

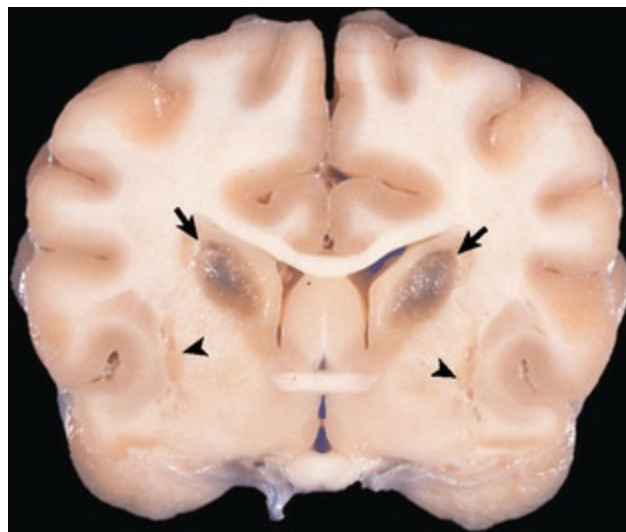



Fig. 14-99 Degeneração estriatonigral e cerebelo-olivar, cérebro, lobo parietal rostral, ao nível do quiasma óptico, Kerry Blue Terrier.
Observe a malacia (amolecimento), microscopicamente devido à microcavitação e à perda de neurônios, no núcleo caudato *(setas)* e putâmen *(pontas de seta)*.

(Cortesia de Dr. D. Montgomery e Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e Vet Pathol 20:143-159, 1983.)

Nos Kerry Blue Terriers, essa doença hereditária com início entre 5 semanas e 5 meses e meio de idade, é caracterizada clinicamente por ataxia dos membros traseiros, tremores intencionais, hipermetria nos membros anteriores e posteriores, e atrofia dos músculos apendiculares e epaxiais, presumivelmente por falta de uso.

Degeneração neuronal multissistêmica do Cocker Spaniel inglês vermelho

Suspeita-se que a degeneração neuronal multissistêmica do Cocker Spaniel Inglês vermelho seja hereditária. A patogênese é desconhecida. A perda de célula nervosa bilateralmente simétrica difusa, a astrogliose e a tumefação axonal ocorrem em vários núcleos, incluindo o núcleo septal, globo pálido, núcleo subtalâmico, substância negra, tecto, corpos geniculados medial e cerebelar, e núcleo vestibular. O acometimento da substância branca cerebelar central, do corpo caloso, da estria talâmica e da substância branca subcortical (particularmente o giro subcaloso) também é observado. As lesões na substância branca consistem em esferoides axonais, intensa astrogliose, discreta perda de mielina e acúmulo perivascular de macrófagos. Os sinais clínicos ocorrem durante o 1° ano de vida e consistem em ataxia progressiva e deterioração mental.

Degeneração neuronal multissistêmica do Terrier de Cairn

A degeneração neuronal multissistêmica do Terrier de Cairn tem características de uma desordem hereditária. A patogênese é desconhecida. Uma cromatólise neuronal amplamente difundida afetando múltiplos sistemas neuronais é observada no SNC e no SNP. As áreas afetadas incluem os núcleos sensorial e motor do tronco encefálico, o núcleo do teto cerebelar, as colunas cinzentas ventral e dorsal da medula espinhal, e os gânglios espinhal e autonômo. Outras lesões abrangem degeneração dos funículos espinhais lateral e ventral, necrose da substância gelatinosa e substância branca adjacente, mais notável nos segmentos lombares caudal torácico e cranial, e degeneração das raízes do nervo espinhal ventral e dos nervos periféricos. Os sinais clínicos ocorrem entre 2 e meio e 5 meses de idade, com início de ataxia cerebelar progressiva, paresia espástica e colapso.

Degeneração neuronal cerebelar primária

As degenerações neuronais cerebelares primárias, como descritas previamente, foram percebidas em várias raças de cães e gatos, tais como Staffordshire Terrier americano, cães Kelpie australianos, cães de caça italianos, Border Collies, cães Brittany, Beagle, Podengo português, Terrier escocês e gatos domésticos de pelo curto. Essa lista não

inclui todas as raças e serve somente para fornecer alguns exemplos mais comuns. Embora mais comum em animais jovens das raças citadas, a degeneração cerebelar em cães Brittany ocorre entre 7 e 14 anos de idade. Um mecanismo recessivo autossômico de herança é suspeitado e foi descrito em várias destas doenças. Macroscopicamente, o cerebelo pode estar normal ou reduzido em tamanho, ou atrófico. Microscopicamente, a distribuição e as características das lesões variam dependendo da raça e da espécie de animal afetado. Uma discussão detalhada das lesões microscópicas para cada raça e espécie está fora do escopo deste capítulo; entretanto, observa-se lesões das células de Purkinje e dos neurônios da camada granular, astrogliose, tumefação fusiforme dos axônios das células de Purkinje proximais, e degeneração axonal no cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal.

Recentemente, vacuolização neuronal e degeneração espinocerebelar foram descritas em cães Rottweiller jovens. Essa variante racial de degeneração neuronal cerebelar primária despertou interesse médico em razão das similaridades entre as lesões vacuolares em neurônios dessa doença e aquelas das EETs (scrapie, EEB). Análises das proteínas priônicas scrapie resistentes à protease foram empregadas e deram negativas. A causa dessa doença ainda não foi determinada, mas parece ter uma base hereditária. A morte celular apoptótica aparentemente não está envolvida na degeneração neuronal. Nenhuma lesão macroscópica é observada no cérebro, mas a atrofia dos músculos cricoaritenoides dorsais da laringe foi descrita. As lesões microscópicas são caracterizadas por alteração espongiforme que afeta os corpos dos neurônios e o neurópilo. O citoplasma dos neurônios dos núcleos cerebelares e dos núcleos do sistema extrapiramidal contém um ou mais vacúolos claros (1 a 45 mm em diâmetro). Vacúolos similares são encontrados em neurônios em ambos os gânglios do nervo dorsal, plexo mioentérico e outros gânglios do sistema nervoso autônomo. As células de Purkinje também estão vacuolizadas, e nos estágios terminais da doença existe degeneração com perda segmental de células de Purkinje.

Os sinais clínicos, observados tão cedo como 6 semanas (comumente entre 3 e 8 meses de idade em ambos os sexos), incluem fraqueza generalizada, ataxia, déficit proprioceptivo e paresia que progridem em gravidade ao longo do curso da doença.

Nutricional

Deficiência de Vitamina B_1 (Tiamina)

Deficiência de tiamina em carnívoros

Nos carnívoros monogástricos e humanos, a relação entre a doença neurológica e a deficiência de tiamina *per se* está firmemente estabelecida e as lesões nestas espécies são similares. Em carnívoros (cães, gatos, marta e raposa), existe uma requisição dietética absoluta de vitamina B_1. Fatores da dieta tais como ingestão de peixe contendo tiaminase, dietas deficientes ou dietas nas quais a vitamina foi destruída por outros meios tais como aquecimento podem levar à deficiência de tiamina.

As lesões macroscópicas e microscópicas são bilateralmente simétricas e comumente envolvem os núcleos do tronco encefálico, especialmente os colículos caudais e o núcleo periventricular, mas o córtex cerebral e o cerebelo também são afetados (Fig. 14-100). As lesões consistem em degeneração e necrose neuronais, estado espongioso, degeneração de mielina, e secundárias hipertrofia e hiperplasia de células endoteliais e periteliais vasculares. Os neurônios necróticos estão presentes nos colículos caudais (nervos auditórios) que se projetam via axônios para o núcleo geniculado medial e naqueles cujos corpos celulares estão localizados nos núcleos periventriculares do hipotálamo que regulam a liberação de hormônios endócrinos da hipófise anterior. Hemorragia e influxo de macrófagos também ocorrem em alguns casos.

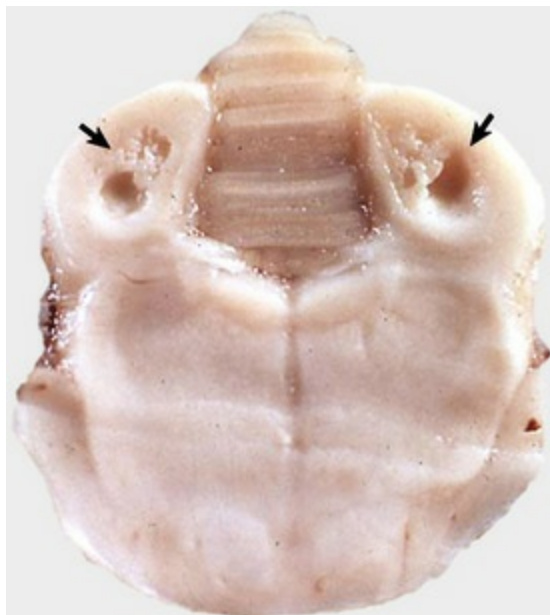



Fig. 14-100 Encefalopatia por deficiência de tiamina, mesencéfalo, colículo caudal, cão.
No cão, as lesões da encefalopatia por deficiência de tiamina são geralmente restritas ao tronco encefálico. Note as lesões cavitadas (malacia) simetricamente no colículo caudal *(setas)*, resultado de necrose neuronal.

(Cortesia de Dr. J. Edwards, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Os sinais clínicos nos carnívoros podem incluir uma combinação das seguintes condições: anorexia, êmese, depressão, postura com afastamento de membros, ataxia, paresia espástica, andar em círculos, convulsões, fraqueza muscular, decúbito, opistótono, coma e morte.

Condições Diversas

Ossificação Dural

A ossificação dural (paquimeningite ossificante e metaplasia dural) é uma alteração metaplástica da senilidade em cães, particularmente nas raças de grande porte. A dura das intumescências cervical e lombar da medula espinhal, geralmente nos aspectos ventral e ventrolateral, apresenta tecido ósseo bem diferenciado que pode, até mesmo, formar medula óssea, conferindo a esse osso uma coloração avermelhada (Fig. 14-101). Ocorre dor toracolombar em cães afetados mediante flexão/extensão da coluna espinhal como resultado da compressão das raízes espinhais em decorrência da penetração na dura metaplástica.

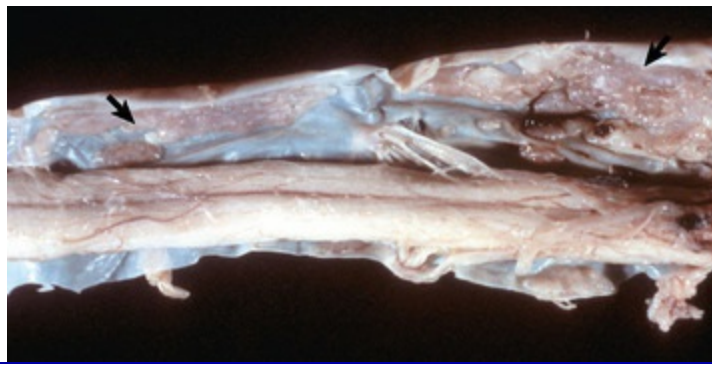



Fig. 14-101 Metaplasia óssea, dura-máter, cão.

Também chamada de *paquimeningite ossificante* e *ossificação dural*, a dura-máter contém um osso bem diferenciado e um osso marrom *(setas)*. Com o movimento das vértebras, o osso metaplásico pode colidir nas raízes dos nervos e causar dor nos cães de raças grandes.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Mielopatia Necrosante Hereditária em Afghan Hounds

A mielopatia necrosante hereditária dos Afghan Hounds parece ter uma herança recessiva autossômica. As lesões são similares à degeneração subaguda combinada da medula espinhal em razão da deficiência de vitamina B_{12} em humanos e primatas, mas o nível da vitamina B em cães afetados é considerado normal. Uma doença similar foi descrita em cães Dutch Kooiker, mas os graus relativos de degeneração axonal *versus* a desmielinização não foram adequadamente descritos.

Topograficamente, as lesões macroscópicas na medula cervical situam-se no funículo ventral e menos comumente no funículo dorsal, em todos os funículos na medula torácica e no funículo ventral nas áreas lombares. Nas lesões bem desenvolvidas, existe uma destruição significativa da substância branca com influxo de macrófagos e degradação da mielina que progride para microcavitação. Os corpos celulares neuronais na substância cinzenta espinhal e nas raízes dos nervos ventrais não são afetados. A necrose, os manguitos perivasculares de macrófagos e a astrogliose no núcleo dorsal do corpo trapezoide são variáveis.

Os sinais clínicos começam entre 3 e 13 meses de idade, e progridem rapidamente para paraplegia e tetraplegia dentro de 1 a 3 semanas.

Fibrose Leptomeningeal

Cães idosos apresentam vários graus de fibrose leptomeningeal envolvendo os

recessos dos sulcos cerebrais (Fig. 14-102). Essa lesão não está presente nas leptomeninges que cobrem as superfícies mais externas do giro. Esta última característica pode ser útil na diferenciação da fibrose leptomeningeal da meningite supurativa. Exceto pela meningite branda, os exsudatos irão também acumular-se dentro das leptomeninges nas superfícies externas dos giros.

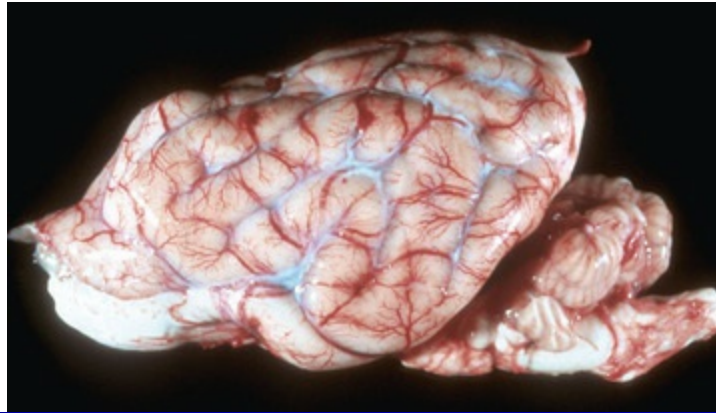



Fig. 14-102 Fibrose meningeal, leptomeninges (substância pia-aracnoide), cão.

Nos cães velhos, as leptomeninges podem ter áreas de fibrose *(áreas brancas ao redor dos vasos nos sulcos)* particularmente nos sulcos. Essa lesão não pode ser confundida com a leptomeningite aguda ou com acúmulo de exsudato nas leptomeninges e no espaço subaracnoide. Mais tarde, o exsudato se estenderá para dentro dos sulcos e também cobrirá os giros (Fig. 14-43, *A*).

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Meningoencefalite Reticulose/Granulomatosa

Foi descrito que a reticulose ocorre em várias espécies, mas é mais comum em cães. O termo *reticulose* (uma designação um tanto quanto imprecisa) é aqui usado para fornecer uma perspectiva histórica. O espectro das lesões originalmente incluía três processos de doença: reticulose inflamatória (meningoencefalite granulomatosa), reticulose neoplásica e microgliomatose (proliferação da microglia). Alguns patologistas têm considerado as formas inflamatória e neoplásica da reticulose como representantes de dois extremos opostos do espectro, com formas intermediárias ou transitórias recaindo ao meio. A microgliomatose é considerada distinta dos outros dois tipos. Recentemente, uma designação adicional, a meningoencefalomielite granulomatosa, foi usada para descrever um processo que é considerado análogo, pelo menos em alguns casos, da forma inflamatória da reticulose. As lesões oftálmicas também acompanham essa forma, e envolvem o nervo e o disco ópticos e

a retina.

Quando presentes, as lesões macroscópicas das três formas raramente são discretas. Elas frequentemente aparecem como grandes áreas cinza-esbranquiçadas a avermelhadas dentro do cérebro que resultam em perda de estrutura (Fig. 14-103, *A*). Entretanto, as lesões podem ser irregulares com margens bem definidas, consistência gelatinosa ou emborrachada, ou com aparência granular. Microscopicamente, a forma inflamatória da reticulose é caracterizada por manguitos perivasculares de linfócitos bem diferenciados, monócitos, plasmócitos e células epitelioides com ocorrência ocasional de neutrófilos e células gigantes, além de fibras de reticulina e colágeno. (Fig. 14-103, *B*). Frequentemente, as células serão predominantemente epitelioides. A lesão inflamatória foi recentemente caracterizada como primariamente de linfócitos T $CD3^+$ e macrófagos ativados com forte expressão de MHC de classe II, o que sugere que o mecanismo da doença é uma hipersensibilidade tardia mediada por linfócitos T de uma doença autoimune específica de um órgão.

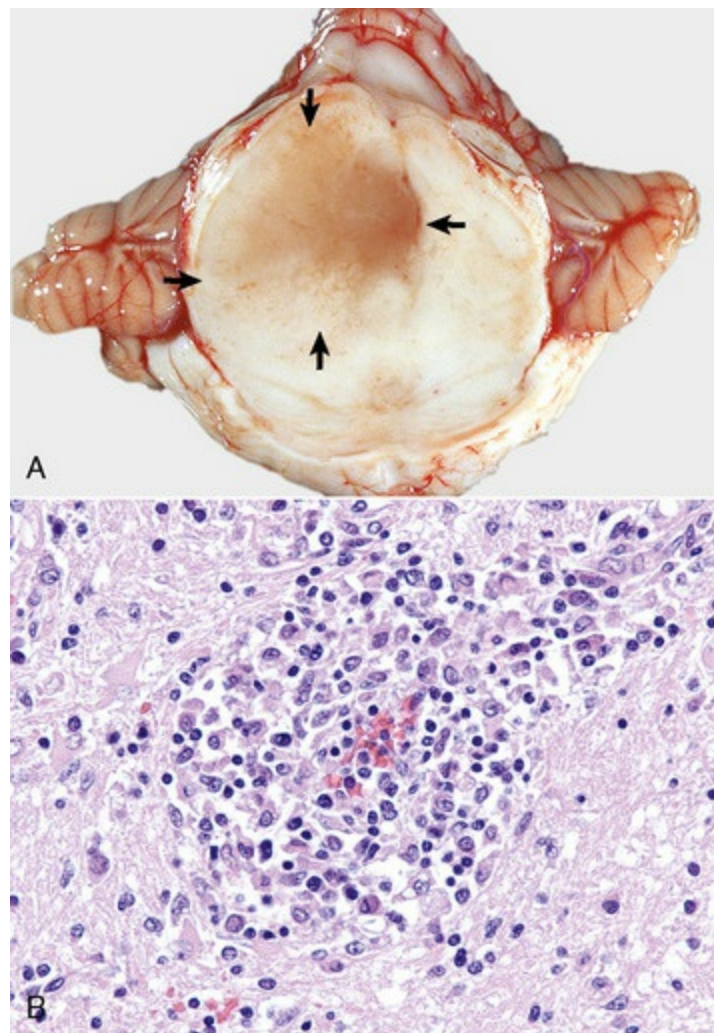



Fig. 14-103 Meningoencefalite granulomatosa (MEG), também denominada *reticulose inflamatória,* corte transversal do mesencéfalo rostral para a ponte, cão. **A,** O mesencéfalo está edemaciado, descolorido, marcadamente distorcido e macio devido à inflamação granulomatosa extensiva *(setas)*, que deslocou a linha média para a direita. O aqueduto mesencefálico também está comprimido e distorcido. **B,** Observe a acumulação inflamatória granulomatosa de células no espaço perivascular. Tais camadas de células expandem-se com o tempo e comprimem o tecido neural adjacente, resultando na degeneração walleriana dos axônios mielinizados afetados e na atrofia dos corpos celulares dos neurônios afetados. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. J. Edwards, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University; e Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Com a forma neoplásica da reticulose, as células são arranjadas em torno dos vasos e também estão geralmente presentes no tecido. As células são menos diferenciadas do que na forma inflamatória da doença e as figuras de mitose são comuns. Além disso, fibras de reticulina proeminentes e concentricamente arranjadas estão presentes em torno dos vasos, neurônios e células gliais nos tecidos.

Com sinais clínicos de ataxia e deficiência proprioceptiva, a reticulose parece

ocorrer mais comumente em raças de pequeno porte, tais como Poodles e Terriers. A idade dos cães afetados varia entre 9 meses e 10 anos. Em três estudos separados envolvendo um total de 85 cães com reticulose (incluindo todas as três formas), a distribuição por sexo foi de 56 fêmeas e 29 machos.

Meningoencefalite Necrosante Canina

A meningoencefalite necrosante canina (MNC) é uma doença inflamatória idiopática que afeta principalmente os hemisférios cerebrais de cães de raças pequenas. A sintomatologia apresentada pelos animais é progressiva, sendo o principal sinal clínico as crises convulsivas. As doença já foi diagnosticada em cães da raça Pug, maltês, Papillon, Yorkshire Terrier, Pequinês e Chiuaua (HOSOMI *et al.*, 2009). A etiologia da MNC ainda é pouco conhecida, sendo possivelmente multifatorial e influenciada por fatores genéticos e ambientais. O primeiro relato de caso de meningoencefalite necrosante no Brasil envolveu um cão da raça Pug (DINIZ *et al.*, 2006). Posteriormente, casos em cães malteses e em Yorkshire Terrier também foram descritos (VIOLIN *et al.*, 2008 e HOSOMI *et al.*, 2009). Esta doença vem sendo, atualmente, reconhecida em diversos estados do país, e constitui um importante diagnóstico diferencial de alterações neurológicas nestas raças susceptíveis. A patogenia mais provável apresentada para a MNC é a autoimune, suspeita esta fortalecida pelos indícios da presença de autoanticorpos contra a GFAP no líquido cefalorraquidiano dos cães acometidos por essa doença. A ocorrência de glomerulonefrite em relatos recentes aumenta a suspeita da presença de autoanticorpos e seus complexos no soro. Alterações macroscópicas em casos de MNC são relativamente comuns e foram observadas na maioria dos casos estudados (HOSOMI *et al.*, 2009). Dilatação do ventrículo lateral, áreas de alteração de coloração, malacia ou cavitações no córtex cerebral são as alterações macroscópicas mais frequentes. A histopatologia mostra extensas áreas de necrose, infiltrado inflamatório mononuclear e presença de grandes quantidades de células gitter.

Leituras sugeridas

HOSOMI F.Y.M., RAMOS A.T., MASUDA E.K., et al. Aspectos Clínico-Patológicos em Casos de Meningoencefalite Necrosante Canina. *Clínica Veterinária (São Paulo)*. 2009;81:62–68.

VIOLIN K.B., QUEIROZ N.G.T., HOSOMI F.Y.M., et al. Meningoencefalite Necrosante de Cão Maltês. *Ciência Rural*. 2008;38:836–838.

DINIZ S.S.A., ANDRADE-NETO J.P., HOSOMI F.Y.M., et al. Encefalite do cão pug: Primeiro diagnóstico no Brasil. *Clínica Veterinária (São Paulo)*. 2006;64:76–78.

Lesão Traumática

Doença do Disco Intervertebral

Embora as anatomias da vértebra e dos discos intervertebrais sejam similares em cães e humanos, existem notáveis diferenças na anatomia da medula espinhal e nas raízes dos nervos espinhais que resultam em distinções entre as duas espécies nos sinais clínicos causados pelos discos herniados. Na maioria das vezes, a herniação dos discos em humanos ocorre lateralmente, em vez de dorsalmente como nos cães, contribuindo para as diferenças nas apresentações clínicas (p. ex., herniações laterais comprimem as raízes dos nervos espinhais, enquanto que a compressão dorsal nos cães invade diretamente o cordão medular). Em humanos, a medula espinhal termina ao nível da segunda vértebra lombar. As raízes dos nervos espinhais que formam a cauda equina atravessam as vértebras lombar e sacral remanescentes antes de saírem do canal espinhal para inervar estruturas. Em cães, a medula espinhal termina ao nível da sexta vértebra lombar, e as raízes dos nervos que formam a cauda equina atravessam as vértebras lombar, sacral e coccígea remanescentes antes de saírem do canal espinhal para inervar estruturas. Por esse motivo, em humanos, a doença do disco que envolve a vértebra lombar caudal (caudal à L2) resulta na compressão das raízes dos nervos espinhais que inervam os membros e que se reflete clinicamente em uma condição conhecida como *"ciática",* esta definida como dor relacionada ao nervo ciático. Em cães, os discos herniados na vértebra lombar primariamente comprimem a medula espinhal e, sob certas circunstâncias, os nervos espinhais. Os cães são, então, clinicamente apresentados com diferentes sinais neurológicos.

As diferenças nos sinais clínicos entre cães e humanos causados pelos discos herniados surgem não somente das distinções anatômicas discutidas previamente, mas também de diferenças posturais e de aplicação de forças de cisalhamento de compressão nos discos vertebrais e intervertebrais. Os humanos, com locomoção bípede e postura ereta, dissipam as forças de andar (também correr) pela transferência destas forças das pernas acima da coluna vertebral para as vértebras lombares (p. ex., primeiras na linha a absorver e dissipar as forças). Além disso, as vértebras lombares não são estabilizadas pelas costelas; então, as vértebras lombares também têm que absorver as forças rotacionais (p. ex., forças de torção) do

movimento. Portanto, as vértebras lombares são os locais preliminares para a herniação dos discos em humanos; entretanto, por causa da anatomia discutida anteriormente, os discos herniados comprimem as raízes dos nervos, e não o cordão espinhal. Esse arranjo resulta em dor, mas raramente em paralisia das pernas.

Com locomoção quadrúpede e postura horizontal, os cães normalmente dissipam as forças de locomoção pela transferência destas forças para cima dos membros em ângulo reto à coluna vertebral e à medula espinhal. Entretanto, quando o cão pula em um movimento descendente de uma cadeira ao chão, por exemplo, a força é direcionada para baixo da coluna vertebral e resulta em maior compressão "final" dos discos e aumenta a probabilidade de herniação. Além disso, as vértebras torácicas são fixas no local pelas costelas e as vértebras lombares podem rotacionar livremente em volta do esqueleto axial. Esse arranjo direciona o impacto da compressão e das forças de cisalhamento para as vértebras toracolombares, e é o local primário de herniação de disco e compressão de medula espinhal. Em cães, a medula espinhal é comprimida, o que resulta em paralisia dos membros posteriores.

A doença dos discos intervertebrais ocorre nas espécies caninas, particularmente cães das raças condrodistróficas como Dachshund e Pequinês (Fig. 14-104). As vértebras contíguas são mantidas juntas pela fibrose anular dos discos intervertebrais e dos ligamentos longitudinais dorsal e ventral. Esse arranjo anatômico resulta em um canal espinhal apropriadamente alinhado em um plano axial; assim, a medula espinhal pode percorrer através deste espaço sem compressão. O espaço extradural que rodeia as medulas espinhal cervical, cranial torácica e caudal lombar é suficiente para permitir o acúmulo de material do disco herniado sem compressão substancial da medula espinhal. Em contraste, existe pouco espaço extradural envolvendo a medula espinhal toracolombar, e esse é o local mais provável de surgir herniação de disco clinicamente significativa. Como então acontece nos cães, a herniação de disco toracolombar é mais frequentemente debilitante do que a herniação de disco cervical.

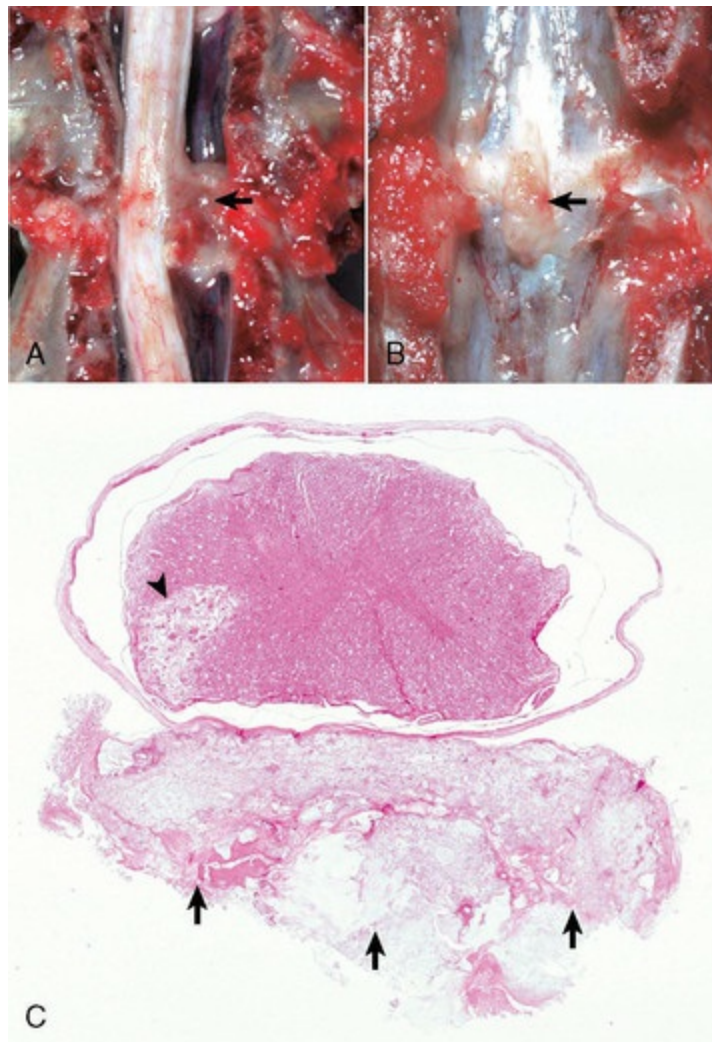



Fig. 14-104 Doença do disco intervertebral, cão.

A, Ruptura do disco (disco intervertebral herniado), compressão da medula espinhal. O material do disco comprime a medula espinhal *(seta),* resultando em degeneração walleriana. **B,** Coluna vertebral, vértebra lombar. O disco intervertebral herniado *(seta)* se projeta para dentro do canal vertebral. **C,** Disco intervertebral herniado, medula espinhal. O material do disco *(setas)* reveste o espaço epidural, toca a dura-máter e comprime a medula espinhal. Uma área de necrose, possivelmente causada pelo infarto, está presente na área do funículo lateral esquerdo *(ponta de seta).* Os múltiplos pequenos buracos em todos os funículos são os locais de perda de nervo como resultado de compressão de medula espinhal, que causou a degeneração walleriana.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A degeneração dos discos intervertebrais nas raças condrodistróficas de cães é uma alteração metaplásica geneticamente programada do núcleo pulposo, resultando em substituição periférica a central do núcleo pulposo com cartilagem. Ela começa tão cedo quanto 6 meses de idade, progride rapidamente e resulta em perda de elasticidade do núcleo pulposo. A perda da elasticidade coloca forças de estresse mecânicas adicionais no anel fibroso, o qual está experimentando alterações degenerativas similares àquelas que ocorrem no núcleo pulposo. O anel fibroso é

mais delgado e, então, mais fraco no ponto de contato com o canal espinhal. Se o anel fibroso é rompido após forças de estresse criadas no disco pelo movimento, tais como saltar para trás a partir de uma cadeira, fragmentos do núcleo pulposo podem ser liberados para dentro do canal espinhal (herniação tipo I de Hansen). Se o anel fibroso se rompe dorsalmente, os fragmentos comprimem o funículo ventral da medula espinhal. Se o anel fibroso se rompe dorsolateral a lateralmente, os fragmentos comprimem o funículo ventral, funículo lateral e/ou raízes dos nervos. A degeneração dos discos intervertebrais nas raças não condrodistróficas de cães é uma alteração do núcleo pulposo que ocorre com a idade e resultante de metaplasia fibrosa. Essa alteração causa uma perda gradual de elasticidade do núcleo pulposo, o que pode ser perceptível clinicamente pelos 8 a 10 anos de idade. A perda gradual de elasticidade aplica forças de estresse mecânico no anel fibroso e resulta em sua protrusão para dentro e compressão do canal espinhal (herniação tipo II de Hansen).

A herniação dos discos causa lesão ao SNC por diversos mecanismos. Como discutido previamente, a lesão primária é causada pelo trauma físico da compressão e pela degeneração walleriana resultante dos axônios afetados. Além disso, o material dos discos pode comprimir o fornecimento vascular para a medula espinhal, resultando em isquemia, excitotoxicidade neuronal e necrose. A herniação tipo I causa o mais grave dano na medula espinhal porque existe tempo insuficiente para esta compensar e para desenvolver circulação colateral, como pode ocorrer na herniação tipo II.

Doenças de felinos

As doenças que ocorrem em muitas ou em todas as espécies animais são discutidas na seção Doenças de Animais Domésticos.

Doenças Causadas por Micro-organismos

Viroses

Coronaviroses

Peritonite infecciosa felina

A peritonite infecciosa felina (PIF), que é causada por um coronavírus e está disseminada pelo mundo, é uma doença principalmente de gatos domésticos, embora os Felidae selvagens também possam ser afetados. Há dois coronavírus felino reconhecidos (FCoV): o coronavírus entérico felino (CEF) e o vírus da peritonite infecciosa felina (VPIF), que causa infecções CEF e PIF, respectivamente. Os vírus responsáveis por cada infecção são antigenica e morfologicamente indistinguíveis, e são comumente considerados representantes de cepas avirulentas (CEF) e virulentas (VPIF) do mesmo vírus básico FCoV. Após a ingestão, o CEF infecta e replica-se nas células epiteliais do intestino e geralmente é uma infecção insignificante, embora uma doença intestinal grave possa ocorrer. Tem sido especulado que, quando o CEF ganha a habilidade (por mutação) para replicar-se em macrófagos, então pode ocorrer a PIF.

O vírus da PIF (VPIF) infecta gatos suscetíveis preliminarmente pela ingestão de saliva ou fezes contaminadas, embora a transmissão por inoculação direta (mordedura de gato, lambida em ferimento aberto etc.) e *in utero* (raramente) tenha sido descrita. Após a infecção, o vírus se replica em macrófagos que disseminam os vírus para o fígado, peritôneo visceral e pleura, úvea, meninges e epêndima do cérebro, e medula espinhal.

Após a disseminação do vírus pelo corpo, a progressão da doença depende do tipo e do grau de imunidade que se desenvolve. O refreamento do vírus com resistência à doença ocorre após o desenvolvimento de uma forte imunidade mediada por célula. A imunidade humoral por si só não é protetora, e pode até aumentar o desenvolvimento da forma efusiva da PIF por dois supostos mecanismos. O primeiro envolve o desenvolvimento de complexos vírus-anticorpo-complemento que particularmente se acumulam nas mesmas áreas dos macrófagos infectados em torno dos pequenos vasos sanguíneos, resultando em inflamação e subsequente lesão vascular (hipersensibilidade tipo III) acompanhada por efusão de grandes quantidades de fluido. O segundo mecanismo consiste em um processo referido como dependente do aumento de anticorpos (demonstrado ocorrer experimentalmente) que

envolve a absorção dos complexos vírus-anticorpo-complemento pelos macrófagos seguida por uma significativa replicação viral. Os macrófagos altamente infectados, frequentemente orientados perivascularmente, liberam citocinas que resultam em alteração dos complexos juncionais endoteliais que levam à perda de quantidades substanciais de fluido.

Em comparação, a PIF não efusiva (forma seca) parece ocorrer quando a imunidade parcial mediada por células (hipersensibilidade tipo IV) se desenvolve e representa um estágio intermediário entre a imunidade humoral não protetora sozinha e a imunidade celular protetora. Contribui para esse mecanismo o fato de que os gatos que desenvolvem a forma não efusiva da PIF após infecção experimental usualmente têm um episódio precedente e transitório do tipo efusivo da doença. Além disso, existem evidências que corroboram com a teoria de que os gatos que se recuperaram de PIF são imunes por um processo chamado "imunidade da infecção" ou "premunição". Uma vez que esses gatos não mais retêm tais infecções, eles parecem também perder a imunidade protetora (mediada por célula) e são, de fato, mais sensíveis a uma exposição subsequente desafiadora por causa da presença de anticorpo humoral.

A lesão básica em uma PIF efusiva e não efusiva é a inflamação piogranulomatosa, levando a vasculite seguida por uma necrose vascular inconsistente e resultando em infarto. A forma efusiva é caracterizada por serosite, acúmulo de fluido nas cavidades abdominal e torácica, e variados graus de gravidade da inflamação. As lesões da forma não efusiva resultam mais frequentemente em leptomeningite, corioependimite, encefalomielite focal e oftalmite, embora o envolvimento dos rins, linfonodos hepático e mesentérico e, menos frequentemente, serosas e outras vísceras abdominais possa ocorrer. No SNC, a vasculite piogranulomatosa tende a afetar os vasos sanguíneos de (1) leptomeninges, especialmente nos sulcos ou próximo de sua entrada para o tecido do SNC subjacente e em volta do círculo de Willis (Fig. 14-105), e a (2) substância branca periventricular, especialmente em torno do quarto ventrículo (Fig. 14-106). A úvea, a retina e a bainha do nervo óptico também são comumente envolvidas na PIF.

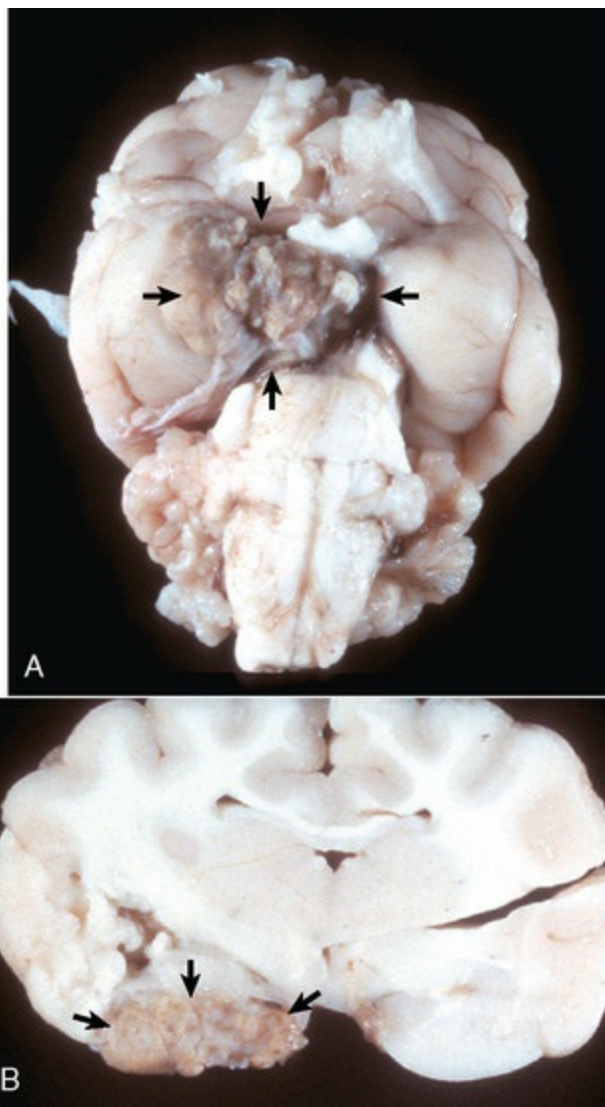



Fig. 14-105 Vasculite piogranulomatosa, peritonite infecciosa felina, gato.

A, Cérebro ventral, vasculatura cerebral do círculo de Willis. Uma inflamação piogranulomatosa esbranquiçado-amarela distorce e obscurece os vasos sanguíneos. As lesões são atribuídas à deposição de imunocomplexos (hipersensibilidade tipo III) e, em alguns casos, possivelmente via um componente mediado por célula, nas paredes dos vasos, o que resulta em inflamação *(setas)*. A característica da resposta inflamatória pode variar de um exsudato com acúmulo de fluido seroso e fibrina misturado com neutrófilos e histiócitos para uma reação que é mais piogranulomatosa e na qual comumente existem linfócitos e plasmócitos. A gravidade e a magnitude da lesão mostrada aqui são muito mais dramáticas do que o usual. **B,** Uma visão transversal de **A.** O piogranuloma *(setas)* está no espaço subaracnoide e comprimiu o córtex cerebral adjacente.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. J. Sundberg, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

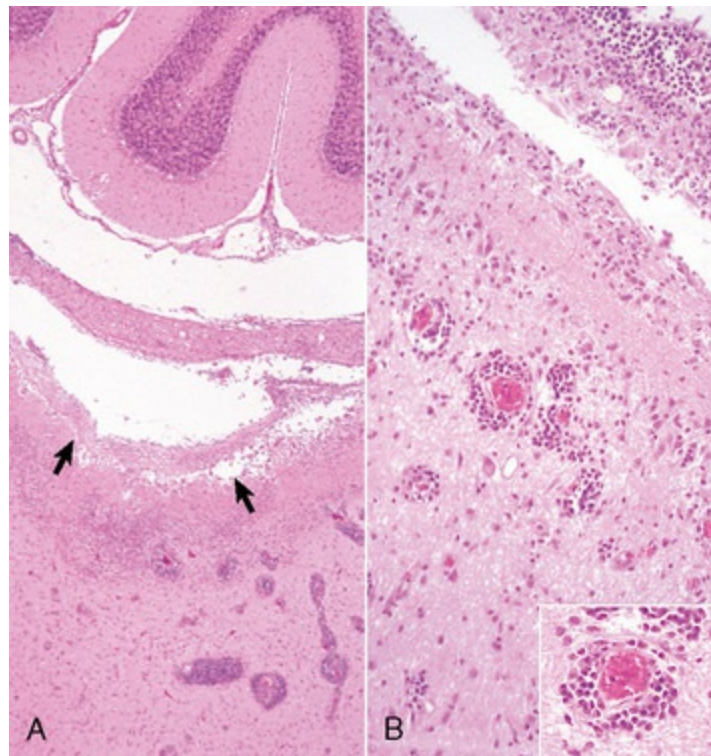



Fig. 14-106 Vasculite piogranulomatosa, peritonite infecciosa felina (PIF), gato.

A, Substância branca periventricular (*setas*) abaixo do quarto ventrículo (entre o véu medular e a medula oblongata). A hipersensibilidade tipo III e a inflamação piogranulomatosa que ocorrem em decorrência da PIF causam lesões vascular e perivascular, edema vasogênico, e rompimento do parênquima. Coloração H&E. **B,** Uma maior ampliação de **A.** Ventriculite e ependimite estão evidentes. Observe o manguito perivascular proeminente das pequenas células mononucleares e macrófagos. *Detalhe*: Ampliação de **B.** Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A PIF geralmente ocorre esporadicamente em gatos de todas as idades, mas é mais comum em gatos mais jovens entre as idades de 3 meses e 3 anos, e pode ser clinicamente significativa porque pode resultar em morte. A doença se manifesta nas formas efusiva (úmida) ou não efusiva (seca). Os sinais clínicos causados pelo envolvimento dos vasos sanguíneos no SNC podem incluir alterações comportamentais, entorpecimento, coma, paresia, ataxia, paralisia e convulsões.

Doenças Degenerativas

Degeneração Neuronal Primária

Degeneração Neuronal Cerebelar Primária

Uma discussão sobre a degeneração neuronal cerebelar primária em cães e gatos está

na seção Doenças de Caninos.

Doenças Circulatórias

Encefalopatia Isquêmica Felina

As causas da encefalopatia isquêmica felina não estão definitivamente estabelecidas. Embora lesões vasculares específicas (trombose e vasculite) tenham sido encontradas em alguns casos, um mecanismo isquêmico é suspeitado e é compatível com o caráter do dano cerebral. Evidências recentes reforçam a hipótese de uma migração cerebrospinal anormal de larvas de *Cuterebra* após entrada no cérebro via cavidade nasal. Vasoespasmos mediados pela artéria cerebral média, resultado de hemorragias ou de uma toxina elaborada pelo parasita, também foram aventados. Possíveis efeitos excitotóxicos de uma toxina parasítica foram outra especulação.

As lesões macroscópicas são unilaterais ou, raramente, sob a forma de necrose bilateral (mas não simétrica) das substâncias branca e cinzenta dos hemisférios cerebrais, geralmente na área abastecida pela artéria cerebral média (Fig. 14-107). A necrose pode ser multifocal ou envolver mais de dois terços de um hemisfério. Hemorragias podem ocorrer no SNC ou nas leptomeninges. Nos casos crônicos, pode acontecer atrofia cerebral, que é mais grave quando adjacente à artéria cerebral média do hemisfério afetado. Microscopicamente, as lesões podem incluir vasculite, trombose, isquemia e infarto, e lesões corticais cerebrais seguem-se à sequência de alterações do infarto listadas na Tabela 14-1.

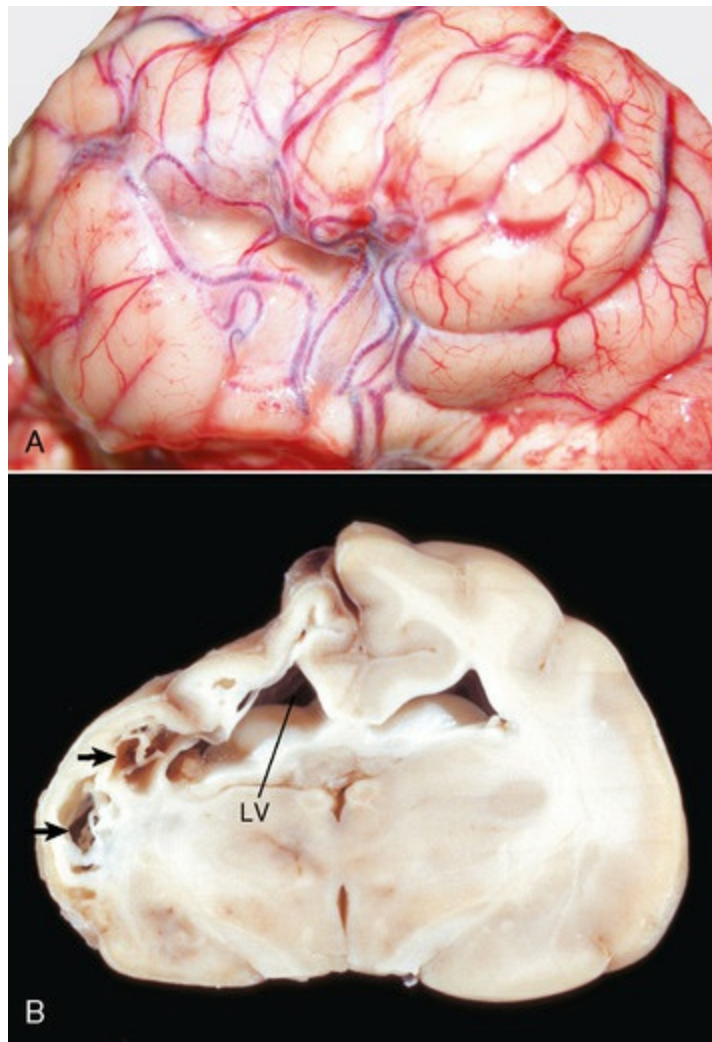



Fig. 14-107 Encefalopatia isquêmica felina, cérebro.

A, Vista lateral de uma área colapsada do córtex cerebral. Observe o padrão tortuoso do suprimento vascular, provavelmente um componente da resposta reparativa à lesão isquêmica. **B,** Corte transversal na junção entre os lobos parietal esquerdo e occipitais, nível do tálamo, gato. Encefalopatia isquêmica crônica felina com degeneração unilateral e atrofia. O aspecto dorsolateral do hemisfério cerebral esquerdo sofre necrose seguida de formação de cisto e colapso após a remoção fagocítica dos restos necróticos. Os cistos *(setas)* ocuparam o parênquima previamente existente e o ventrículo lateral esquerdo *(LV)* se expandiu para dentro da área do tecido perdido (hidrocéfalo *ex vacuo*).

*(**A** cortesia de Dr. V. Hsiao e Dr. A. Gillen, College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. R. Storts, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University.)*

A encefalopatia isquêmica felina tem um início hiperagudo a agudo e afeta gatos de qualquer idade. Os sinais clínicos geralmente são indicativos de comprometimento cerebral unilateral. A doença ocorre mais frequentemente nos meses de verão e é acompanhada por sinais que podem incluir depressão, ataxia moderada, convulsões, alterações comportamentais e cegueira.

Sistema nervoso periférico (SNP)

Estrutura e função

Durante os últimos anos, têm ocorrido alterações nas maneiras de abordagem e na terminologia utilizada para categorizar doenças que envolvem a parte do sistema nervoso fora do SNC. A abordagem tradicional dividia estas doenças naquelas do SNP e do sistema nervoso autônomo (SNA). Os avanços da neurociência têm resultado no SNP sendo dividido em três divisões: a divisão sensoriomotora (antes conhecida como o SNP), a divisão autônoma (antes conhecida como o SNA) e a divisão entérica (um novo sistema de classificação). A divisão sensoriomotora é formada por neurônios sensoriais (componentes aferentes dos nervos craniais e sensoriais, receptores sensoriais, e gânglios craniais e espinhais) e neurônios motores (componentes eferentes dos nervos craniais e espinhais, e neurônios motores inferiores) que inervam os músculos esqueléticos via junções neuromusculares (Fig. 14-108). As divisões autônoma e entérica consistem em redes de nervos aferentes e eferentes e seus gânglios (plexos de Meissner [submucosa] e de Auerbach [mioentérico]) que regulam, por exemplo, a contratilidade e o relaxamento dos músculos lisos dos sistemas circulatório e digestório (peristaltismo), e as secreções glandulares via fibras simpáticas e parassimpáticas. As fibras nervosas aferentes e eferentes das divisões autônoma e entérica são transportadas nas ramificações aferentes e eferentes da divisão sensoriomotora (nervos craniais e espinhais).

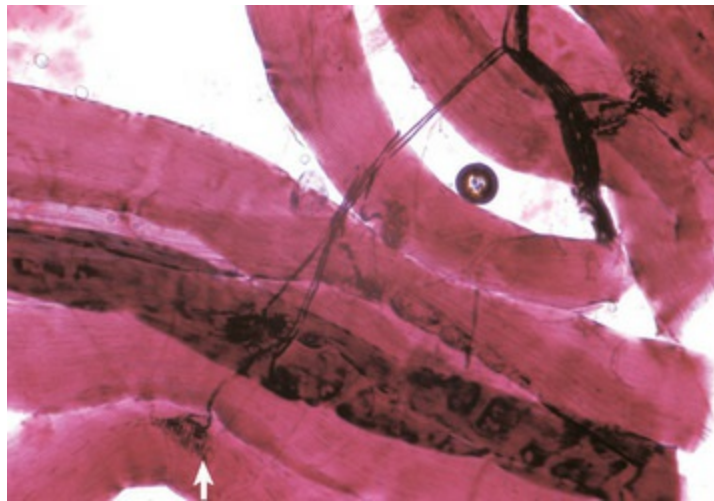



Fig. 14-108 Junções mioneurais.

Nervos periféricos com axônios terminais terminando nos cruzamentos mioneurais em fibras musculares *(seta)*. Fibras musculares dissecadas e montadas em glicerol.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Os nervos periféricos são compostos por grupos de axônios mielinizados e não mielinizados, e de calibres variados (Fig. 14-109). Assim como no SNC, os componentes visíveis dos axônios são os neurofilamentos e os microtúbulos. Os neurofilamentos fornecem suporte estrutural; os microtúbulos estão intimamente envolvidos no fluxo axoplásmico bidirecional dos componentes estruturais, nutrientes e fatores tróficos para e a partir do corpo celular necessários para a manutenção dos axônios e integridade neuronal. O transporte a partir do corpo celular neuronal para o axônio distal (fluxo anterógrado) ocorre de formas rápida (400 mm por dia ou cerca de 0,25 mm por minuto) e lenta (1 a 4 mm por dia). O transporte retrógrado dos axônios distais para o corpo celular progride a uma taxa de 200 mm por dia (cerca de 0,125 mm por minuto).

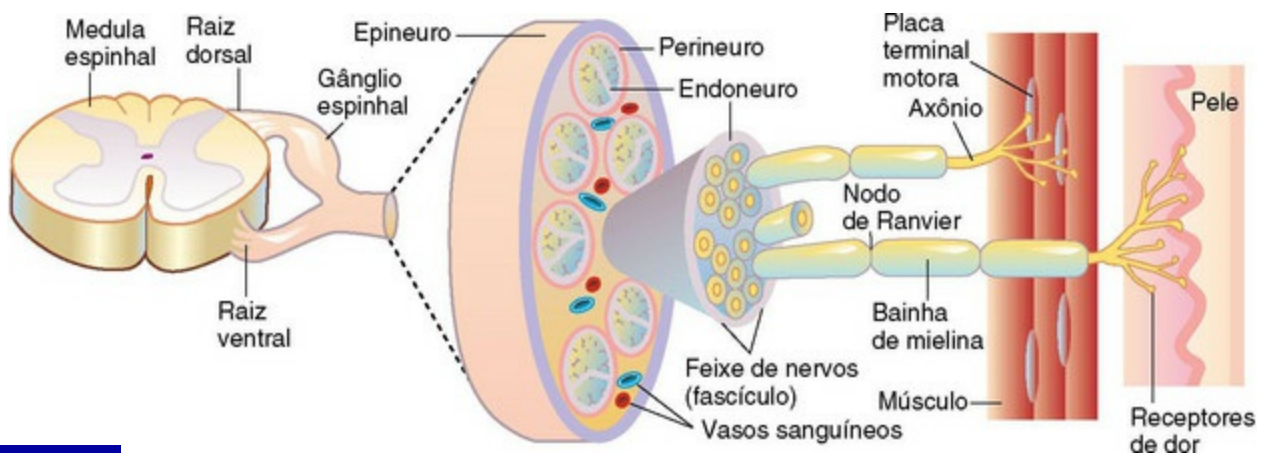



Fig. 14-109 Organização do nervo periférico, ramificações sensorial e motora, e seus revestimentos.

Na neuroanatomia de humanos (bípedes), as raízes dos nervos espinhais são denominadas de anterior e posterior em vez de ventral e dorsal, respectivamente, em animais.

(Extraído de McCance KL, Huether SE: Pathophysiology: the biologic basis for disease in adults & children, ed 4, St Louis, 2002, Mosby.)

As células de suporte do SNP são as células de Schwann, os fibroblastos do endoneuro e as células-satélite (células semelhantes às células de Schwann) dos gânglios das raízes dorsais. As células de Schwann circundam tanto os axônios mielinizados quanto os não mielinizados, e são responsáveis pela formação das bainhas de mielina (Fig. 14-109). Em contraste com o SNC, onde os oligodendrócitos podem enviar numerosos processos para mielinizar vários internodos axonais diferentes de diferentes axônios, uma célula de Schwann mieliniza um único internodo de um único axônio. Como resultado, toda a extensão de um axônio do SNP é mielinizado por várias células de Schwann individuais.

Embora as células de Schwann não pareçam desempenhar um papel no direcionamento do axônio durante a formação do SNP, elas são necessárias para a

manutenção dos axônios e secretam fatores neurotróficos vitais para a sua regeneração. Os axônios são agrupados em fascículos ao longo dos quais são circundados frouxamente por fibrilas teciduais organizadas e fibroblastos endoneurais especializados com capacidade fagocítica (Fig. 14-109). Quando um axônio é lesado a ponto de causar a degeneração walleriana, a remoção dos restos ocorre por estas células fagocíticas endógenas, reforçadas pelo influxo de monócitos sanguíneos. Mastócitos e pequenos vasos sanguíneos também estão presentes ao longo das fibras nervosas.

Dependendo da espécie e da localização anatômica, as células endoteliais dos vasos sanguíneos endoneurais podem ser unidas pelas junções ocludentes, prevenindo a passagem de algumas macromoléculas e fornecendo uma barreira sangue-nervo incompleta. Feixes de colágeno e fibroblastos modificados, denominados células perineurais, formam o perineuro que reveste os fascículos nervosos individuais. O perineuro contribui para algumas das propriedades de barreira prevenindo a livre difusão de macromoléculas para dentro dos fascículos nervosos. O epineuro fibroso é contínuo com a dura-máter, tal como o nervo periférico une o SNC, e forma grupos de fascículos de nervos. O epineuro contém fibroblastos, mastócitos e adipócitos, estes últimos provavelmente fornecendo alguma proteção mecânica aos nervos. As células-satélite são encontradas nos gânglios da raízes dorsais dentro da matriz formada pelo endoneuro que recobre os corpos celulares dos nervos periféricos. Elas desempenham um papel não mielinizante de suporte mais parecido com o dos oligodendrócitos perineurais no SNC.

As divisões autônoma e entérica do SNP funcionam preliminarmente para transmitir impulsos do SNC para os órgãos periféricos (nervos eferentes) que regulam (controle involuntário) as funções destes sistemas de órgãos (coração, sistema vascular, músculo liso visceral, e glândulas exócrinas e endócrinas). Esses efeitos incluem mas não estão limitados à taxa e à força de contração e relaxamento nos músculos lisos (órgãos viscerais e vasos sanguíneos) e estriados (coração). Os nervos aferentes, que transmitem da periferia para o SNC, medeiam a sensação visceral e os reflexos vasomotor e respiratório através dos barorreceptores e quimiorreceptores no seio carótido e arco aórtico. As funções autônoma e entérica são reguladas na medula, ponte e hipotálamo do SNC.

A divisão autônoma tem dois componentes estruturais e funcionais: os sistemas simpático e parassimpático. Estes sistemas usualmente têm efeitos opostos nos sistemas de órgãos inervados. O sistema parassimpático age, como exemplo, para reduzir os efeitos da vasoconstrição (músculo liso) e contratilidade (ritmo cardíaco) aumentados e exercidos pelo sistema simpático.

A divisão entérica do SNP exerce efeitos nos processos digestórios tais como

motilidade, secreção, absorção e fluxo sanguíneo. Os componentes principais do sistema nervoso entérico são os plexos mioentéricos (plexos de Auerbach), localizados entre as camadas musculares longitudinal e circular e os plexos submucosos (plexos de Meissner) que inervam os músculos lisos esofagianos e intestinais. A lesão a estes plexos pode levar a disautonomias, que serão discutidas em uma seção mais adiante.

Mecanismos de defesa: sistemas de barreira

Barreira Sangue-Nervo

A barreira sangue-nervo regula o movimento livre de certas substâncias do sangue para o endoneuro dos nervos periféricos. As propriedades da barreira são conferidas pelas junções ocludentes entre as células endoteliais dos capilares do endoneuro e o perineuro, e pelos sistemas de transporte seletivo nas células endoteliais.

Respostas dos axônios à lesão

Ver o tópico sobre degeneração walleriana e cromatólise central na parte do livro que aborda as respostas dos neurônios a ferimentos na seção sobre o SNC.

Doenças de animais domésticos

Neuropatias Periféricas e Mielinopatias

Muitas desordens que afetam o SNC também são manifestas em lesões no SNP (1) por causa do dano aos corpos celulares neuronais dos neurônios motores inferiores residentes no SNC ou (2) por causa do SNP igualmente favorável à doença. Como um exemplo do primeiro caso, nas doenças de acúmulo lisossomal, o substrato se acumula nos corpos celulares dos neurônios motores inferiores. A morte celular e a degeneração axonal do SNP são os pontos finais de um processo crônico e progressivo de acúmulo de substrato que interfere com os processos bioquímicos celulares e com os sistemas de transporte. No segundo caso, o substrato também irá acumular-se nos corpos celulares dos neurônios sensoriais localizados nos gânglios da raiz dorsal do SNP, resultando em morte celular e degeneração axonal. A despeito disso, existem certas doenças que afetam primariamente o SNP. Dependendo se a lesão é no neurônio sensorial ou motor, ou em ambos, as doenças do SNP podem manifestar-se clinicamente como distúrbio motor, privação sensorial ou uma combinação de alterações motoras e sensoriais. A restrição de espaço neste livro não permite uma abordagem completa das desordens do SNP. Muitas das doenças relatadas

representam ocorrências isoladas em uma raça específica. Essa seção irá apresentar os principais tipos de doenças do SNP com referência às desordens específicas para fins ilustrativos.

Doenças Congênitas/Hereditárias/Familiares

Neuropatias Sensoriais Primárias

As neuropatias sensoriais primárias incluídas aqui são as síndromes hereditárias, familiais e associadas a raças ou espécies, descritas em uma variedade de animais domésticos, que resultam em degeneração dos neurônios sensoriais do SNP (gânglios da raízes dorsais) ou dos axônios que inervam os membros. Dois exemplos de neuropatias sensoriais primárias foram descritos no Pointer inglês e no Dachshunds de pelo longo. Nos cães Pointer, o início acontece aos 2 a 12 meses de idade com sinais de automutilação e insensibilidade à dor, resultando em neuropododermatite ou síndrome da mutilação acral (Fig. 14-110). Sinais adicionais podem incluir ataxia, perda de propriocepção consciente e hiporreflexo patelar. Nos Dachshunds, uma neuropatia sensorial é manifestada logo após o nascimento com ataxia e alterações de funcionamento na divisão autônoma do SNP, como incontinência urinária e doenças digestivas. As lesões no Pointer consistem em pequenos gânglios das raízes dorsais com perda neuronal e substituição por células-satélite (nódulos de Nageotte), e pequena redução em tamanho das raízes dorsais dos nervos por causa da degeneração e perda dos axônios mielinizados e não mielinizados com a presença de faixas de células de Büngner (indicativo de tentativa de remielinização). Nos Dachshunds, as lesões são uma axonopatia distal com perda dos grandes axônios mielinizados e não mielinizados. As lesões podem ocorrer no nervo vago.

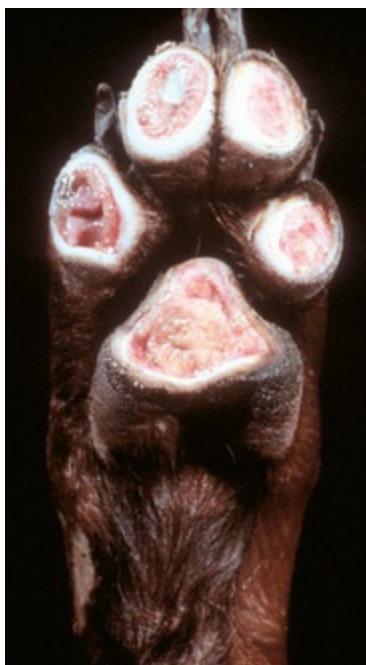



Fig. 14-110 Neuropododermatite (síndrome da mutilação acral), cão.

Essa desordem, uma neuropatia periférica sensorial primária com automutilação e insensibilidade à dor, é causada pela ausência (ou redução) do gânglio da raiz dorsal, redução no tamanho das raízes dos nervos dorsais, e degeneração e perda dos axônios sensoriais mielinizados e não mielinizados. Esse cão desgastou os coxins das patas quando colocado em uma pista de concreto. A proliferação de células-satélite é comumente presente em outros grandes gânglios autônomos (p. ex., gânglio celíaco).

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Outras axonopatias degenerativas distais do SNP também têm sido descritas em gatos da raça birmanês e em raças de cães, incluindo o Bouvier des Flandres, Huskie siberiano e seus cruzamentos, Boxer (axonopatia sensorial), Rottweiler (axonopatia sensorial), Dachshund (axonopatia sensorial), Doberman (doença do Doberman dançarino — provavelmente miopatia primária), Pastor alemão (neuronopatia axonal gigante) e Dálmatas. Elas podem ter uma base genética e ser hereditárias.

As lesões macroscópicas no SNP são inaparentes; entretanto, microscopicamente, dependendo da raça envolvida, esferoides podem ser encontrados nos nervos cranianos e espinhais, e no núcleo do tronco encefálico. Os animais afetados são geralmente jovens (do nascimento até 15 meses de idade) e mostram sinais de ataxia e fraqueza muscular (paresia e tetraparesia) seguidos de atrofia muscular, deficiências proprioceptivas, incontinência urinária e doenças digestivas (envolvimento da divisão entérica).

Disautonomias

Disautonomias hereditárias

A disautonomia é uma degeneração dos axônios nos gânglios da divisão entérica do SNP que tem sido descrita em cães, gatos (síndrome de Key-Gaskell), lhamas, ovinos e equinos. A causa é desconhecida e suspeita-se de uma base hereditária em alguns casos. Uma causa tóxica foi alegada no gato. As lesões recentemente descritas em ovinos com defeito de esvaziamento abomasal se assemelham com aquelas descritas nas doenças disautônomas de humanos e outros animais.

As lesões são observadas em gânglios periféricos e entéricos (autônomo), e variam de cromatólise neuronal e picnose nuclear nos casos mais agudos à perda de neurônios e proliferação de células-satélite nos casos com duração mais longa (Fig. 14-111). Observa-se infiltrado leucocítico discreto ou moderado, mas as lesões não são naturalmente inflamatórias. Em gatos e cães, os sinais clínicos são variados e incluem doenças gastrointestinais, incontinência urinária, midríase, pupilas irresponsivas, bradicardia e outros sinais associados à disfunção autônoma.

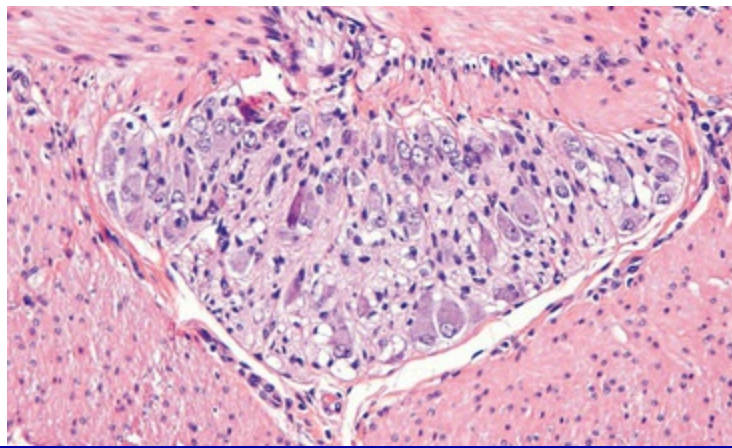



Fig. 14-111 Disautonomia, plexo submucoso (de Auerbach), cão.
Cromatólise central neuronal, picnose nuclear e perda de neurônios são as características histológicas da disautonomia entérica relatada em cães, gatos, lhama e equinos.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Disautonomias adquiridas

Doença equina das gramíneas (disautonomia equina)

A doença da grama em equinos (disautonomia equina) é discutida na seção Doenças de Equinos.

Disautonomias induzidas por peritonite

A degeneração dos neurônios autônomos nos gânglios (plexos) mioentéricos e na submucosa podem ocorrer em animais com peritonite. O grau da degeneração neuronal parece estar relacionado com a gravidade e o tipo de resposta inflamatória na cavidade peritoneal, e com a habilidade dos mediadores inflamatórios e outras moléculas potencialmente tóxicas em alcançar o gânglio por difusão ou hematogenamente. A degeneração não parece progredir para morte celular neuronal se a peritonite for resolvida. Os neurônios afetados apresentam núcleos vesiculares que são duas a três vezes o tamanho normal (Fig. 14-111). A substância de Nissl também é deslocada (cromatólise central). Os feixes de fibras nervosas estão tumefeitos e as células de suporte podem ser marcadamente hiperplásicas e comprimir o estroma de suporte adjacente.

Acredita-se que a lesão surge de dano inflamatório mediado por citocina aos neurônios autônomos, e isto pode causar alterações na motilidade intestinal. Parece que as alterações morfológicas observadas nos corpos celulares neuronais autossômicos e entéricos são reversíveis com a resolução da peritonite. Permanece para ser comprovado se a lesão neuronal resulta de difusão por via hematógena ou transporte axonal retrógrado de citocinas para o gânglio a partir dos locais de

inflamação.

Essa lesão é provavelmente a causa do íleo paralítico visto na peritonite.

Doenças de Hipomielinização/Desmielinização

Em contraste com o SNC, as desordens congênitas e pós-natais da formação da mielina são raras no SNP, mas foram descritas em cães, bezerros e gatos. Acredita-se que estes distúrbios têm uma predisposição genética a ser herdada. A hipomielinização foi descrita em cães da raça Golden Retriever com início a aproximadamente 7 semanas de idade. Os sinais clínicos incluem uma peculiar marcha de andar saltante, reflexos espinhais deprimidos e condução circular dos membros enquanto em locomoção. As lesões nos nervos periféricos incluem adelgaçamento das bainhas de mielina, número aumentado da células de Schwann, células do neurolema com volume citoplasmático anormalmente aumentado, e ausência de evidências de desmielinização ativa ou remielinização efetiva. Acredita-se que as lesões envolvem um defeito nas células de Schwann em uma interação axônio-célula de Schwann anormal.

Em bezerros, a neuropatia periférica mielinopática foi descrita nas raças cruzadas Santa Gertrudes-Brahman. Microscopicamente, as lesões estavam presentes no nervo vago, nos nervos periféricos somáticos dos plexos branquiais, e nos nervos ciáticos. As raízes dorsais dos nervos espinhais e ventrais também apresentam lesões similares. Observa-se espessamento das bainhas de mielina com formato de "salsicha" como resultado de um excesso de mielina arranjada em torno dos axônios ou bainhas de mielina irregularmente dobradas não envolvendo os axônios. Os sinais clínicos começaram a se manifestar dos 6 aos 10 meses de idade. Os sinais clínicos iniciais são disfagia, ruminação anormal com acúmulo de gases, e fraqueza e incoordenação na locomoção. A hipomielinização congênita também foi descrita em ovinos da raça Dorsett de 2 meses de idade com tremores e falta de coordenação.

Doenças de Desmielinização

Uma variedade de lesões similares àquelas descritas no SNC podem causar desmielinização primária no SNP. As doenças de desmielinização específicas são apresentadas na seção seguinte. Em resposta à lesão, as células de Schwann podem proliferar para restaurar as bainhas de mielina, formando frequentemente colunas longitudinais ao longo do axônio degenerado denominadas *faixas de células de Büngner*. A remielinização resulta em internodos que são mais curtos do que os internodos dos axônios mielinizados adjacentes normais e essa alteração é usada microscopicamente para detectar áreas de remielinização em nervos periféricos. Outra lesão que ocorre em episódios repetidos de desmielinização é a proliferação dos

processos das células de Schwann com formação de espirais concêntricas, chamadas de *bulbos de cebola*, que envolvem o axônio.

Coiotilose

Outra causa de desmielinização primária é o arbusto coyotillo *(Karwinskia humboldtiana)*, que afeta principalmente os pequenos ruminantes em áreas semidesérticas do sudeste dos Estados Unidos. As sementes dos frutos contêm compostos polifenólicos que, quando ingeridos, são tóxicos. Quatro compostos tóxicos foram isolados, incluindo uma substância chamada *karwinol A,* que induz desmielinização primária dos nervos periféricos

Doenças Endócrinas

Das desordens endócrinas, o hipotiroidismo, o hiperadrenocorticismo e o diabetes melito podem afetar o SNP. As lesões destas neuropatias não estão bem caracterizadas e podem incluir evidência de desmielinização primária, remielinização e degeneração axonal. As partes distais do axônio são comumente afetadas. A questão de se a desmielinização ou a degeneração axonal é a lesão primária ainda está para ser determinada. De um ponto de vista clínico, pode ser difícil distinguir os sinais neurológicos daqueles sinais atribuídos à lesão das miofibras influenciada por hormônios. Os sinais clínicos podem ser causados por deficiências sensoriais e motoras.

Doenças Nutricionais

Deficiências de Vitamina A, Vitamina D e Riboflavina

As axonopatias nutricionais são relativamente incomuns e são causadas, principalmente, pela deficiência de vitaminas A e B. A deficiência de vitamina A resulta indiretamente na neuropatia periférica, afetando o crescimento e o remodelamento ósseos. Em bezerros neonatos, a neuropatia é resultado do estreitamento do forame óptico causado pela contínua deposição de osso com diminuição da reabsorção, resultando em compressão dos nervos ópticos, degeneração walleriana e cegueira. As deficiências de vitamina B são, primariamente, doenças de suínos e aves domésticas. Em suínos, a deficiência do ácido pantotênico (vitamina do complexo B, vitamina B_5) causa uma neuropatia sensorial com degeneração axonal, desmielinização, cromatólise e perda de neurônios nos gânglios das raízes dorsais, resultando em deficiência proprioceptiva, “marcha de ganso” e dismetria. A sequência exata de eventos na neuropatia por deficiência de ácido pantotênico é controversa porque um estudo em suínos descreveu lesões iniciais

no axônio, enquanto que um segundo estudo descreveu lesões iniciais no corpo celular. A deficiência de riboflavina em aves domésticas, denominada *paralisia dos dedos curvos*, é primariamente uma neuropatia desmielinizante. Os nervos periféricos tornam-se tumefeitos por causa do edema endoneural, e existe uma desmielinização subsequente com degeneração axonal suave.

Deficiência de Vitamina E

Doença do neurônio motor dos equinos

A doença do neurônio motor dos equinos é discutida na seção Doenças de Equinos.

Doenças Tóxicas

Produtos Químicos

As doenças tóxicas resultantes de produtos químicos são discutidas em detalhes na seção sobre o SNC. Exemplos de substâncias químicas tóxicas que causam degeneração axonal distal são os alcaloides da vinca, a vincristina e a colchicina, ambas causando desorganização dos microtúbulos e inibição do fluxo axoplásmico. O taxol, um alcaloide do teixo ocidental (*Taxus brevifolia*), promove a montagem e estabiliza os microtúbulos, mas também causa uma axonopatia. O surgimento de uma polineuropatia distal foi descrita em gatos se alimentando de dietas comerciais contaminadas com o ionóforo salinomicina, usado como um fármaco coccidiostático em aves domésticas e como promotor de crescimento em bovinos. Houve um súbito início de claudicação e paralisia dos membros posteriores que progrediu para os membros anteriores. A desmielinização dos nervos periféricos sucedeu a degeneração axonal. Algumas toxinas parecem causar diferentes padrões de lesão no SNC e no SNP. Por exemplo, no SNC, o chumbo é conhecido por causar necrose neuronal; enquanto que, no SNP, a desmielinização, afetando preferencialmente as células de Schwann, é evidente em algumas espécies.

Outras Neuropatias Tóxicas

Uma variedade de substâncias tóxicas pode afetar o SNP com ou sem danos ao SNC. Os efeitos tóxicos iniciais podem acometer o corpo celular do neurônio, o axônio ou as bainhas de mielina. Exemplos de toxinas que têm como alvo os corpos celulares neuronais são os compostos organomercuriais, como o metilmercúrio e o agente quimioterápico para o câncer, a doxorrubicina. O metilmercúrio é particularmente tóxico porque ele altera diretamente as reações bioquímicas. Embora a intoxicação por metilmercúrio possa resultar da ingestão de água ou forragem contaminada com resíduos industriais por animais, o consumo de peixes contendo concentrações

excessivas de metilmercúrio é a fonte mais provável da substâncias tóxica. Os peixes acumulam o metilmercúrio em seus músculos como resultado de um processo “normal” do meio ambiente chamado de *biometilação*. A biometilação converte o mercúrio elementar em metilmercúrio, que é ingerido na dieta do peixe. Na intoxicação por mercúrio, os corpos celulares dos neurônios sensoriais dos gânglios das raízes dorsais são preferencialmente envolvidos e os neurônios motores são poupados; enquanto que, com a doxorrubicina, ambos os gânglios das raízes dorsais e os corpos celulares autônomos são afetados. Estudos experimentais sugerem que a morte celular neuronal é causada pela apoptose dos corpos celulares neuronais, resultando nas degenerações axonal e walleriana.

Doenças Autoimunes

Doenças das Junções Neuromusculares

Miastenia gravis

A miastenia gravis é uma desordem na transmissão do impulso neuromuscular nas junções neuromusculares e resulta em paralisia flácida do músculo esquelético. A doença pode ser causada por um mecanismo autoimune (adquirida) ou resulta de anormalidades genéticas hereditárias (congênita). Na miastenia gravis autoimune, anticorpos se ligam aos receptores de acetilcolina (hipersensibilidade tipo II) nas membranas musculares pós-sinápticas. Essa interação resulta em disfunção dos receptores e bloqueia a ligação dos receptores com a acetilcolina. A miastenia gravis adquirida com frequência ocorre coincidentemente com anormalidades tímicas, como o timona e a hiperplasia tímica. Como o timo é responsável pela autotolerância imunológica, as anormalidades tímicas que levam à indução de alterações na tolerância foram sugeridas como mecanismo para o desenvolvimento de uma resposta de anticorpos contra os receptores de acetilcolina.

A miastenia gravis congênita é causada por uma deficiência geneticamente determinada no número de receptores de acetilcolina expressos nas placas motoras finais.

Não são observadas lesões macroscópicas ou lesões microscópicas no SNP ou no SNC causadas pela miastenia gravis. Os sinais clínicos e as lesões acontecem por causa da disfunção dos músculos esqueléticos e esofageanos, e da fraqueza muscular seguida de atrofia muscular.

Doenças Causadas por Micro-organismos

Bactérias

Botulismo

O botulismo é caracterizado por uma paralisia flácida causada pelas neurotoxinas do *Clostridium botulinum* dos tipos A, B, ou C na América do Norte e D na África do Sul. A bactéria é um esporo anaeróbico gram-positivo ubíquo comumente encontrado no solo. Essa doença ocorre mais frequentemente em equinos na América do Norte e bovinos na África do Sul. Diferentes formas de botulismo afetam potros e equinos adultos. Toxicoinfecções botulínicas ocorrem em potros. Os potros contraem a doença pela ingestão de solo contaminado com esporos do clostrídio. No passado, imaginava-se que os esporos vegetavam, replicavam-se e produziam toxinas nas úlceras gástricas ou duodenais induzidas por estresse ou esteroides e fármacos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) passados pelo leite da égua. Entretanto, estudos retrospectivos recentes sugerem que as úlceras gástricas ou duodenais não estão envolvidas na patogênese das toxicoinfecções botulínicas em potros. Atualmente, o local da colonização bacteriana e toxicoinfecção em potros é desconhecido. Em crianças humanas, o intestino grosso parece ser o local de colonização e toxicoinfecção.

Em equinos adultos, ocorrem intoxicação após ingestão de forragem contaminada por toxina e, menos comumente, botulismo por ferimentos. Os equinos adultos contraem a doença principalmente através da ingestão de toxina pré-formada nos alimentos contaminados, geralmente o feno que é preparado e armazenado impropriamente. Menos comumente, os equinos adultos contraem a doença através de lesão tecidual e um ambiente anaeróbico, como abscessos nas patas e ferimentos na pele. Os esporos do *Clostridium botulinum* são carreados para dentro dos ferimentos por pregos ou outros objetos estranhos contaminados, ou para dentro de úlceras gástricas pela ingestão de solo contaminado. Em qualquer dos casos, os esporos irão germinar somente em tecidos necróticos que apresentam um ambiente anaeróbico. A bactéria multiplica-se e produz exotoxina, que é absorvida através do endotélio capilar e entra na corrente sanguínea. Em equinos adultos que ingerem ração contaminada, a toxina é absorvida a partir do aparelho digestório e entra na corrente sanguínea.

Exceto pelo ferimento onde a bactéria se multiplica, a toxina do *Clostridium botulinum* não causa lesões teciduais macro ou microscópicas. Uma vez que a toxina botulínica esteja na corrente sanguínea, ela entra na junção neuromuscular e se liga aos receptores nos terminais pré-sinápticos das sinapses colinérgicas periféricas. (Fig. 4-27). A toxina é, então, internalizada nas vesículas, translocada para o citossol e, então, medeia a proteólise de componentes do aparato de exocitose induzida pelo cálcio, interferindo então com a liberação de acetilcolina. A inibição (bloqueio) da liberação de acetilcolina resulta em paralisia flácida dos músculos inervados pelos

nervos colinérgicos craniais e espinhais, mas não existe dano aos nervos adrenérgicos ou sensoriais.

Clinicamente, os equinos afetados apresentam paralisia progressiva dos músculos dos membros, mandíbula, laringe/faringe, pálpebras superiores, língua e cauda. A morte é geralmente causada pela paralisia flácida do diafragma que resulta em falência respiratória. O bloqueio da liberação de acetilcolina nos terminais pré-sinápticos colinérgico é permanente. A melhora ocorre somente quando os axônios desenvolvem (brotam) novos terminais para substituir aqueles danificados pela toxina botulínica.

Vírus e Protozoários

A inflamação do SNP pode ocorrer em conjunto com vírus como o herpes-vírus e a raiva. A neurite da cauda equina em cavalos e cães é primariamente uma desordem inflamatória com desmielinização secundária. A neurite poderia ter uma base imunomediada e o adenovírus tipo 1 foi isolado dos equinos afetados, sugerindo uma infecção viral prévia. A polirradiculoneurite e, em menor extensão, a ganglionite ocorrem na toxoplasmose e na neosporose. Presume-se que a êmese em suínos infectados com o vírus hemaglutinante da encefalomielite de suínos resulta de funcionamento alterado do núcleo vagal e seus gânglios, e dos plexos autônomos intramurais gástricos.

Doenças de Acúmulo Lisossomal

Leucodistrofia Celular Globoide

Os nervos periféricos também são afetados na leucodistrofia celular globoide e as lesões são caracterizadas por desmielinização primária seguida por degeneração axonal. Pequenas ramificações sensoriais dos nervos periféricos são locais úteis para biópsias para se determinar o diagnóstico (Fig. 14-112). As lesões macroscópicas não são evidentes; entretanto, microscopicamente, tais áreas apresentam perda pronunciada de mielina e células globoides abundantes (monócitos sanguíneos ativados).

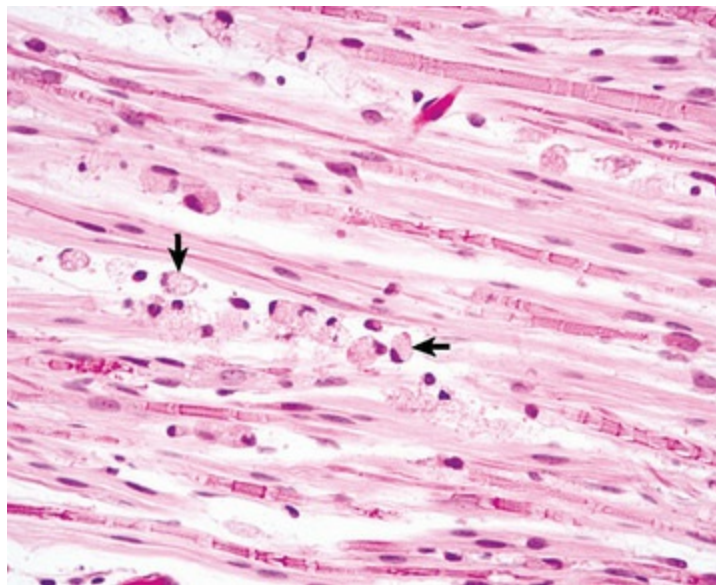



Fig. 14-112 Leucodistrofia celular globoide, pequena ramificação de um nervo sensorial periférico, cão.

Desmielinização primária, degeneração axonal secundária, e células globoides *(setas)* entre as fibras nervosas. Observe também lado a lado as Figuras 14-63 e 14-65. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Lesão Traumática

O trauma aos nervos periféricos (motores ou sensoriais inferiores) é relativamente comum em animais e pode resultar de lacerações, estiramento violento, compressão ou contusão. Os padrões das reações que seguem a lesão ao SNP são análogos àqueles ao SNC, mas os nervos periféricos possuem maior capacidade para o reparo. Três padrões de lesões no SNP foram descritas. A lesão leve, que mantém o axônio intacto (neuropraxia), pode resultar em bloqueio temporário da condução, mas a recuperação total da atividade é possível. Uma lesão mais grave, que destrói o axônio mas deixa intacta a estrutura do tecido conjuntivo (axonotmese), resulta em degeneração walleriana distal ao ponto da lesão, mas o potencial para a regeneração e reinervação é bom. Finalmente, o rompimento do nervo com a destruição da estrutura de suporte (neurotmese) resulta em degeneração walleriana distal à lesão com potencial para regeneração, mas pouca chance de reinervação normal. A destruição da estrutura de suporte resulta em fibrose entre os terminais proximal e distal do nervo, e esse espaço pode ser grande dependendo da gravidade da lesão. O tecido fibroso pode impedir o axônio proximal em regeneração de alcançar a estrutura de suporte do axônio. Se a resposta regenerativa é contundente, mas improdutiva, um “potencial” de crescimento bulboso palpável pode se formar no “toco” decepado do axônio proximal chamado “neuroma”. O padrão de degeneração walleriana e a reação do corpo celular neuronal ao dano de seus axônios foram descritos em uma seção anterior.

Paralisia Recorrente do Nervo Laríngea

A paralisia recorrente do laríngeo é discutida na seção Doenças dos Equinos.

Cardiomiopatia Neurogênica (Síndrome Cerebrocardíaca)

A cardiomiopatia neurogênica, ou síndrome de cérebro-coração, é discutida na seção Doenças dos Caninos.

Choque Neurogênico

O choque neurogênico é causado por uma alteração no funcionamento do SNA e na regulação do tônus muscular no leito vascular sanguíneo sistêmico (Fig. 14-113). O início do choque neurogênico geralmente coincide com a lesão traumática ao SNC; entretanto, os fatores que determinam se ele irá ocorrer são pouco compreendidos. Acredita-se que é causado por descarga maciça do SNA. Após o trauma, há vasoconstrição imediata do músculo liso vascular. A vasoconstrição é rapidamente seguida por vasodilatação, volume circulatório expandido e uma redução na pressão sanguínea que leva ao choque. Em medicina veterinária, a síndrome cerebrocardíaca é, provavelmente, uma manifestação do choque neurogênico e da vasoconstrição das arteríolas que leva à necrose miocárdica.

↓ Estimulação simpática e/ou ↑ parassimpática

↓ Tônus vascular

Vasodilatação maciça

↓ RVS

Débito cardíaco inadequado

↓ Perfusão tecidual

Metabolismo celular prejudicado

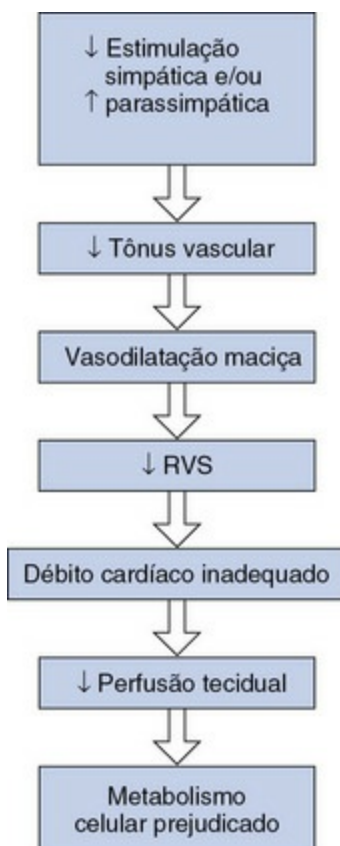



Fig. 14-113 Mecanismo fisiopatológico do choque neurogênico. *RVS,* Resistência vascular sistêmica.

(Extraído de Huether SE, McCance KL: Understanding pathophysiology, ed 2, St Louis, 2000, Mosby.)

Tumores

O objetivo desta seção não é ser completamente abrangente com relação aos neoplasmas do sistema nervoso periférico, mas apresentar um dos exemplos mais conhecidos de como um neoplasma pode envolver esse sistema. A terminologia usada para as neoplasias consideradas de origem em nervos em animais é um pouco confusa. Por exemplo, os termos *schwannoma, neurofibroma* e *neurilemoma* têm sido usados em várias épocas por diferentes patologistas para identificar o mesmo neoplasma. Mais recentemente, foi aceito que a classificação de tais tumores na patologia veterinária é um tanto arbitrária; por esse motivo, estes tumores têm sido simplesmente agrupados como tumores benignos ou malignos das bainhas de nervos periféricos. Os tumores malignos mostram mais características citoarquiteturais anaplásicas e crescimento agressivo para dentro do tecido normal adjacente. Os tumores das bainhas dos nervos periféricos ocorrem em ambos os nervos cranial (Fig. 14-114) e espinhal (Fig. 14-115) do SNP. Atualmente, não existem marcadores imuno-histoquímicos confiáveis para estes tumores.

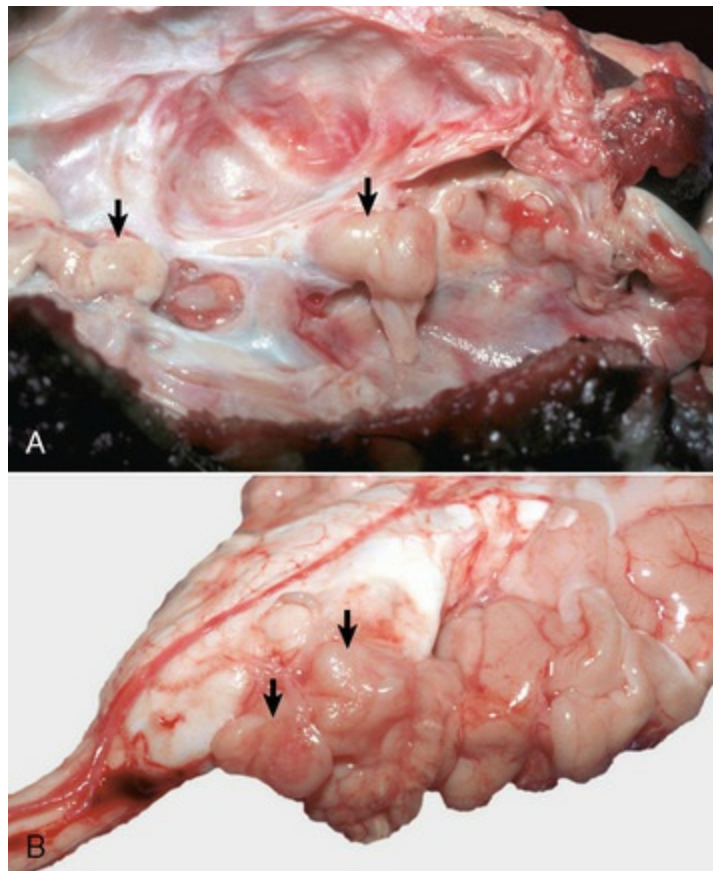



Fig. 14-114 Tumores das bainhas dos nervos periféricos.

A, Superfície interna da abóbada craniana, nervos cranianos, cão. Estes tumores usualmente são lobulados, bem definidos, pálidos, massas solitárias a múltiplas que surgem da cobertura do nervo cranial ou espinhal *(setas)*. No sistema nervoso central, o nervo trigeminal é geralmente afetado, e os músculos masseter e temporal inervados por ele podem atrofiar. Os tumores comprimem os nervos,

causando degeneração walleriana. **B,** Cérebro de um cão em **A.** Tumores das bainhas dos nervos periféricos *(setas)*.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

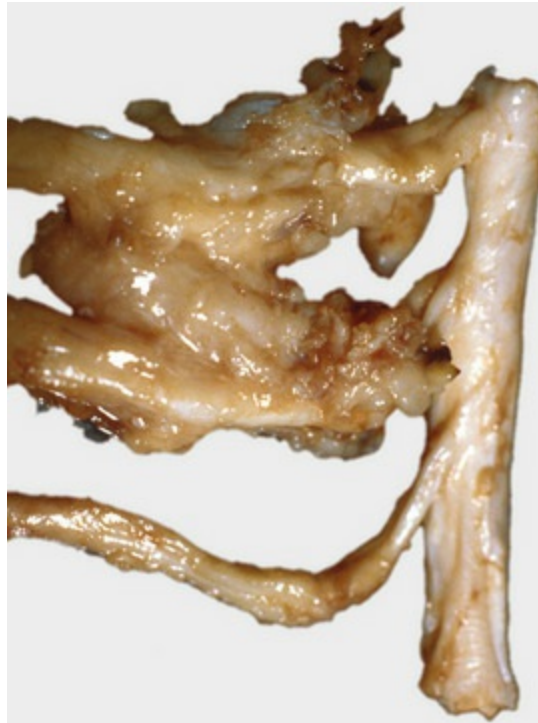



Fig. 14-115 Tumores das bainhas dos nervos periféricos, medula espinhal, vaca.

Estes tumores são similares àqueles descritos na Figura 14-114 e ocorrem mais comumente em bovinos e cães. Os termos *schwannoma, neurofibroma e neurilemoma* têm sido usados por diferentes patologistas para identificar o mesmo neoplasma. Embora schwannoma tenha sido proposto como o melhor termo para classificar estes tumores, o termo *tumor da bainha de nervo periférico* agrupa todos os diagnósticos morfológicos sob um nome comum.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Os schwannomas dos animais foram mais bem reconhecidos nas espécies canina e bovina, e menos comumente nos gatos. Em cães, o neoplasma mais comum afeta as raízes dos nervos craniais (quinto par) ou espinhais (raízes torácicas posteriores-cervicais anteriores do plexo branquial, e suas extensões e raízes nos níveis torácico e lombar). Embora os schwannomas da pele tenham sido relatados, deveria sempre ser considerada cuidadosamente a existência de outras neoplasias, como o hemangiopericitoma e os fibromas, que podem ter características morfológicas similares. Os neoplasmas bovinos ocorrem mais comumente em animais maduros, embora as lesões também tenham sido descritas em bezerros jovens e envolvam o oitavo par de nervos craniais, o plexo braquial e os nervos intercostais. Além disso, os nervos autônomos do fígado, coração, mediastino e tórax podem ser afetados. A pele pode ser eventualmente atingida.

Macroscopicamente, os schwannomas são nodulares ou varicosos, espessos ao

longo do tronco nervoso ou das raízes nervosas. Eles podem ser firmes ou moles (gelatinosos), esbranquiçados ou cinzas. Os schwannomas das raízes dos nervos da medula espinhal podem permanecer dentro da dura-máter ou se estender através do forame vertebral para o exterior.

As principais características microscópicas descritas para os humanos também são aplicáveis para os schwannomas em animais. Em humanos, o schwannoma é caracterizado por ter duas características morfológicas, conhecidas como tipos *Antoni A e B* e ocorrem em proporções variáveis dentro do neoplasma. O tipo Antoni A é celular e consiste em células de Schwann monomórficas na forma de fuso. Estas células têm citoplasma eosinofílico fracamente definido e núcleo basofílico acentuado, e estão presentes no estroma colágeno de extensão variável. Os núcleos destas células são comumente organizados em fileiras, entre as quais estão seus processos citoplasmáticos em disposição paralela (estacas), e essa organização é chamada de *corpo Verocay*. As áreas Antoni B também são compostas de células de Schwann, mas seus citoplasmas são indistinguíveis e seus núcleos parecem estar suspensos em uma matriz mixoide copiosa e frequentemente microcística. Os schwannomas também não contêm, tipicamente, fibras nervosas.

Os schwannomas são diferentes dos neurofibromas, que consistem em células de Schwann, células perineurais e fibroblastos. Algumas das características microscópicas do neurofriboma incluem células fusiformes alongadas com eosinofílicos pálidos mal definidos, afinando núcleos ondulados ou dobrados, e inúmeras pequenas fibras nervosas (que não estão presentes nos schwannomas). Também foi identificada a presença de mastócitos. Esses componentes neoplásicos estão situados na importante variação de fibromixoide para a matriz mixoide (neurofibroma mixoide), embora uma outra variante da neoplasia contenha colágeno proeminente (neurofibroma colágeno).

Doenças de equinos

Neuropatias Periféricas

Doenças Congênitas/Hereditárias/Familiais

Agangliose colônica

A agangliose colônica (síndrome letal do potro branco) é uma desordem que envolve o desenvolvimento da divisão entérica do SNP e é análoga à doença de Hirschsprung infantil. Essa doença ocorre mais frequentemente em potros da raça American Paint Horse com pelagem oveiro. Os potros afetados têm pele de cor branca ou quase

branca. Informações específicas sobre esse padrão de pele podem ser obtidas da American Paint Horse Association. O gene, que resulta na expressão do fenótipo “agangliose colônica”, é herdado como um homozigoto dominante.

Recentemente, foram detectadas mutações no gene do receptor para endotelina-B nos equinos afetados e em alguns pacientes com a doença de Hirschsprung. Tanto o fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) quanto a endotelina-3 (ET-3) são necessários para o desenvolvimento normal do sistema nervoso entérico e gânglios entéricos. É aventado que o GDNF é necessário para a proliferação e diferenciação das células precursoras neuronais que populam os intestinos. A ET-3 pode modular estes efeitos através da inibição da diferenciação, permitindo, então, tempo suficiente para as células precursoras migrarem e popularem a parede intestinal em uma progressão cranial e caudal antes delas se diferenciarem para formar os gânglios entéricos.

Não existem lesões macroscópicas no intestino relacionadas com a divisão entérica do SNP. Microscopicamente, os gânglios mioentéricos e submucosos estão ausentes e as áreas afetadas variam e podem estender-se para qualquer lugar entre o íleo e o cólon distal maior. Os potros afetados morrem logo após o nascimento em decorrência do bloqueio funcional do íleo e/ou cólon por causa da falta de inervação e, por conseguinte, falta de motilidade normal do intestino.

Doenças Tóxicas

Disautonomias Adquiridas

Doença da grama equina (disautonomia equina)

Foi sugerido que a disautonomia equina seria causada pela ingestão de alimentos contaminados com a toxina botulínica, afetando principalmente os neurônios pós-ganglionares simpáticos e parassimpáticos. Os nervos craniais dos núcleos do tronco encefálico apresentam cromatólise neuronal seguida por degeneração e perda dos neurônios motores inferiores dos núcleos eferentes viscerais gerais dos nervos craniais III e X e dos núcleos eferentes somáticos gerais dos nervos craniais III, V, VII e XII. Foi sugerido que a disautonomia equina deveria ser classificada como uma doença multissistêmica. Clinicamente, a lesão dos neurônios resulta em disfagia e estase do intestino (cólica).

Embora a causa seja desconhecida, estresse oxidativo, excitotoxicidade, toxinas de fungos e alterações climáticas foram aventados. As gramíneas das pastagens afetadas pelo rápido crescimento ou frio repentino de inverno têm as concentrações de antioxidantes reduzidas, as concentrações de glutamato e aspartato aumentadas

(aminoácidos excitotóxicos), e a presença da neurotoxina malonato. Foi proposto que a ingestão de altas concentrações destes compostos induz diretamente (morte de célula apoptótica-excitotoxicidade) ou indiretamente (intoxicação por óxido nítrico) lesão neuronal dentro do SNA, resultando em disfunções do aparelho digestório. Como as micotoxinas são suspeitadas como a causa da doença equina das gramíneas, estudos conduzidos para investigar essa hipótese demonstraram seis espécies de fungos em pastagens dos casos confirmados de doença equina. A significância destes fungos na patogênese da doença da grama não está clara. A similaridade entre as lesões neurais induzidas pelas toxinas do *Clostridium botulinum* grupo III e aquelas na disautonomia equina foram notadas, mas a participação de tais toxinas na doença permanece não comprovada. Um caso recente relatado sugeriu que a disautonomia equina é causada pela ingestão de porções de grama contaminadas com a neurotoxina botulínica; então, clinicamente, a doença equina das gramíneas foi referida como uma forma de botulismo.

Não existem grandes lesões no SNP, exceto potencialmente para as lesões relacionadas com o íleo paralítico; entretanto, microscópica e principalmente no intestino delgado (íleo), os corpos celulares dos neurônios dos gânglios das divisões autônoma e entérica do SNP apresentam cromatólise, têm núcleo deslocado e picnótico, são tumefeitos e vacuolados, e com o tempo ocorre perda neuronal e proliferação de células-satélite nos gânglios afetados. A disautonomia equina afeta equinos, pôneis e macacos preliminarmente entre as idades de 2 e 7 anos. A desordem ocorre principalmente entre os meses de abril e julho. A lesão aos neurônios entéricos clinicamente resulta em disfagia aguda a crônica e em estase do intestino (cólica). A única maneira de diagnosticar a doença equina das gramíneas *ante mortem* é pela coleta de biópsia do intestino delgado durante uma cirurgia

Doenças Nutricionais

Deficiências

Doença do neurônio motor equina

A doença do neurônio motor equina (EMND) se assemelha com a esclerose lateral amiotrófica (ALS) em humanos. Por causa das concentrações de vitamina E estarem muito baixas nos equinos afetados, essa e outras deficiências de antioxidantes da dieta foram sugeridas como possíveis fatores no mecanismo da doença do neurônio motor equina. Assim, fatores dietéticos, especialmente a ausência de longa duração (mais que 1 ano) de alimentação verde com altas concentrações de vitamina E, foram implicadas na patogênese da doença. A suplementação com vitamina E pode ser útil no tratamento dessa doença, se detectada e tratada cedo no seu curso.

A lesão neuronal na EMND envolve os corpos celulares e os axônios dos neurônios motores inferiores (células dos cornos ventrais, nervos cranianos). Microscopicamente, os corpos celulares estão tumefeitos, apresentam cromatólise e contêm esferoides. Com a progressão da doença, os corpos celulares se tornam enrugados e degeneram, e são removidos por neuronofagia. Quando os corpos celulares são perdidos, o resultante espaço neuronal vazio é substituído por astrogliose. Os axônios dos neurônios motores inferiores afetados têm lesões condizentes com a degeneração walleriana.

A lesão nos neurônios motores inferiores foi atribuída a um mecanismo de estresse oxidativo por causa da vitamina E ser um antioxidante que compensa os efeitos danosos dos radicais livres e das espécies reativas de oxigênio que podem causar peroxidação lipídica da membrana. Entretanto, ela não está ligada a uma mutação no gene da superóxido dismutase Cu/Zn equina. Esse gene regula a produção da enzima superóxido dismutase, cuja função é converter os radicais livres e espécies reativas de oxigênio (altamente tóxicas às células) em peróxido de hidrogênio (muito menos tóxico às células). A enzima catalase é usada, então, para converter o peróxido de hidrogênio em água e moléculas de oxigênio. A lesão muscular na EMND consiste na atrofia das miofibras do tipo 1 secundária à perda dos neurônios motores inferiores de tipo I.

Clinicamente, a EMND é caracterizada por degeneração progressiva e perda de neurônios motores inferiores, resultando em atrofia muscular, perda de peso, dificuldade de estação e fasciculações musculares.

Deficiência de vitamina E

Mieloencefalopatia degenerativa equina

A mieloencefalopatia degenerativa equina é discutida na seção Doenças dos Equinos na seção sobre o SNC.

Lesão Traumática

Paralisia Recorrente do Nervo Laríngea

A paralisia laringeana (hemiplegia laringeana ou síndrome do cavalo roncador) é causada por lesão axonal ao nervo laríngeo recorrente esquerdo, que resulta em atrofia dos músculos cricoaritenoides transversos esquerdo dorsal e lateral e, consequentemente, disfunção da laringe e das pregras laringeais (Fig. 15-18). O músculo dorsal cricoaritenoide é o principal músculo abdutor da laringe, que mantém a cartilagem aritenoide em posição lateral. A causa dessa axonopatia é desconhecida e podem existir diferentes formas da doença. As causas conhecidas são (1) transecção

do axônio por extensão da inflamação das bolsas guturais, já que o nervo corre através da bolsa por dentro da prega de tecido conjuntivo; e (2) outro trauma ao nervo. Existem, também, algumas evidências de que a paralisia laringeana possa ser hereditária em equinos mais jovens. Atualmente, uma anormalidade genética do fluxo axoplásmico iniciada com a idade parece ser a mais provável causa em cavalos nos quais trauma e inflamação podem ser excluídos como causas.

Os equinos afetados apresentam disfunções de desempenho e um som de "ronco" característico e diagnóstico com a inspiração. A hemiplegia laringeana pode afetar os músculos cricoartenoides dorsais direito e esquerdo; entretanto, 95% dos casos envolvem o lado esquerdo. A causa dessa especificidade não está clara. Alguns sugeriram que ela está relacionada com o longo curso do nervo laríngeo recorrente esquerdo, que se estende para baixo e para dentro do tórax e faz uma curva sob o arco da aorta para retornar para a laringe; mas essa hipótese é enfraquecida pelo fato de que a lesão axonal é distal de onde o nervo inerva a laringe.

As lesões macroscópicas podem variar de reconhecíveis a inaparentes. Microscopicamente, a lesão é a degeneração walleriana. A hemiparesia laringeana é primariamente uma doença de grandes raças de equinos entre as idades de 2 e 7 anos.

Doenças de caninos

Neuropatias Periféricas

Doenças Congênitas/Hereditárias/Familiais

Disautonomias

A discussão sobre disautonomias hereditárias pode ser encontrada na seção Doenças de Animais Domésticos.

Neuropatias diversas

Polineuropatia hipertrófica canina hereditária

A polineuropatia hipertrófica canina hereditária é uma desordem familial em cães da raça Mastiff tibetano. O defeito primário surge nas células de Schwann, mas a patogênese é indeterminada. Não existem lesões macroscópicas no SNP. As lesões microscópicas consistem em desmielinização com formação de bulbos de cebola. O citoplasma das células de Schwann é distendido em função do acúmulo de filamentos de actina. Ocorre degeneração axonal, mas é discreta. Os sinais clínicos na

polineuropatia hipertrófica canina se iniciam em torno de 7 a 10 semanas de idade. Eles incluem fraqueza dos músculos dos membros pélvicos, depressão dos reflexos espinhais e atrofia muscular que, mais tarde, progride para envolver os membros posteriores e, eventualmente, leva ao decúbito. As neuropatias com desenvolvimento de desmielinização primária também têm sido descritas nos cães da raça Malamute do Alasca e nas raças cruzadas Beagle-Bassethound. A polineuropatia hipertrófica é raramente descrita em gatos domésticos não relacionados, com início aproximadamente ao 1° ano de idade.

Doenças Tóxicas

Disautonomias

Disautonomias adquiridas

Disautonomias induzidas por peritonite

As disautonomias induzidas por peritonite são discutidas na seção Doenças de Animais Domésticos.

Neuropatias Diversas

Polineurite Idiopática Aguda

A polineurite idiopática aguda (paralisia do guaxinim) é uma polirradiculoneurite fulminante, aguda, com paralisia ascendente e que ocorre em cães depois de mordedura ou arranhão de um guaxinim. Por definição, a polirradiculite se refere a doença ou lesão que envolve múltiplas raízes de nervos cranianos ou espinhais, enquanto que a polirradiculoneurite se refere à doença ou lesão que envolve múltiplas raízes nervosas craniais ou espinhais e seus nervos periféricos correspondentes.

A paralisia do guaxinim foi comparada com a síndrome de Guillain-Barré. Essa síndrome humana tipicamente se segue a uma doença viral, vacinação, ou alguma outra doença anterior que resulte em uma resposta autoimune que cause desmielinização primária das raízes e dos nervos cranianos e espinhais, e condução retardada dos potenciais de ação ao longo do axônio. Componentes humorais e mediados por células são suspeitados de envolvimento na resposta autoimune.

Acredita-se que a paralisia do guaxinim, assim como a síndrome de Guillain-Barré, representa uma desmielinização primária autoimune. A despeito da falta de associação direta dos macrófagos com a degeneração da mielina e axônios no início do desenvolvimento das lesões, a produção de TNF-α por estas células poderia

explicar tanto a desmielinização quanto a degeneração axonal.

A polineurite idiopática aguda foi descrita em cães sem uma associação ao guaxinim e ocorre raramente em gatos, sugerindo que múltiplos fatores poderiam estar envolvidos nesse tipo de lesão de nervos. As lesões na paralisia do guaxinim são mais graves nas raízes ventrais dos nervos espinhais e progressivamente diminuem distalmente no nervo periférico. O envolvimento das raízes dorsais dos nervos espinhais e dos gânglios não é constante, e é relativamente menor. As lesões nos nervos ventrais consistem em desmielinização segmentar com influxo variável de neutrófilos, dependendo da agudez e gravidade dos sinais clínicos, junto com linfócitos, plasmócitos e macrófagos (Fig. 14-116). A degeneração axonal é uma sequela comum. Evidências de remielinização com faixas de células de Büngner e brotamentos axonais ocorrem durante a fase de recuperação, mas a eficiência destes últimos para estabelecer a continuidade da raiz do nervo e posterior reinervação do músculo é limitada.

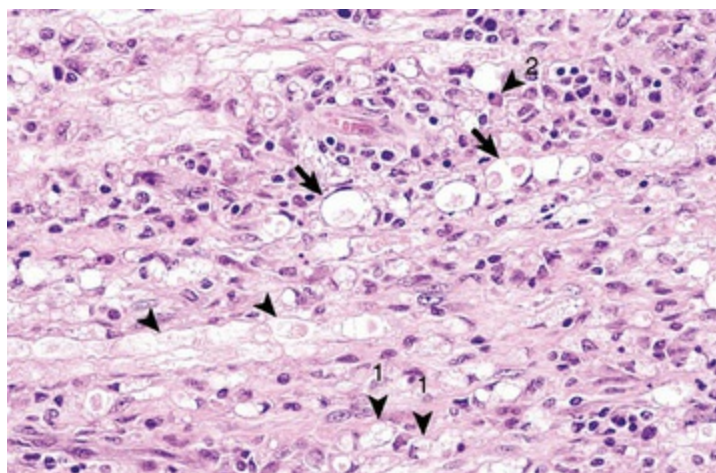



Fig. 14-116 Polirradiculoneurite, paralisia do guaxinim, nervo periférico, cão.

Essa doença parece ser o resultado de uma resposta autoimune que leva à desmielinização primária das raízes cranial e espinhal e dos nervos. As bainhas de mielina no nervo periférico são distendidas e fragmentadas ao longo de sua extensão *(pontas de seta)* e foram infiltradas por uma quantidade misturada de células inflamatórias tais como linfócitos, macrófagos *(1),* e plasmócitos *(2).* Os espaços expandidos na bainha de mielina, denominados *câmaras de digestão (setas)*, que formam em resposta aos processos inflamatórios e degradativos, contêm restos de mielina e macrófagos (não vistos neste exemplo). A degeneração axonal pode ocorrer secundariamente à desmielinização primária. Coloração H&E.

(Cortesia de Drs. R.A. Doty, J. J. Andrews, e J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A polirradiculoneurite crônica com infiltrações de linfócitos, plasmócitos ou macrófagos, desmielinização e degeneração axonal variável nas raízes dos nervos craniais e espinhais e nos nervos craniais também é descrita em cães e gatos. Com episódios repetidos de desmielinização, os bulbos de cebola podem estar aparentes.

Tanto os nervos sensoriais quanto os motores podem ser envolvidos com doenças sensoriais e atrofia muscular.

Clinicamente, os cães afetados apresentam sinais da paralisia do guaxinim se desenvolvendo 1 a 2 semanas após a exposição à saliva do guaxinim. Os sinais iniciais de hiperestesia, fraqueza e ataxia são substituídos em 1 a 2 dias por tetraparesia e/ou tetraparalisia, que podem durar semanas a meses. Os cães podem morrer de paralisia respiratória. A recuperação é comum, mas a paralisia pode ser prolongada em cães com atrofia muscular intensa.

Lesão Traumática

Cardiomiopatia Neurogênica (Síndrome Cerebrocardíaca)

A cardiomiopatia neurogênica é uma síndrome em cães caracterizada por morte inesperada 5 a 10 dias após lesão difusa do SNC (normalmente, atropelamentos por carro). Os cães afetados morrem de arritmias cardíaca causadas por degeneração miocárdica. Macroscopicamente, o miocárdio apresenta numerosas e discretas camadas esbranquiçadas pálidas e coalescentes, e/ou áreas fracamente definidas de necrose. Acredita-se que a cardiomiopatia neurogênica é causada por superestimulação do coração por neurotransmissores autônomos e catecolaminas liberadas sistemicamente no momento do trauma. Não se sabe por que existe um atraso de 5 a 10 dias no desenvolvimento da necrose miocárdica.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

* Dr. R.W. Storts, Faculdade de Medicina Veterinária, Texas A&M University, e Dr. D.L. Montgomery, Wyoming State Veterinary Laboratory, contribuíram para este capítulo nas 3ª e 4ª edições.

* Nota da Revisão Científica: No sul do Brasil, esta situação tem sido observada com o uso de plaquetas para desmame precoce de bezerros e contaminação durante o ato de implantação deste artefato.

* Nota da Revisão Científica: No Brasil, o herpes-vírus tipo 5 em bovinos e o herpes-vírus tipo 1 em equinos vêm sendo diagnosticados como causadores de encefalite fatal.

Capítulo 15

Músculo Esquelético

Beth A. Valentine, M. Donald McGavin

Estrutura

Músculo esquelético normal

Compreender a estrutura normal e a função do músculo, incluindo os aspectos macroscópicos, histológicos, bioquímicos, fisiológicos, eletrofisiológicos e ultraestruturais, é essencial à compreensão da doença muscular.

Estrutura das Miofibras

Os aspectos estruturais e fisiológicos do músculo esquelético determinam muitas de suas respostas à lesão. Embora sejam frequentemente chamadas de *fibras* musculares ou *miofibras,* as células musculares são, na verdade, células multinucleadas de comprimento considerável que, em alguns animais, podem aproximar-se de 1 metro. Os mionúcleos estão localizados perifericamente na miofibra cilíndrica (Fig. 15-1) e dirigem os processos fisiológicos dos constituintes celulares em sua área por meio de um processo conhecido como *domínios nucleares*. Esse arranjo anatômico permite que os segmentos celulares reajam independentemente de outras porções da célula. Os mionúcleos são considerados terminais diferenciados com pouca ou nenhuma capacidade mitótica e, consequentemente, regenerativa.

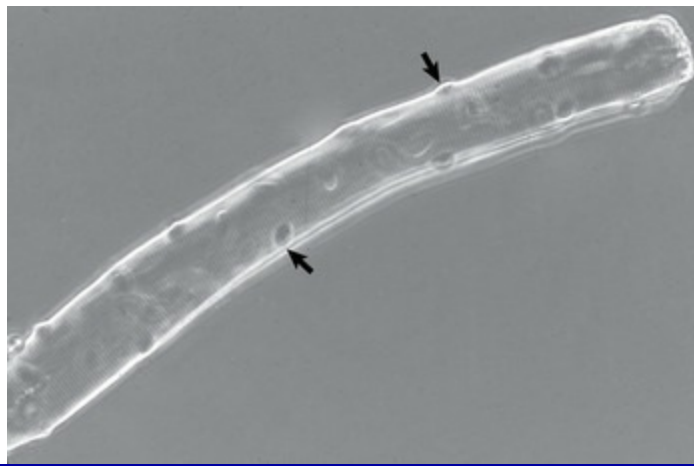



Fig. 15-1 Músculo esquelético, miofibra intacta isolada.
Observe os múltiplos núcleos localizados perifericamente *(setas)*. Microscopia de contraste de fase.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Associadas às miofibras, estão as células-satélite, igualmente conhecidas como *mioblastos em repouso* (consulte a Figura Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Essas células estão distribuídas ao longo do comprimento da miofibra entre a membrana plasmática (sarcolema) e a lâmina basal. As células-satélite no músculo esquelético são muito diferentes das células de mesmo nome encontradas no sistema nervoso periférico. As células-satélite musculares são inteiramente capazes de se dividir, fusionar e formar novamente miofibras maduras. Assim, sob circunstâncias favoráveis, as células musculares (miofibras) são capazes de restaurar-se completamente após sofrerem um dano. Estudos recentes têm descoberto que as células pluripotentes derivadas da medula óssea podem igualmente contribuir para o reparo do músculo esquelético, embora somente em grau muito pequeno.

Cada miofibra é circundada por uma lâmina basal e no exterior desta pelo endomísio, uma camada fina de tecido conjuntivo contendo capilares. As miofibras são organizadas em fascículos circundados pelo perimísio, uma camada ligeiramente mais robusta de tecido conjuntivo (consulte a Figura Web 15-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os músculos inteiros são enclausurados no epimísio, uma fáscia protetora que se funde com o tendão muscular. Essa estrutura de tecido conjuntivo não é inerte, mas, de fato, forma uma parte integrante da função contrátil do músculo armazenando e retransmitindo a força gerada pela contração da miofibra.

O exame ultraestrutural revela que o músculo esquelético é um tecido alta e rigidamente organizado, com, talvez, as células mais altamente estruturadas no corpo. Cada miofibra é composta por muitas miofibrilas embaladas bem próximas que contêm filamentos de actina e de miosina. As estrias visíveis com microscopia de

luz (Fig. 15-2) representam o arranjo sarcomérico das células musculares nas quais os filamentos de actina e de miosina ligados às bandas Z transversais formam sua estrutura, e outras organelas e materiais intracitoplasmáticos estão intercalados dentro desse arcabouço (Fig. 15-3). O retículo endoplasmático das miofibras é chamado de *retículo sarcoplasmático* e é modificado para conter as cisternas terminais que sequestram os íons cálcio necessários para iniciar a interação entre actina e miosina e, assim, a contração. As invaginações do sarcolema que atravessam a célula, os túbulos T (de transversos), permitem a dispersão rápida de um potencial de ação sarcolemal a todas as partes da miofibra. As cisternas terminais de dois sarcômeros adjacentes e o túbulo T formam o que é chamado de *tríade* (Fig. 15-3, *A*).

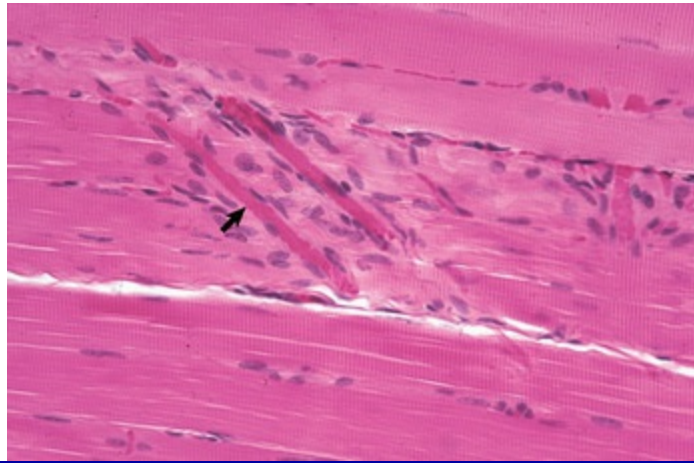



Fig. 15-2 Músculo esquelético, corte longitudinal, músculo de mamífero normal, características citoarquiteturais.

Observe os núcleos localizados perifericamente na miofibra e as estrias transversais nas fibras musculares. As estrias transversais correspondem às bandas A *(linhas escuras)* e bandas I *(linhas claras)* na micrografia eletrônica de transmissão da Figura 15-3, *B*. As miofibras estão circundadas por uma extensa rede capilar *(seta)*. Fixação em formalina, coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

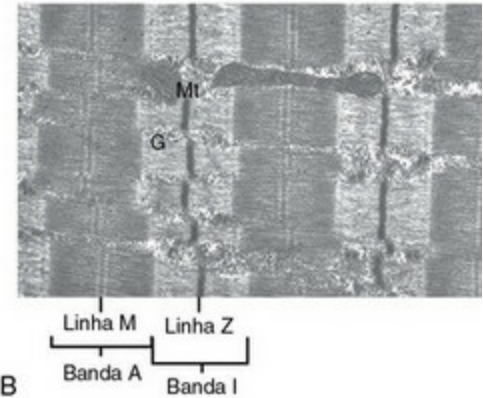
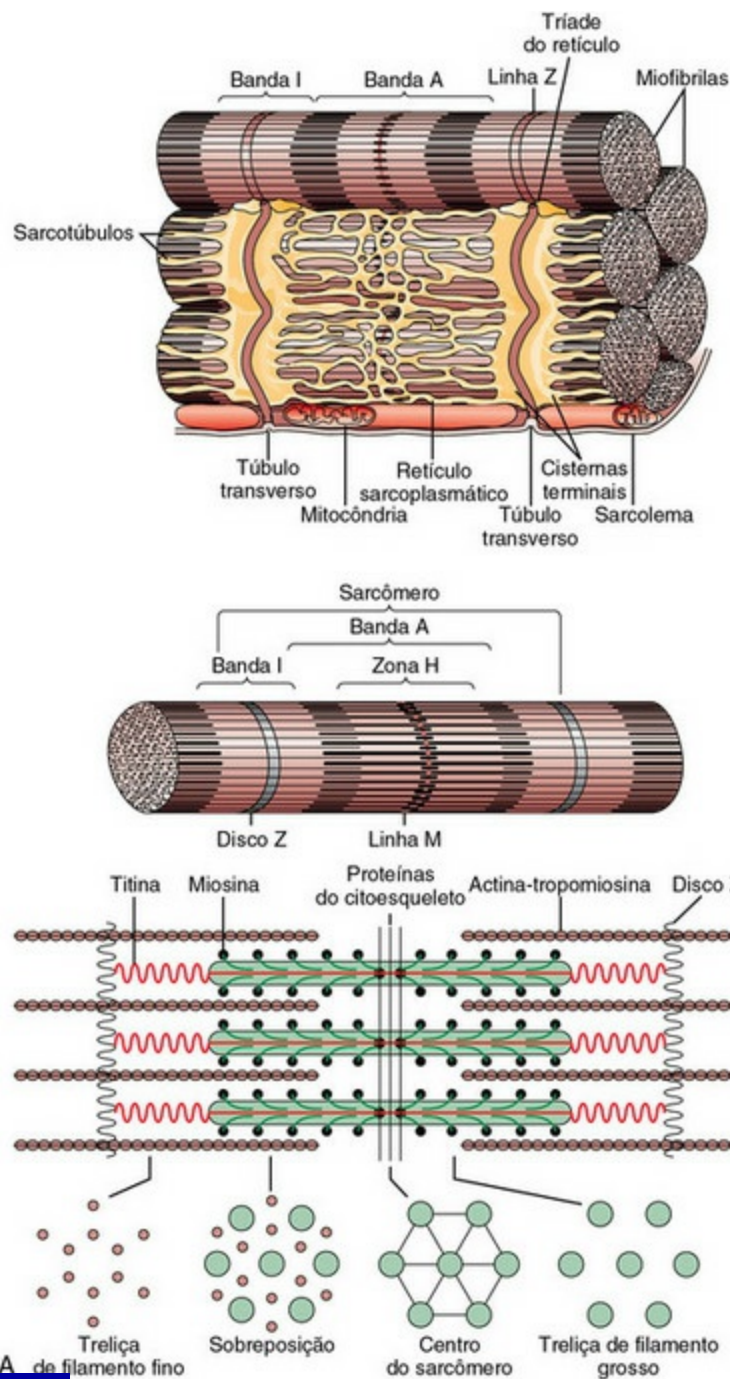



Fig. 15-3 Estrutura da miofibra.

A, Representação esquemática da orientação da miofibra, organelas secundárias e arranjo ultraestrutural das proteínas citoesqueléticas dentro dos sarcômeros. **B,** Músculo esquelético, corte longitudinal, músculo esquelético de mamífero normal. Os sarcômeros são definidos pelas linhas Z, bandas A compostas por filamentos grossos de miosina e bandas I compostas por filamentos finos de actina. Linhas densas M adjacentes com zonas claras H ocorrem no centro da banda A. Mitocôndria *(Mt)* e glicogênio *(G)* estão intercalados entre as miofibrilas. MET. marcação com acetato de uranila e citrato de chumbo.

*(**A** de Copstead-Kirkhorn LE, Banasik JL: Pathophysiology: biological and behavioral perspective, ed 3, St Louis, 2005, Saunders. **B** cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinay Medicine, Oregon State University.)*

As junções neuromusculares somente podem ser visualizadas usando a microscopia eletrônica ou outros procedimentos especializados (Fig. 15-4). As junções

neuromusculares ocorrem somente em zonas específicas dentro do músculo, formando, geralmente, uma "banda" irregular circunferencial no meio do caminho entre a origem da miofibra e a inserção.

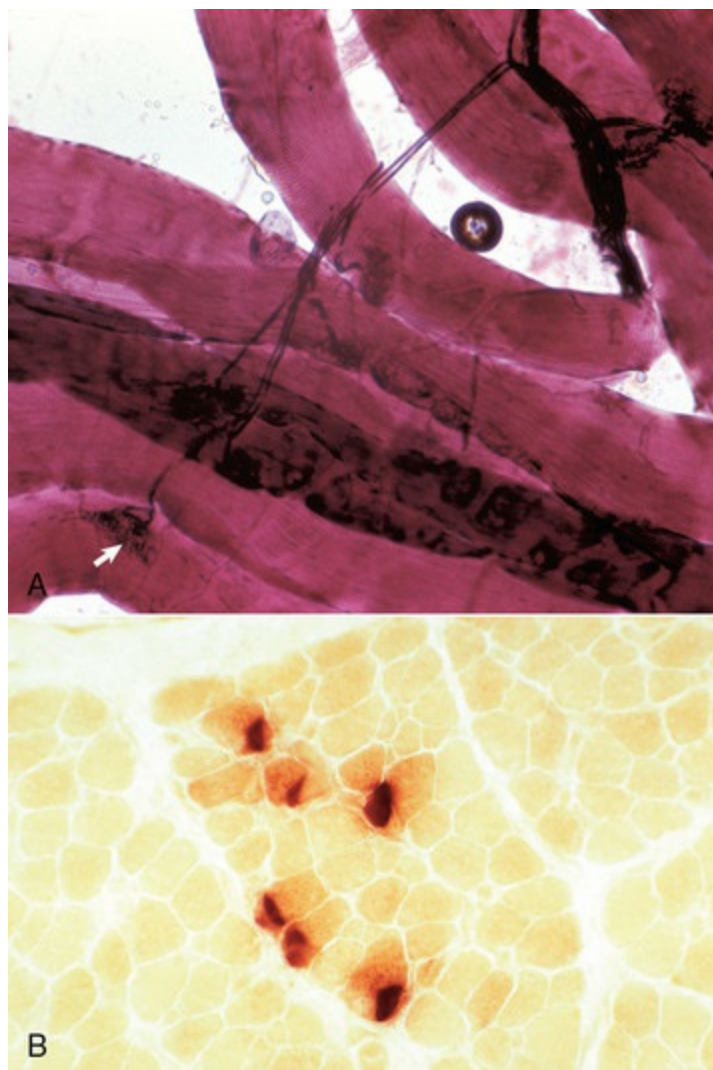



Fig. 15-4 Junções neuromusculares.

A, Um nervo intramuscular *(superior direito)* distribuiu axônios, que terminam em uma miofibra em uma junção neuromuscular *(seta)*. Técnica de fibras isoladas, método de impregnação pela prata. **B,** Junções neuromusculares, corte transversal através da região central do músculo de mamífero normal. As junções neuromusculares *(coradas em vermelho-marrom)* formam um grupamento. Coloração de esterase não específica, corte congelado.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine,University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

Tipos de Miofibras

Os músculos dos mamíferos são compostos por fibras musculares de propriedades contráteis diferentes. Uma classificação comum destas fibras está fundamentada em três principais características fisiológicas: (1) frequência de contração (rápida ou lenta); (2) frequência de fadiga (rápida ou lenta); e (3) tipos de metabolismo

(oxidativo, glicolítico ou misto). Essas diferenças fisiológicas formam a base dos métodos histoquímicos que demonstram os tipos de fibra. Há várias classificações por tipo de fibra. A classificação das fibras em tipo 1, tipo 2A e tipo 2B (Tabela 15-1) tem provado ter aplicação prática na patologia do músculo. Essa é a classificação usada neste livro. As fibras do tipo 1 são ricas em mitocôndrias, contam grandemente com o metabolismo oxidativo e são de contração lenta e desgaste lento. As fibras do tipo 2 têm poucas mitocôndrias e são glicolíticas, de contração rápida e mais facilmente fatigáveis. Na maioria das espécies, as fibras do tipo 2 podem ser subdivididas em tipo 2A e tipo 2B. As fibras do tipo 2B são fibras glicolíticas de contração rápida e desgaste rápido que dependem do glicogênio para seu suprimento de energia. As fibras do tipo 2A são fibras mistas oxidativa-glicolítica e, consequentemente, embora tenham contração rápida, são, também, de desgaste lento. Assim, as fibras 2A são "intermediárias" na concentração de mitocôndrias, de gordura e de glicogênio entre as fibras do tipo 1 e do tipo 2B.

Tabela 15-1 Tipos de Fibra Muscular Esquelética

Tipos de Fibra	Características Fisiológicas	Características Morfológicas
1	Contração lenta, oxidativa, resistência à fadiga, "músculo vermelho", aeróbico	Conteúdo mitocondrial alto, alto teor de gordura, conteúdo de glicogênio baixo
2A	Contração rápida, oxidativa e glicolítica, resistência à fadiga	Mitocôndrias, teor de gordura e glicogênio intermediário
2B	Contração rápida, sensível à fadiga, glicolítica, "músculo branco", anaeróbico	Baixo conteúdo mitocondrial e de gordura, conteúdo de glicogênio alto

A maioria dos músculos contém fibras de tipo 1 e tipo 2 que podem ser demonstradas pela reação da miosina adenosina trifosfatase (ATPase) (Fig. 15-5, *A*). Observe que os tipos diferentes de fibra estão misturados normalmente, dando forma ao que é chamado de padrão mosaico de tipos de fibra. Na maioria dos músculos maduros, o padrão de coloração da reação da ATPase inverte quando as seções são pré-incubadas em solução ácida, em vez de uma solução alcalina. Há exemplos de ambos os padrões nas ilustrações nesta seção. A pré-incubação ácida pode, também, ser usada para distinguir as fibras dos tipos 2A e 2B (Fig. 15-5, *B*). As fibras em regeneração, classificadas como fibras do tipo 2C, se colorem com tom escuro em ambas as preparações ácidas e alcalinas, o que é uma característica de distinção. Na

maioria das espécies, as reações de enzimas oxidativas para demonstrar as mitocôndrias também demonstrarão os tipos de fibras em algum grau (Fig. 15-6, *A*). A tipificação da fibra também pode ser feita através da utilização de procedimentos imuno-histoquímicos para identificar isoformas específicas de miosina.

Fig. 15-5 Tipagem de fibra muscular, reação do trifosfato de adenosina miofibrilar (ATPase), músculo esquelético normal, corte transversal.

A, Cão. Fibras do tipo 1 *(claras)* e do tipo 2 *(escuras)* estão arranjadas em um padrão mosaico. Corte congelado, ATPase pH 10. **B,** Cavalo. A pré-incubação de ácido permite a diferenciação de três tipos de fibra, tipo 1 *(escura),* tipo 2A *(clara)* e tipo 2B *(intermediária = cinza).* Corte congelado, ATPase 4,35.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A

B

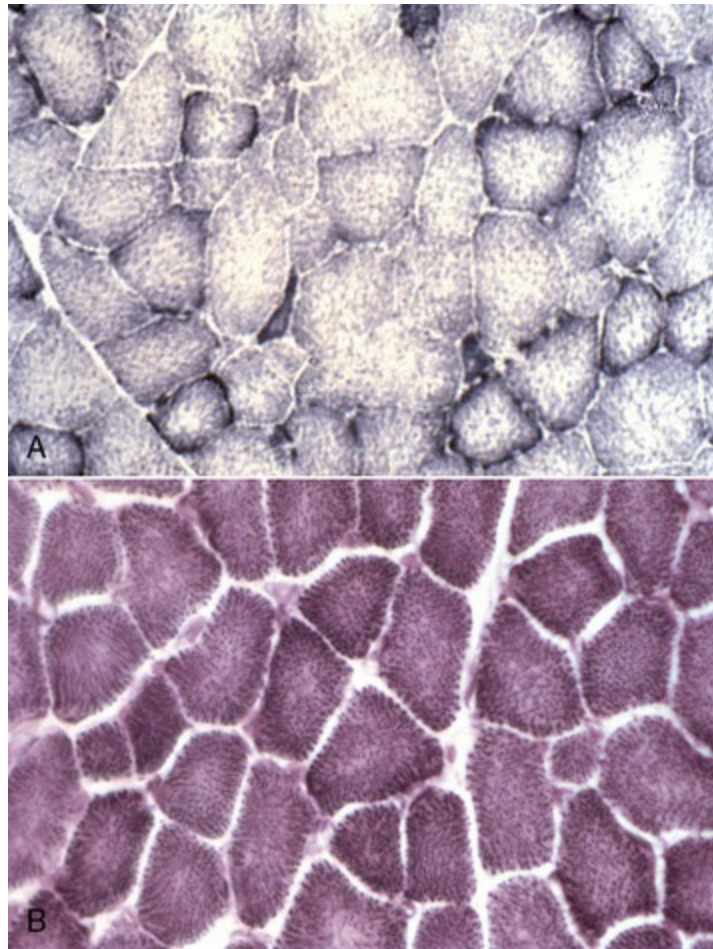



Fig. 15-6 Mitocôndrias, reação da NADH *(corado em azul),* miócitos esqueléticos, músculo esquelético normal, corte transversal.

A, Cavalo. Fibras do tipo 1 contêm a maioria das mitocôndrias, do tipo 2B a menor quantidade; o conteúdo mitocondrial das fibras do tipo 2A é intermediário entre o das do tipo 1 e o das do tipo 2B. Corte congelado, reação da NADH. **B,** Canino. Todos os tipos de fibras têm um conteúdo mitocondrial semelhante e, portanto, essa reação não pode ser usada para identificar os tipos de miofibras

diferentes no músculo canino. Corte congelado, reação da NADH.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

A porcentagem de cada tipo de fibra varia de músculo para músculo (Fig. 15-7). As fibras do tipo 1 (contração lenta, desgaste lento, e oxidativas) são abundantes naqueles músculos em que a função principal é de atividade lenta, prolongada, tal como aqueles que mantêm a postura. Músculos posturais predominantes do tipo 1 são mais frequentemente localizados profundamente no membro. Dentro do mesmo músculo, a porcentagem de fibras do tipo 1 muitas vezes aumenta nas partes mais profundas. Os músculos que se contraem rapidamente e por curtos períodos de tempo, como aqueles projetados para a arrancada, contêm mais fibras do tipo 2B. Apenas raramente os músculos são compostos por um único tipo de fibra (p. ex., o vasto intermédio ovino é do tipo 1). O treinamento atlético faz com que algumas fibras do tipo 2B sejam convertidas em 2A. Há, igualmente, algumas variações dentro das raças e algumas diferenças no mesmo músculo em espécies diferentes. O cão, por exemplo, não tem fibras puramente glicolíticas do tipo 2B; todas as fibras caninas têm elevada capacidade oxidativa (Fig. 15-6, *B*).

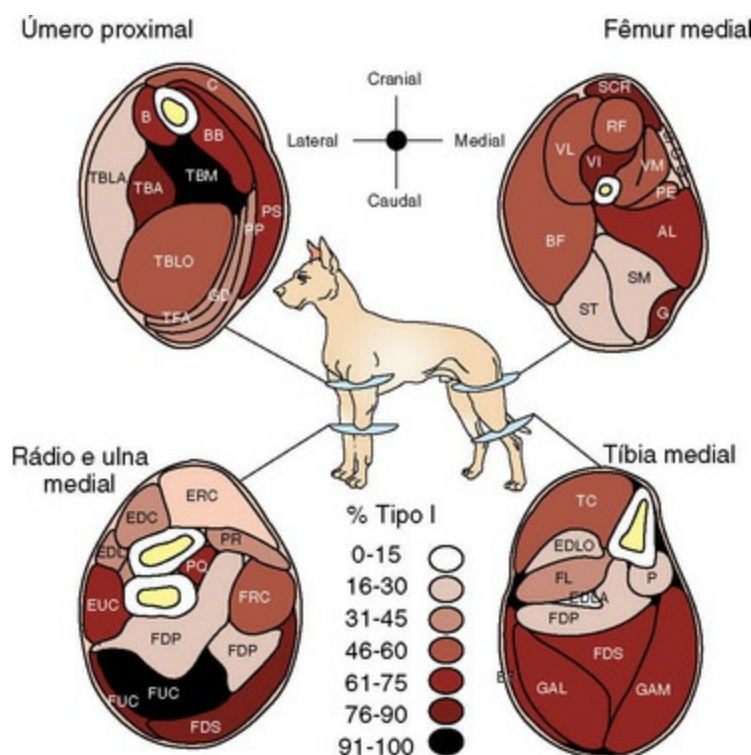



Fig. 15-7 * Diagrama esquemático da porcentagem de miofibras do tipo 1 e do tipo 2 nos músculos de membros no cão.

Há uma variação ampla de músculo para músculo. Os músculos profundamente localizados têm mais miofibras do tipo 1, indicativo da sua função na manutenção da postura.

(Redesenhado de Armstrong RB, Sauber CW, Seeherman Hj, Taylor CR: Am J Anat 163:87-98, 1982.)

Inervação e Unidades Motoras

Os axônios dos troncos nervosos periféricos contêm ramos terminais que inervam múltiplas miofibras. Os ramos terminais formam as sinapses com as miofibras na junção neuromuscular. As miofibras inervadas por um único axônio formam uma unidade motora, na qual todas as fibras se contraem simultaneamente após a estimulação. Músculos diferentes têm diferentes tamanhos de unidades motoras que se relacionam com sua função. A função do músculo extraocular, por exemplo, não necessita de uma contração vigorosa; mas, preferencialmente, de vários movimentos finos para mover o globo suavemente. Portanto, esses músculos têm unidades motoras muito pequenas e com apenas um pequeno número de miofibras (1 a 4) inervadas por cada axônio. Ao contrário, o músculo do quadríceps é projetado, não para o movimento fino, mas para a geração de força e, sendo assim, as unidades motoras são bem grandes e com muitas miofibras (100 a 150 ou mais) inervadas por um único axônio.

Função

O músculo esquelético tem muitas funções no corpo. Algumas funções óbvias e principais são a manutenção da postura e a possibilidade de movimento, incluindo a locomoção. A contração rítmica dos músculos respiratórios (os músculos intercostais e o diafragma) é essencial para a vida. Além disso, os músculos desempenham o papel principal na homeostase do corpo como um todo, e estão envolvidos no metabolismo da glicose e na manutenção da temperatura corporal. Em um nível puramente estético, o músculo contribui para os contornos agradáveis do corpo.

A função do músculo esquelético está relacionada intimamente à função do sistema nervoso periférico. Os atributos fisiológicos de uma fibra muscular – sua taxa de contração e tipo de metabolismo (oxidativo, anaeróbico ou misto) – são determinados, não pela própria célula muscular, mas pelo neurônio motor responsável pela sua inervação (Fig. 15-8). Esse fato é significativo na avaliação das mudanças histológicas nas fibras musculares. É possível dividir as mudanças nas fibras musculares em duas classes principais: neuropáticas e miopáticas. As alterações neuropáticas são aquelas determinadas pelo efeito ou pela ausência do suprimento nervoso (p. ex., atrofia após desnervação). O termo *miopatia* deve ser reservado para aquelas doenças musculares em que a alteração preliminar ocorre na célula muscular, não no tecido intersticial e não secundária aos efeitos do suprimento nervoso. O termo *doença neuromuscular* abrange as desordens que envolvem neurônios motores inferiores, nervos periféricos, junções neuromusculares e músculos.

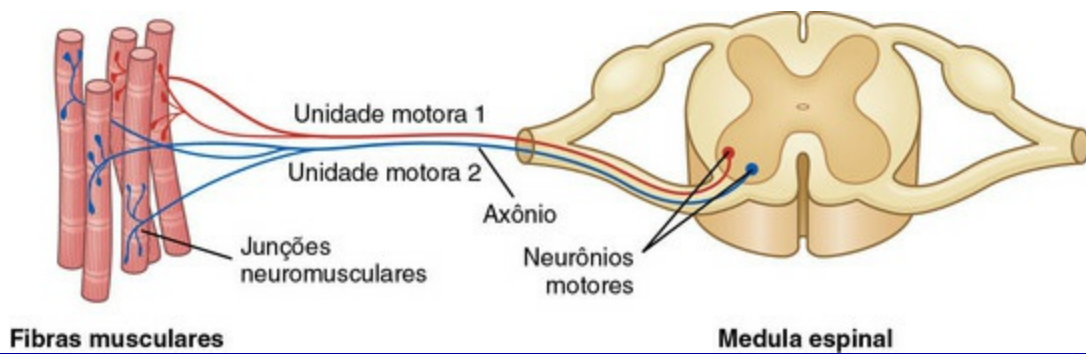



Fig. 15-8 Diagrama esquemático das unidades motoras de um músculo.

Cada unidade motora consiste em um neurônio motor dentro do sistema nervoso central e todas as miofibras (células musculares) são fornecidas pelo neurônio e seus ramos axonais.

(De Huether SE, McCance KL: Understanding pathophysiology, ed 4, St Louis, 2008, Mosby.)

Metabolismo e homeostase iônica

As miofibras exigem uma grande troca de energia sob a forma de trifosfato de adenosina (ATP) para gerar força e movimento. As fibras oxidativas do tipo 1 e glicolíticas-oxidativas do tipo 2A usam o metabolismo aeróbico da glicose, armazenada no músculo como glicogênio e gordura. As fibras glicolíticas do tipo 2B contam primariamente com o metabolismo anaeróbico do glicogênio para a energia. Defeitos metabólicos hereditários ou adquiridos que reduzem a produção energética do músculo esquelético podem resultar em disfunção muscular severa. Uma mudança *post mortem* comumente encontrada, *rigor mortis*, ilustra a importância da geração de ATP dentro do músculo esquelético. O instrumento contrátil do músculo ainda está ativo imediatamente após a morte. O ATP é necessário para a liberação da actina da miosina, a interação que resulta no deslizamento dos miofilamentos e contração do músculo. Depois da morte, a ausência de produção adequada de ATP faz com que as fibras musculares submetam-se à contração sustentada conhecida como *rigor mortis*. O *rigor mortis* eventualmente desaparece em virtude da quebra estrutural do músculo causada por autólise ou putrefação (decomposição bacteriana). O período de tempo para o início e a liberação do *rigor mortis* varia dependendo de fatores fisiológicos (glicogênio armazenado na hora da morte) e ambientais, como temperatura do ambiente (Cap. 1).

O músculo esquelético também é um tecido excitável, similar àqueles do sistema nervoso. A manutenção dos gradientes iônicos apropriados através do sarcolema é essencial para a iniciação do potencial de ação. Os gradientes iônicos internos, especialmente de íons cálcio, são fundamentais para a iniciação e o término da contração. As alterações de fluxos iônicos através do sarcolema, ou dentro do retículo sarcoplasmático, podem ter um impacto negativo sério na função da miofibra.

Exame do músculo: clínico, macroscópico e microscópico

A decisão de examinar atentamente o músculo por biópsia ou na necrópsia conta com o reconhecimento dos indicadores da disfunção neuromuscular.

Achados clínicos

Os sinais clínicos de doença muscular são variáveis (Quadro 15-1). As manifestações mais comuns são alteração no tamanho do músculo, fraqueza muscular e passo anormal. Dependendo da natureza da desordem, os sinais clínicos podem ser localizados, multifocais ou generalizados.

Quadro 15-1 Sinais Clínicos de Doença Muscular

Atrofia muscular
Hipertrofia muscular
Inchaço do músculo
Fraqueza
Espasmo muscular
Marcha anormal
Disfunção esofágica (cães, gatos, camelídeos)

A alteração no tamanho do músculo é detectada prontamente com exame físico cuidadoso. A atrofia unilateral é mais bem percebida comparando os músculos em ambos os lados do corpo. Em casos de atrofia generalizada, é importante levar em consideração a musculatura normal da raça. A musculatura do gado de leite é, por exemplo, menos proeminente do que aquela do gado de corte, e uma leve atrofia muscular generalizada em uma raça de cavalo de tração será mais difícil de detectar do que em uma raça de cavalo leve.

A fraqueza pode ser óbvia, como em um animal que seja incapaz de se levantar ou prefira permanecer em decúbito, ou pode ser manifestada primariamente como intolerância ao exercício. Atenção especial deve ser dada à análise do passo. O passo de um animal com fraqueza generalizada causada por disfunção nervosa periférica ou muscular será curto e frequentemente duro, e todas as quatro patas serão posicionadas geralmente bem sob o corpo para a sustentação enquanto em estação. O modo de andar anormal de um animal com doença neuromuscular deve ser distinguido de um modo de andar similar que possa ocorrer por causa de doença osteomuscular (que é um nome impróprio, uma vez que essas desordens afetam os

ossos e as articulações, não os músculos). A disfunção muscular ou nervosa periférica no cavalo, com a biomecânica única do membro pélvico nessa espécie, pode conduzir a uma claudicação mecânica que pode ser confundida com doença neurológica. Equinos com marcha estranha de posteriores designada com termos como *calafrios*, *harpejamento* e *miopatia fibrótica* sofrem de desordens no músculo ou nervos periféricos. Uma condição de miopatia fibrótica semelhante também ocorre menos comumente no cão e pode envolver o membro dianteiro. A desnervação significativa ou condições miopáticas progressivas que começam *in utero* ou em uma idade precoce podem causar contraturas articulares e desvio de membro (Fig. 15-44).

Animais com miotonia exibem, geralmente, um andar rígido e desenvolvem espasmos episódicos do músculo que podem conduzir ao colapso. A percussão de grupos musculares pode causar uma contração persistente do músculo conhecida como *ondulações*.

Nos cães, cavalos e ruminantes, o esôfago contém uma grande porcentagem de músculo esquelético. Nos cães e nos camelídeos, as desordens miopáticas, neuropáticas e das junções neuromusculares podem envolver esses músculos, causando disfunção esofágica e megaesôfago. A desnervação pode, igualmente, contribuir para a disfunção esofágica no gado com indigestão vagal.

Até onde pode ser determinado pela avaliação clínica e extrapolação a partir de condições similares em outras espécies, a maioria das desordens neuromusculares nos animais não está associada à dor. Câimbras musculares, causadas tanto por miopatia primária ou desnervação parcial e edema muscular, são exceções a essa regra.

Achados clinicopatológicos

Se a membrana plasmática da miofibra é danificada ou um segmento da miofibra se torna necrótico, alguns dos conteúdos da célula muscular irão "vazar" e serão captados pelo sangue. As concentrações de alguns desses componentes no soro são usadas como um índice da extensão de dano da miofibra. O mais comumente usado é a creatina quinase (CK), chamada anteriormente de *creatina fosfoquinase* (CPK). A aspartato aminotransferase (AST), conhecida anteriormente como *transaminase glutâmico-oxaloacético do soro* (TGO), e a desidrogenase láctica (LDH) são igualmente liberadas, mas não como indicadores específicos de dano muscular porque estão presentes da mesma forma em outros tecidos. Como a CK tem um baixo limiar renal, é excretada rapidamente na urina. A meia-vida da CK circulante varia um tanto entre as espécies, mas é, em geral, de aproximadamente 6 a 12 horas. A meia-vida da AST e da LDH no soro é muito mais longa, e as concentrações séricas de AST e LDH permanecem elevadas por vários dias após a lesão muscular. A concentração sérica

da alanina aminotransferase (ALT) igualmente aumentará em todas as espécies a partir da necrose significativa das células musculares. Outros indicadores séricos de lesão do músculo esquelético incluem a anidrase carbônica III e a proteína ligante de ácido graxo, mas estas últimas proteínas não fazem parte de uma lista rotineira do painel de bioquímica sérica. Tem sido especulado que o sarcolema pode tornar-se "fenestrado", conduzindo à liberação de CK e de outras enzimas, sem o segmento afetado se tornar declaradamente necrosado. Essa possibilidade é muito difícil de provar ou contestar.

Embora o teste de laboratório para CK e AST esteja relativamente padronizado, as escalas normais do laboratório podem variar consideravelmente entre e dentro dos laboratórios. Determinar a escala normal de valores do sangue para animais é uma tarefa difícil. A concentração normal de CK sérica nos animais geralmente é inferior a 500 U/L. As concentrações normais séricas de AST, de ALT e de LDH variam grandemente entre as espécies. Os testes incluídos nos painéis bioquímicos também variam entre laboratórios diferentes. Alguns laboratórios não incluem CK nos painéis bioquímicos de pequenos animais, o que pode conduzir a um diagnóstico falho de doença hepática em um cão ou em um gato com aumento persistente nas concentrações séricas de AST e ALT em decorrência de doença degenerativa muscular. Para o propósito de discussão neste capítulo, um leve aumento em CK ou AST é considerado quando os níveis normais estão aumentados em até duas a três vezes, um aumento moderado é de quatro a 10 vezes o normal e um aumento significativo é 10 vezes ou mais do normal.

Deve ser enfatizado que as miofibras podem ser não funcionais sem serem submetidas à necrose. Condições miopáticas e neuropáticas que resultam em atrofia, fraqueza, espasmo, enrijecimento ou miotonia raramente acarretam aumento significativo nas concentrações séricas das enzimas musculares. No momento, não há nenhum parâmetro bioquímico que avalie a função da fibra do músculo; somente a integridade morfológica ou estrutural da fibra do músculo pode ser avaliada.

Eletromiografia

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Métodos macroscópicos e microscópicos de avaliação muscular

Uma variedade de técnicas de exames frequentemente é necessária para melhor avaliação das mudanças que ocorrem no músculo.

Patologia Macroscópica e Amostragem Muscular

O exame macroscópico inclui a avaliação das mudanças no tamanho (atrofiado, hipertrofiado ou normal), cor e textura. A aparência patológica macroscópica do músculo esquelético pode ser completamente enganosa. O que aparenta ser uma alteração muscular leve no exame macroscópico pode, frequentemente, ser significativa no exame microscópico, e alterações que parecem ser significativa no exame macroscópico podem ser artefatos. A avaliação subjetiva do tamanho pode ser altamente inconfiável, a menos que músculos de controle (p. ex., de animais normais ou de lados opostos) estejam disponíveis para pesagem e mensuração.

As alterações de cor são comuns. A intensidade da cor vermelha do músculo varia dependendo do tipo de músculo, da idade, e da espécie do animal e da extensão da perfusão sanguínea. Músculo pálido pode indicar necrose (Fig. 15-9, *A* e *B*; Figs. 15-26; 15-34, *A*; 15-36, *A*; e 15-40) ou desnervação (Fig. 15-9, *C*; Fig. 15-37), mas é também comum em animais jovens e animais anêmicos. Listras pálidas de músculo refletem mais frequentemente necrose da miofibra e mineralização (Fig. 15-9, *A* e *B*) ou infiltração por colágeno ou gordura (Fig. 15-9, *C* e *D*), e são um dos indicadores mais confiáveis de mudanças patológicas macroscópicas. Os parasitas do músculo podem ser visíveis a olho nu como zonas discretas, de redondas a ovais, pálidas e ligeiramente firmes (Figs. 15-41 e 15-42, *A*). A cor vermelho-escura malhada do músculo esquelético pode indicar congestão, hemorragia, necrose hemorrágica (Figs. 15-32, *A* e 15-38), inflamação ou impregnação de mioglobina seguida de lesão muscular massiva (Fig. 15-36, *A*), ou pode, simplesmente, refletir a estase vascular (congestão hipostática) depois da morte. As listras hemorrágicas dentro do diafragma geralmente acompanham a morte causada por exsanguinação aguda. Uma descoloração verde pode indicar inflamação eosinofílica (Fig. 15-10) ou putrefação significativa. O aumento de lipofuscina em animais velhos, especialmente gado, pode causar uma descoloração castanho-amarelada do músculo. A descoloração em preto da fáscia ocorre em bezerros com melanose como um achado incidental e em cavalos tordilhos mais velhos com metástase de melanoma cutâneo para a fáscia muscular.

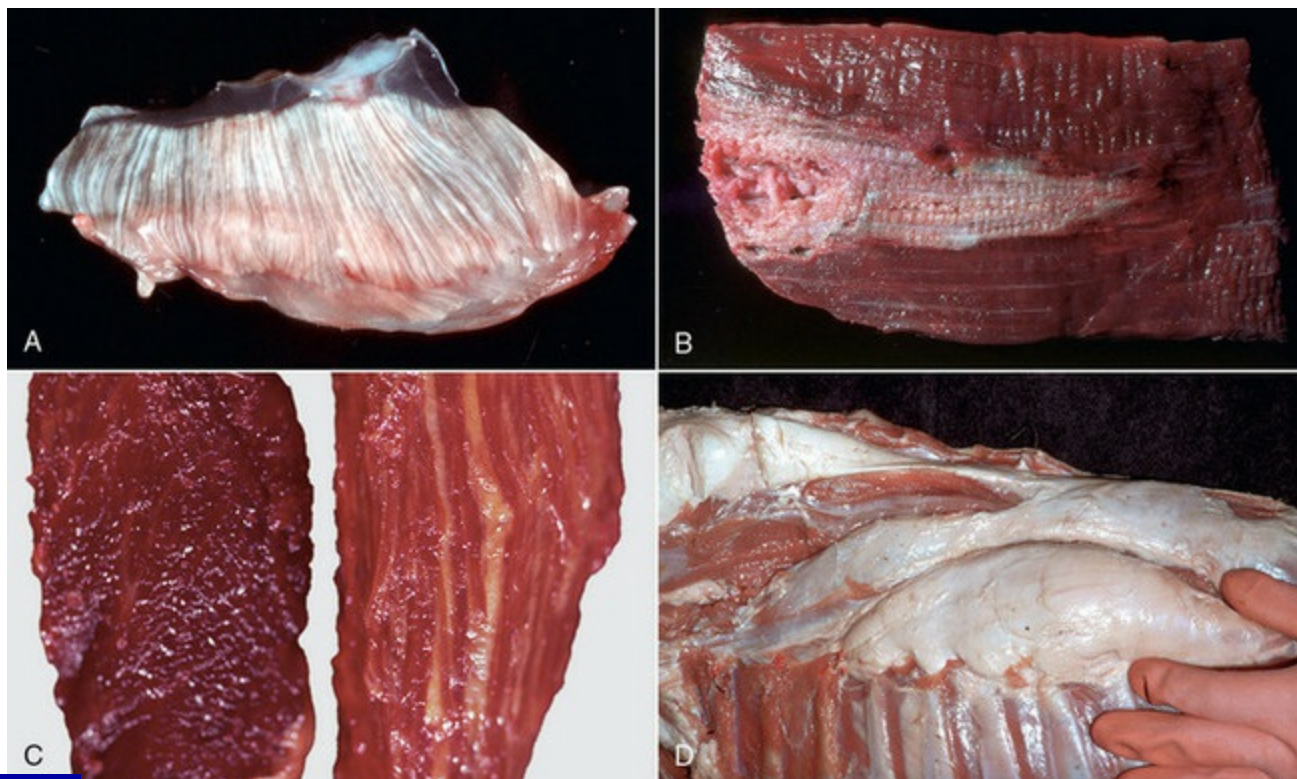



Fig. 15-9 Mudanças patológicas resultando em músculo esquelético pálido.

A, Estrias pálidas, necrose e mineralização, miopatia degenerativa, distrofia muscular ligada ao cromossomo X canino, diafragma *(lado esquerdo),* cão. **B,** palidez localizada, necrose, local de injeção de substância irritante, músculo semitendinoso, vaca. O irritante foi injetado apenas sob o perimísio e causou necrose e rompimento das miofibras. Algum irritante infiltrou para baixo entre os fascículos para causar necrose, mas os fascículos das miofibras ainda estão no lugar. **C,** Generalizados músculos pálidos com as estrias pálidas de colágeno e infiltração gordurosa, atrofia por desnervação, doença do neurônio motor equina, cavalo. Músculo com doença do neurônio motor equina *(à direita)* em comparação com o músculo normal *(à esquerda)*. **D,** Aumento e palidez, esteatose, músculos longissimus, bezerro neonatal. A maioria dos músculos foi substituída pela gordura.

*(**A** cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University. Para achados histopatológicos, ver a Fig. 15-45. **B** e **D** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. Para achados histopatológicos, ver a Fig. 15-25. **C** cortesia de Dr. A. de Lahunta, College of Veterinary Medicine, Cornell University. Para achados histopatológicos, ver as Figs. 15-19 e 15-37.)*

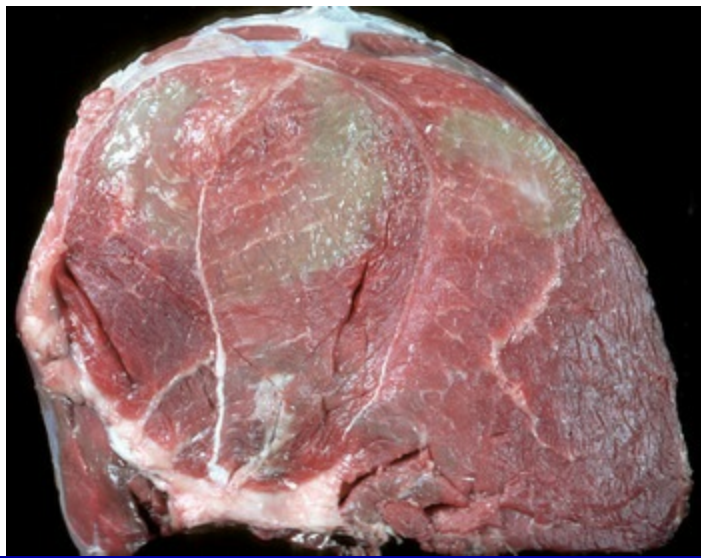



Fig. 15-10 Miosite eosinofílica bovina, músculos glúteos, vaca.
A descoloração verde do músculo é devido à inflamação, que tem eosinófilos abundantes. A inflamação é atribuída à degeneração de *Sarcocystis* spp.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. Para achados histopatológicos, ver a Fig. 15-39).

A avaliação da textura também é importante. A fáscia muito espessada e frequentemente calcificada ocorre em gatos com fibrodisplasia ossificante progressiva. A infiltração gordurosa ou a necrose podem resultar em músculos anormalmente macios. O tônus muscular diminuído ou aumentado pode ser causado por desnervação. O tônus diminuído pode, igualmente, ocorrer em consequência de uma falta de condicionamento muscular ou autólise *post mortem*.

O exame microscópico cuidadoso de múltiplos músculos é exigido frequentemente para detectar lesões. Nos casos de suspeita de doença neuromuscular, as múltiplas amostras musculares devem incluir o músculo ativo (músculos da língua, diafragma, intercostais e mastigatórios), os músculos proximais (tríceps lateral, bíceps femural, semimembranoso, semitendinoso e glúteo) e os músculos distais (extensor radial do carpo, tibial cranial). Para finalidades de biópsia, determinados músculos (p. ex., tríceps lateral, bíceps femural, tibial cranial, semimembranoso e semitendinoso) são mais fáceis de coletar em virtude da orientação paralela da miofibra. As amostras ideais irão variar igualmente dependendo da desordem suspeitada, como músculos posturais predominantes do tipo 1 para o diagnóstico da doença do neurônio motor equino, músculo locomotor predominante do tipo 2 para o diagnóstico da miopatia por acúmulo de polissacarídeo equina (EPSSM), e músculo temporal ou masseter para o diagnóstico de miosite mastigatória em cães e miopatia do masseter em cavalos. Para estudos fisiológicos em que as fibras intactas de músculo são necessárias e para estudos das zonas de junção neuromuscular, fibras curtas, como aquelas nos músculos intercostais, são as preferidas.

Para assegurar fixação apropriada e a orientação dos cortes preparados a partir dos espécimes fixados, a amostra deve consistir em uma tira de músculo com não mais do que 1 cm de diâmetro e com as miofibras correndo longitudinalmente. O músculo mantém a habilidade de se contrair por algum tempo após a morte, com o tempo variando dependendo do estado fisiológico.

A contração do músculo após o contato com fixadores é a causa mais comum de um artefato chamado de *artefato banda de contração.* A contração pode ser prevenida ou, pelo menos, minimizada por meio de uma braçadeira muscular especialmente projetada (consulte a Figura Web 15-13 *A* no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult) ou pela colocação de amostra em uma superfície rígida, tal como uma espátula de madeira para abaixar a língua, e fixando as extremidades com suturas, grampos de papel ou grampos cirúrgicos antes da submersão no fixador (consulte a Figura Web 15-13 *B* no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

Exame Microscópico

Frequentemente, as lesões nos músculos podem ser detectadas e avaliadas somente pelo exame microscópico. O exame microscópico apropriado exige a avaliação de ambos os cortes, transversais e longitudinais. Os diâmetros da miofibra, as mudanças citoarquitetônicas e a porcentagem de miofibras anormais são mais confiantemente avaliados em cortes transversais. Os cortes longitudinais revelam a extensão das alterações, tais como a necrose ou a regeneração segmentar, ou o depósito de material de acúmulo. As amostras orientadas inadequadamente, que resultam em seções que têm miofibras orientadas obliquamente assim como miofibras longitudinais ou transversais, são difíceis de avaliar. O uso de uma lupa ou de um microscópio de dissecação pode ajudar a determinar a orientação das miofibras durante o corte do músculo antes do seccionamento. Colorações de rotina, como a hematoxilina e a eosina (H&E), correm o risco de oferecer ao patologista uma “vasta terra erma cor-de-rosa” para a avaliação (Fig. 15-11, *A*) e são frequentemente inadequadas para detectar mudanças miopáticas sutis, lesões dentro dos nervos intramusculares ou presença de material acumulado anormal. As várias colorações especiais, incluindo a reticulina, tricrômico de Masson, von Kossa, de lipídio (executada em cortes congelados de amostras fixadas) e ácido periódico de Schiff (PAS) para o glicogênio, são muitas vezes de valor inestimável na avaliação do músculo esquelético rotineiramente processado (consulte a Tabela Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Exemplos de muitas dessas desordens podem ser encontrados neste capítulo. Outras colorações valiosas e reações somente podem ser executadas em cortes congelados de amostras não fixadas de

músculo (consulte a Tabela Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

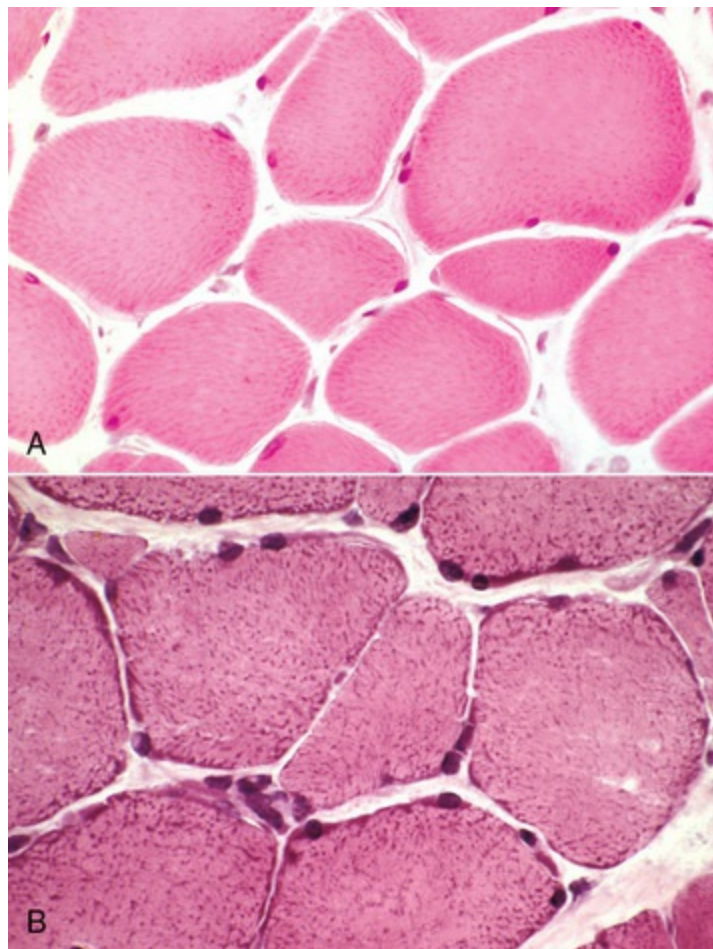



Fig. 15-11 Visibilidade das mitocôndrias fixadas em formalina x cortes congelados, cortes transversais do músculo esquelético.

A, Amostra fixada em formalina embebida em parafina. As mitocôndrias coram fracamente e as miofibras carecem de detalhes quando comparadas com **B.** Coloração H&E. **B,** Cortes congelados. Observe o visível aumento do detalhe. Mitocôndrias coradas de azul são vistas por todo o citoplasma e concentradas na periferia das miofibras. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Durante muitas décadas, a tipificação da miofibra somente podia ser feita em cortes congelados usando a reação da miosina ATPase. Recentemente, marcações imuno-histoquímicas de miosina têm sido desenvolvidas para demonstração dos tipos de miofibra em músculos fixados com formalina. Essa é uma grande vantagem, porque a marcação para o tipo de fibra frequentemente é essencial para a avaliação completa do músculo. Isso é mais útil para demonstrar envolvimento preferencial de um tipo de fibra e alteração do padrão do tipo de fibra, o resultado da desnervação e reinervação.

Histoquímica Enzimática e Imuno-histoquímica

Não há dúvida de que a histoquímica de cortes congelados de amostras de músculo não fixados seja o "padrão-ouro" da patologia muscular. O músculo esquelético pode ser o tecido particular em que a morfologia das células e dos componentes celulares é mais bem examinada em cortes congelados (Fig. 15-11, *B*). A histoquímica de rotina em cortes congelados nos músculos inclui uma bateria de coloração aplicada a cortes seriados. Exemplos de muitas dessas colorações são ilustrados neste capítulo. As colorações aplicadas incluem H&E, tricrômico de Gomori modificado, ATPase para tipificação da fibra, nicotinamida dinucleotídeo de adenina desidrogenase (NADH), succinato desidrogenase (SDH), citocromo oxidase e outras colorações enzimáticas mitocondriais, PAS para o glicogênio, vermelho de alizarina S para o cálcio, fosfatase alcalina e esterases não específicas para macrófagos e fibras desnervadas, e corantes de lipídio. Quando indicados, os cortes congelados também permitem imunomarcações para proteínas do citoesqueleto, como a distrofina (Fig. 15-46) e as proteínas associadas à distrofina. Determinadas estruturas anormais, como as hastes de nemalina formadas pela expansão das faixas Z, como vistas na miopatia das hastes da nemalina, não são visíveis em cortes de rotina, mas são prontamente identificadas em cortes congelados corados com tricrômico de Gomori modificado.

A maior desvantagem da histoquímica de corte congelado é que, a menos que um laboratório de doença neuromuscular esteja prontamente disponível para imediatamente processar as amostras não fixadas do músculo, a preparação cuidadosa para o transporte durante a noite no gelo em um ambiente úmido, mas não excessivamente molhado, é necessária. Qualquer atraso no envio, ou amostra molhada ou aquecida acima do necessário, resultará em amostras não diagnosticáveis. Além disso, a preparação de cortes congelados exige tempo e trabalho intensivo e, na maioria dos casos, somente uma única seção transversal de aproximadamente 1 cm de diâmetro é examinada. Isso pode criar um erro de amostragem significativo quando avaliada uma amostra pequena de um músculo grande em que as lesões podem não estar uniformemente distribuídas.

A avaliação completa, incluindo a investigação morfométrica e o cálculo da porcentagem e diâmetro médio de cada tipo de fibra, detecta mudanças na porcentagem de cada tipo da fibra e atrofia ou hipertrofia da fibra. Mas nesse momento, a análise morfométrica não é executada rotineiramente nas amostras submetidas para propósitos diagnósticos.

A histoquímica de cortes congelados é sempre uma ferramenta poderosa para a avaliação da doença muscular. Mas em muitas desordens é possível obter diagnóstico dos cortes de amostras musculares rotineiramente processados quando a seleção, a manipulação e o processamento apropriados da amostra são executados e os cortes são examinados por um patologista familiarizado com patologia muscular.

Microscopia Eletrônica

Embora muito do que era usado para ser determinado pela microscopia eletrônica tenha sido suplantado pelos procedimentos imuno-histoquímicos mais novos, a avaliação do músculo por microscopia eletrônica ainda é importante. As várias alterações estruturais, como anomalias de junções neuromusculares, mitocôndrias, desarranjo sarcomérico, dilatação sarcotubular, linha Z corrente e inclusões citoplasmáticas, podem ser mais bem visualizadas e, em alguns casos, somente visualizadas por esse método. Os métodos de amostragem e manipulação para minimizar a contração e outros artefatos, e permitir cortes transversais e longitudinais precisos, são imperativos.

Outros Métodos de Avaliação

Testes fisiológicos de miofibras intactas isoladas *in vitro* formam a base para o diagnóstico da hipertermia maligna (HM). As fibras curtas, como de amostras de músculos intercostais, são preferíveis. Enquanto mantidas em uma solução fisiológica, o conjunto de miofibras é exposto a vários agentes, como a cafeína e o halotano, para detectar sensibilidade contratural anormal. A análise bioquímica e por biologia molecular das amostras musculares pode avaliar níveis de enzimas do músculo e outras proteínas, e a análise genética pode ser executada para detectar defeitos de genes específicos. Esses últimos testes exigem as amostras frescas do músculo congeladas imediatamente em nitrogênio líquido e mantidas em –70 °C até a análise.

Portas de entrada

As portas de entrada estão resumidas no Quadro 15-2. Lesões no músculo podem ocorrer secundárias a traumas ou infecções. Músculos localizados superficialmente podem ser lesados por feridas penetrantes, incluindo aquelas criadas por injeções intramusculares (Fig. 15-12; ver também Fig. 15-9, *B*), que também podem permitir a entrada de agentes infecciosos. Os músculos localizados profundamente em geral são lesionados após uma fratura óssea. As lesões por esmagamento a partir de forças externas causam danos extensivos aos músculos e a tensão excessiva pode causar o rompimento muscular. Os músculos são dotados de uma rede vascular extensiva que pode permitir a entrada pelo sangue de patógenos, imunocomplexos, anticorpos e toxinas, além de células inflamatórias.

Quadro 15-2 Portas de Entrada para o Sistema Muscular

Direta

Feridas penetrantes

- Injeções intramusculares
- Fratura óssea causando trauma aos músculos adjacentes
- Pressão externa causando lesão por esmagamento

Hematógena

Patógenos do sangue, toxinas, autoanticorpos e imunocomplexos

- Linfócitos citotóxicos causando danos imunomediados
- Outras células inflamatórias

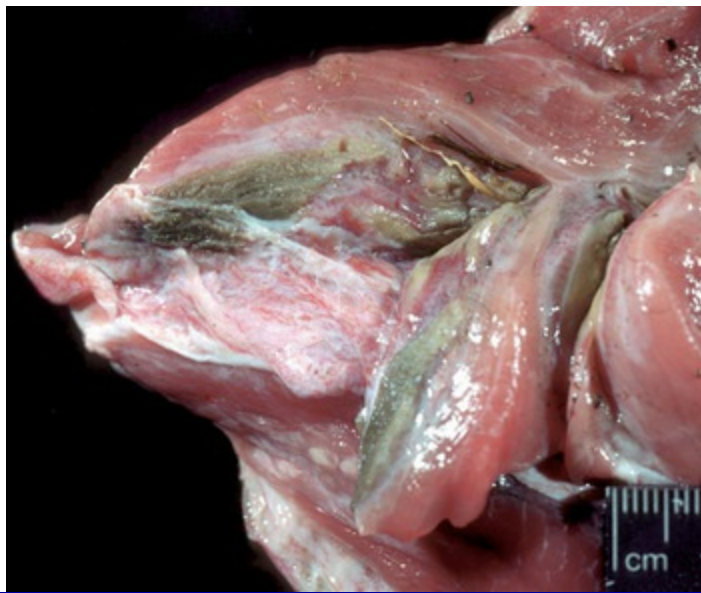



Fig. 15-12 Necrose e inflamação da miofibra, local de injeção, músculos, coxa lateral, vaca. Músculos necróticos foram corados de verde pelo material injetado, que se espalhou distalmente para baixo pelo plano fascial entre os dois músculos do local da injeção original *(canto superior direito)*.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Outras rotas pelas quais o músculo pode tornar-se disfuncional estão resumidas no Quadro 15-3. Algumas desordens musculares são determinadas geneticamente. A disfunção hereditária ou adquirida de neurônios motores ou nervos causa lesão muscular na forma de atrofia. As toxinas, ou um estado eletrolítico ou endócrino alterado, podem afetar músculos, e danos fisiológicos podem ser causados por exercícios exaustivos ou exacerbados.

Quadro 15-3 Outras Causas de Disfunção Muscular

Fisiológica

Tensão muscular excessiva, causando ruptura do músculo

Dano induzido pelo exercício às miofibras
Perda de inervação
Perda de suprimento sanguíneo
Anormalidades endócrinas e eletrolíticas

Genética

Erros inatos do metabolismo

Defeitos genéticos dos componentes estruturais da miofibra
Defeitos de desenvolvimento

Nutricional/tóxica

Deficiência de selênio e/ou vitamina E

Plantas ou produtos vegetais tóxicos
Aditivos alimentares (ionóforos)
Outras toxinas (p. ex., alguns venenos de serpentes)

Mecanismos de defesa

Os mecanismos de defesa estão resumidos no Quadro 15-4. A fáscia envoltória espessa (epimísio) de muitos músculos fornece alguma proteção aos ferimentos penetrantes e à extensão de infecções adjacentes. Essa fáscia pode, entretanto, contribuir igualmente para lesão sob as circunstâncias que levam ao aumento da pressão intramuscular, causando hipóxia (síndrome do compartimento). Os macrófagos teciduais não são normalmente encontrados no músculo normal, mas são recrutados rapidamente a partir dos monócitos circulantes na vasculatura. Os macrófagos podem cruzar até uma lâmina basal intacta e efetivamente remover os debris das porções danificadas das miofibras, permitindo a restauração rápida do miócito por meio da ativação das células-satélite. Os neutrófilos e outras células inflamatórias também são recrutados da corrente sanguínea em resposta à lesão ou à infecção. A extensa rede vascular do músculo inclui os caminhos circulatórios colaterais extensivos que deixam o músculo relativamente resistente a danos isquêmicos causados por trombose ou tromboembolismo. Apesar da densidade vascular elevada do músculo, metástase de neoplasmas no músculo é bem rara. Há alguma evidência sugerindo que o endotélio capilar do músculo esquelético seja inerentemente resistente à adesão e à invasão de células neoplásicas.

Quadro 15-4 Mecanismos de Defesa do Músculo Esquelético

Pele, subcutâneo e fáscia

Formam barreiras estruturais para proteger contra agressões externas

Vasculatura

Circulação colateral para proteger contra a isquemia

- Recrutamento de monócitos que se transformam em macrófagos teciduais
- Recrutamento de neutrófilos e outras células inflamatórias
- Endotélio capilar resistente à metástase do tumor

Respostas imunológicas

Respostas imunológicas inatas humorais e celulares

Outros

Concentrações de antioxidantes teciduais adequados

- Adaptação fisiológica (p. ex., hipertrofia, alteração do tipo de fibra)
- Capacidade de regeneração das miofibras

Respostas à lesão

Diz-se frequentemente que a escala da resposta do músculo à lesão é limitada, consistindo primeiramente em necrose e regeneração. De fato, o músculo é um tecido notavelmente adaptativo, com uma ampla gama de respostas às condições fisiológicas e patológicas. As miofibras podem adicionar ou suprimir sarcômeros para causar alongamento ou encurtamento do músculo inteiro. Além disso, para a necrose e a regeneração, as miofibras podem atrofiar e hipertrofiar, repartir-se, submeter-se a uma variedade de alterações citoarquiteturais e alterar completamente suas funções fisiológicas ao se submeterem à conversão de tipos de fibra. Descrever a resposta do músculo à lesão como estereotípica não faz justiça a essa plasticidade inerente. O que é verdade é que, mesmo assim, frequentemente não é possível determinar a causa da lesão do músculo baseando-se em lesões macroscópicas ou histológicas sozinhas. Os testes suplementares e as histórias clínicas com frequência são essenciais.

Necrose e regeneração

A necrose da miofibra pode acompanhar uma variedade de desordens. Em função de sua natureza multinucleada, as miofibras submetem-se frequentemente à necrose

segmentar, com o envolvimento de somente um ou diversos segmentos contíguos dentro da célula. A necrose global do comprimento inteiro da miofibra ocorre somente sob significativa coação, como pressão extrema ao músculo inteiro que cause lesão por esmagamento ou isquemia amplamente espalhada devido à pressão sobre (ou tromboembolismo em) uma grande artéria.

As porções necrosadas das miofibras têm diversas aparências histológicas diferentes. As mudanças mais precoces frequentemente são hipercontrações segmentares, tendo como resultado segmentos de diâmetro ligeiramente maiores com coloração ligeiramente mais escura ("grandes fibras escuras") que são mais bem observados em seções transversais (Fig. 15-13, *A*). Em cortes longitudinais, a "torção" (ou "enrolamento") das fibras afetadas é vista frequentemente. Mas mudanças similares ocorrem como uma mudança produzida por artefatos em amostras impropriamente manuseadas. O citoplasma de partes inteiramente necrosadas das fibras muitas vezes encontra-se homogeneamente eosinofílico e pálido (degeneração hialina), com perda de estriações citoplasmáticas normais e núcleos musculares adjacentes. O citoplasma afetado torna-se, então, floculado ou granulado como aquela porção da miofibra que começa a fragmentar (Fig. 15-13, *B*; Fig. 15-15, *B*).

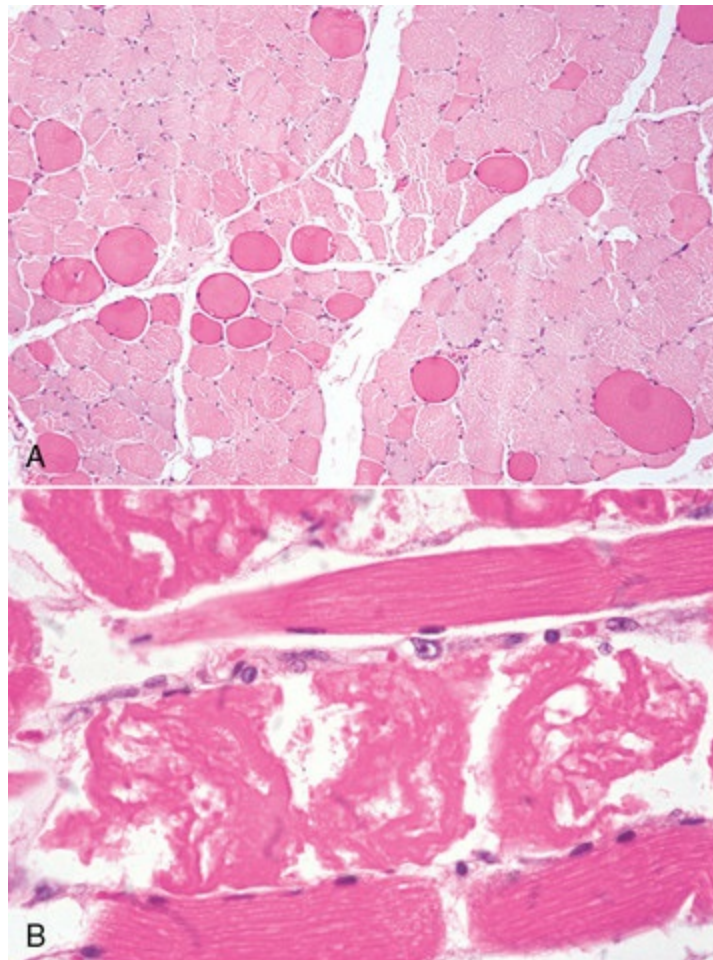



Fig. 15-13 Necrose da miofibra, músculo esquelético.

A, Hipercontração, corte transversal. Fibras grandes, profundamente coradas ("grandes fibras vermelho-escuras"), são segmentos hipercontraídos de uma miofibra, o estágio inicial da necrose. Observe o contorno arredondado destas miofibras comparadas com as linhas poligonais de miofibras normais. Fixação em formalina, coloração H&E. **B,** Necrose segmentar, toxicose da monensina, corte longitudinal, cavalo. Segmentos de miofibras que sofreram hipercontração *(centro da figura)*; o citoplasma remanescente está fragmentado. Fixação em formalina, coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

O cálcio intracelular aumentado é um deflagrador comum da necrose em todas as células e as miofibras contêm um nível elevado de íons cálcio armazenados no retículo sarcoplasmático. Portanto, as miofibras podem ser particularmente sensíveis à necrose induzida pelo cálcio ou como consequência de dano ao sarcolema, causando o influxo do cálcio extracelular ou a partir de dano ao retículo sarcoplasmático, liberando estoques intracelulares de cálcio. Não é de se admirar, então, que as miofibras necrosadas sejam com frequência propensas a produzir mineralização. As miofibras evidentemente mineralizadas aparecem como raias brancas gredosas ao exame macroscópico (Fig. 15-9, *A*) e como granulados basofílicos a materiais cristalinos dentro das miofibras no exame histológico. Grandes depósitos de minerais podem induzir uma resposta granulomatosa a um corpo estranho. Embora a presença ou a ausência de mineralização da miofibra tenha algumas vezes sido usada como ajuda diagnóstica, as circunstâncias sob as quais um segmento necrosado de miofibra se torna mineralizado são tão diversas que a mineralização da miofibra deve ser considerada uma resposta não específica, indicativa somente da necrose da miofibra. A mineralização da miofibra pode ser confirmada com colorações histoquímicas, como o vermelho de alizarina S e von Kossa. A coloração histoquímica para o cálcio em cortes congelados detecta também o aumento de cálcio intracitoplasmático nas miofibras danificadas que não são evidentemente necrosadas ou mineralizadas (Fig. 15-14, *A*).

Fig. 15-14 Necrose da miofibra, músculo esquelético, corte transversal.

A, Há um influxo maciço de cálcio *(corado em laranja)* em fibras necrosadas agudamente. Corte congelado corado por alizarina S vermelha. **B,** Macrófagos com citoplasma corado de vermelho-marrom invadindo as miofibras necróticas. Porções de fibras intactas estão na parte inferior esquerda. Corte congelado, coloração de esterase não específica.

*(**A** cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University. **B** cortesia de Dr. B.J. Cooper, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

Havendo ainda uma fonte de suprimento sanguíneo adequado, os macrófagos

derivados da transformação de monócitos do sangue infiltram-se rapidamente nas áreas de miofibra necrosada (Fig. 15-14, *B*). Os macrófagos podem atravessar a lâmina basal e rapidamente limpar os debris citoplasmáticos (Fig. 15-15, *A*). Outros leucócitos, incluindo neutrófilos, eosinófilos e linfócitos, podem, igualmente, ser recrutados aos locais de mionecrose extensiva, presumivelmente devido às várias citocinas liberadas pelo músculo danificado. A infiltração dos macrófagos e de outras células em áreas do músculo danificado para limpar as miofibras necrosadas não constitui, de maneira alguma, uma forma de miosite.

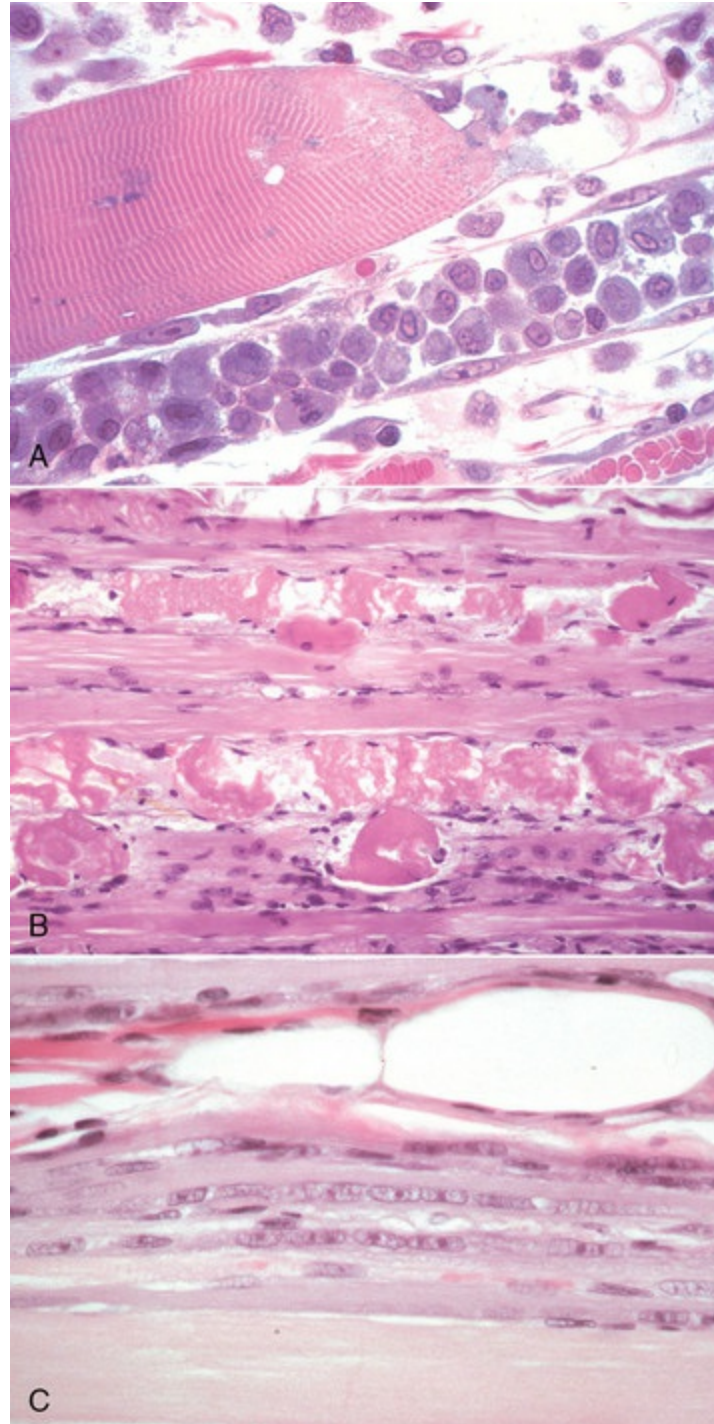



Fig. 15-15 Necrose segmentar e regeneração.

A, Necrose de coagulação segmentar monofásica, músculo esquelético, corte longitudinal de duas

miofibras. Um segmento da fibra superior *(direita)* e toda a parte visível da fibra inferior sofreram necrose, e os macrófagos invadiram através da lâmina basal intacta e limparam os debris citoplasmáticos. Células- satélite na superfície interna da lâmina basal da fibra inferior estão ativadas e uma *(lado inferior esquerdo)* está em mitose. Corte de 1 mm embebido em plástico, coloração H&E. **B,** Lesão polifásica, necrose segmentar de coagulação e regeneração das miofibras, músculo, corte longitudinal. Entre cada um dos focos de necrose de coagulação na miofibra mais baixa, há um segmento de citoplasma levemente basofílico de pequeno diâmetro sem estrias transversais, onde há uma cadeia interna de núcleos eucromáticos. Esse é um estágio tardio da regeneração. Fixação em formalina, coloração H&E. **C,** Lesão monofásica, regeneração em estágio tardio, músculo esquelético, corte longitudinal. O segmento de regeneração da miofibra consiste em miotubos, que têm pequenos diâmetros, com citoplasma ligeiramente basófilo e linhas internas de núcleos eucromáticos grandes. Fixação em formalina, coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. A. Kelly, University of Pennsylvania. **B** cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University. **C** cortesia de Dr. B.J. Cooper, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

Em razão de os mionúcleos serem incapazes de se dividirem, a regeneração do músculo conta com a ativação de células-satélite. As células-satélite do músculo são resistentes a muitos danos que resultam em necrose da miofibra e sua ativação é deflagrada pela necrose de segmentos adjacentes da miofibra. Portanto, como os macrófagos estão limpando os restos citoplasmáticos, as células-satélite tornam-se ativadas e começam a se dividir em preparação para a regeneração do segmento afetado da miofibra. Se a lâmina basal da miofibra ainda está intacta, isso deixará um espaço cilíndrico vazio conhecido como *tubo sarcolemal.* Esse nome é claramente um nome impróprio, datando dos dias em que o termo *sarcolema* era aplicado ao tubo formado pela lâmina basal que permanece após a necrose do segmento da miofibra. Claramente, o que é agora denominado sarcolema (plasmalema) de segmentos necrosados da fibra está perdido, mas esse é um nome impróprio que está firmemente arraigado. O conceito importante a recordar é que, se intacta, a lâmina basal forma um andaime cilíndrico para guiar mioblastos proliferantes e para manter os fibroblastos fora. As células-satélite podem ser vistas submetendo-se à mitose e nesse estágio são conhecidas como *mioblastos ativados* na superfície interna deste tubo (Fig. 15-15, *A*). Dentro de horas, os mioblastos proliferantes fundirão terminação com terminação para dar forma aos miotubos (Fig. 15-15, *B* e *C*), e, dentro de dias, o miotubo produz filamentos grossos e finos, e se submete à maturação para uma miofibra, restabelecendo a integridade da miofibra. Se a lâmina basal for rompida, os miotubos serão capazes de construir uma ponte sobre aberturas de 2 a 4 milímetros e as maiores são curadas pela fibrose (consulte discussão posterior sobre o assunto). O processo de regeneração da miofibra recapitula o desenvolvimento embriológico do músculo esquelético e é representado esquematicamente na Figura 15-16. Uma porcentagem das células-satélite em divisão não se funde com o miotubo em

formação, mas se tornam novas células-satélite capazes de nova regeneração.

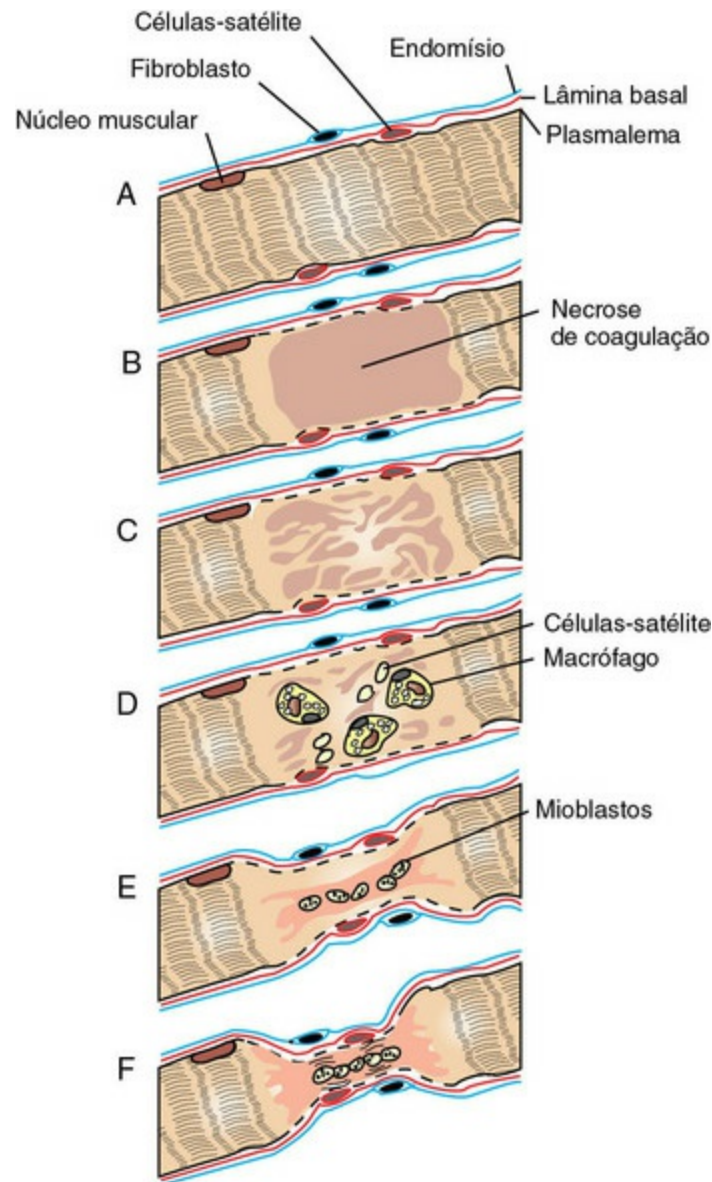



Fig. 15-16 Diagrama esquemático da necrose segmentar da miofibra e regeneração. **A,** Miofibra, corte longitudinal. **B,** Necrose segmentar de coagulação. **C,** O segmento necrótico da miofibra tornou-se flocular e destacado da porção adjacente viável da miofibra. As células-satélite estão se ampliando. **D,** O segmento necrótico da miofibra foi invadido por macrófagos e células-satélite estão migrando para o centro. A última se desenvolverá em mioblastos. O plasmalema do segmento necrosado desapareceu. **E,** Mioblastos formam um miotubo, que produz o sarcoplasma. Isto se estende para fora para encontrar extremidades viáveis da miofibra. A integridade da miofibra é mantida pelo tubo sarcolemal formado pela lâmina basal e pelo endomísio. **F,** Miofibra em regeneração. Há redução no diâmetro da miofibra com enfileiramento central dos núcleos. Há formação precoce de sarcômeros (estrias transversais), e o plasmalema está formado novamente. Tais fibras tingidas basofilicamente com H&E.

(Redesenhado com permissão de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Em resumo, o sucesso da regeneração do músculo depende (1) da presença de uma lâmina basal intacta e (2) da disponibilidade de células-satélite viáveis. As

etapas de regeneração bem-sucedida do músculo estão resumidas no Quadro 15-5.

Quadro 15-5 Estágios da Regeneração do Músculo sob Circunstâncias Ótimas

1. Os núcleos musculares desaparecem do segmento necrótico e o sarcoplasma fica hialinizado (eosinofílico, amorfo e homogêneo) por causa da perda da estrutura miofibrilar normal (Fig. 15-16, *B*). A porção necrótica pode se separar da miofibra adjacente viável (Fig. 15-13, *B*; Fig. 15-15, *A* e *B*; e Fig. 15-16, *C*).
2. Entre 24 e 48 horas, os monócitos emigram dos capilares, transformam-se em macrófagos e entram na parte necrosada da miofibra (Fig. 15-14, *B*; Fig. 15-15, *A;* e Fig. 15-16, *D*). Ao mesmo tempo, as células-satélite, localizadas entre a lâmina basal e o sarcolema, começam a aumentar (Fig. 15-15, *A*; e Fig. 15-16, *C* e *D*), tornam-se vesiculares com nucléolos proeminentes e depois sofrem mitose para se transformarem em mioblastos.
3. Os mioblastos migram da periferia para o centro do tubo sarcolemal misturados com macrófagos (Fig. 15-16, *D*).
4. Os macrófagos lisam e fagocitam os debris necróticos e formam um espaço livre no tubo sarcolemal; a forma e a integridade do tubo sarcolemal são mantidas pela lâmina basal (Fig. 15-15, *A*).
5. Os mioblastos se fundem para formar miotubos, que são células musculares finas e alongadas com uma fileira de núcleos centrais próximos. Os miotubos em desenvolvimento mandam processos citoplasmáticos em ambas as direções dentro do tubo sarcolemal (Fig. 15-16, *E*). Quando os processos entram em contato uns com os outros ou com uma porção viável da fibra original do músculo, eles se fundem. A fibra em regeneração é caracterizada por (1) basofilia como resultado de aumento do conteúdo de RNA; (2) núcleos internos, muitas vezes em linhas, que se diferenciaram em mionúcleos; (3) falta de estrias; e (4) um diâmetro menor do que o normal (Fig. 15-15, *B* e *C*; e Fig. 15-16, *F*).
6. A fibra cresce e se diferencia. Seu diâmetro aumenta, o sarcoplasma perde sua basofilia, e estrias longitudinais e transversais aparecem, indicando a formação de sarcômeros.
7. Na maioria das espécies, em alguns dias, os núcleos musculares de fibras em regeneração se movem para sua posição normal na periferia da fibra, logo abaixo do sarcolema.

Assim, as miofibras submetidas à necrose segmentar em que a lâmina basal é preservada, como em miopatias metabólicas, nutricionais e tóxicas, se regeneram com muito sucesso. Entretanto, quando grandes áreas de células-satélite são mortas (p. ex., pelo calor, por inflamação intensa ou por infarto), a situação é muito diferente. Nesse caso, um retorno ao normal não é possível e a cura ocorre principalmente por fibrose.

Se o dano ao músculo é suficiente para romper a lâmina basal da miofibra, mas não o bastante para danificar as células-satélite, as tentativas de regeneração serão ineficazes. Em virtude de a lâmina basal não estar intacta, não há nenhum tubo para guiar os mioblastos que proliferam de cada extremidade.

A proliferação de mioblastos sob estas circunstâncias resulta na formação das chamadas células gigantes musculares (Fig. 15-17). Assim, a presença de células gigantes no músculo indica que as condições para a regeneração não foram ótimas e que ocorrem após as lesões destrutivas, como aquelas causadas por trauma que secciona transversalmente as miofibras, infarto e infecção por bactérias intramusculares ou injeção de substâncias irritantes. As células gigantes musculares geralmente são acompanhadas de fibrose, que unirá as terminações das miofibras danificadas. Isso também ocorre no músculo danificado por carcinomas esclerosantes invasivos ou metastáticos. As citocinas liberadas a partir de fibras de músculo danificadas contribuem para as vias de sinalização que iniciam a infiltração macrofágica e a regeneração, mas elas também contribuem para a ativação fibroblástica intersticial. O colágeno é inelástico e, assim, grandes áreas de fibrose inevitavelmente reduzem a habilidade do músculo de contração e estiramento. A fibrose dentro dos músculos locomotores frequentemente resulta em alteração óbvia do andar.

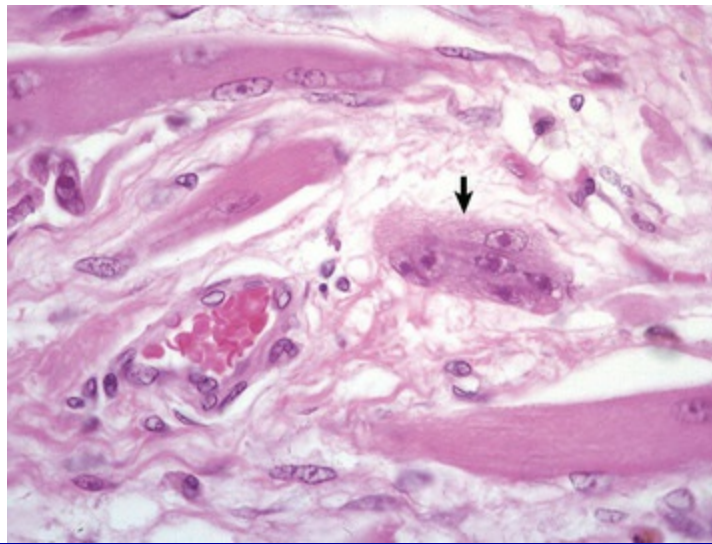



Fig. 15-17 Regeneração ineficaz.

Células gigantes musculares grandes, bizarras e multinucleadas *(seta)* são indicativas de regeneração em uma área em que a lâmina basal da miofibra foi danificada. Devido à parede do "miotubo" da lâmina basal não estar intacta, a regeneração do sarcoplasma exuda através do defeito e no corte transversal isso aparece como uma "célula muscular gigante". Fixação em formalina, coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Em decorrência de a necrose segmentar e a regeneração serem um resultado tão comum de uma grande variedade de danos (p. ex., esforço excessivo, deficiência de selênio e lesão tóxica), um diagnóstico histológico de necrose segmentar geralmente é inútil para determinar a causa da doença. A classificação patológica das lesões de

acordo com a distribuição (*i.e.*, focal, multifocal, localmente extensiva e difusa) e a duração (*i.e.*, aguda, subaguda, crônica) prova ser extremamente útil para determinar as possíveis causas da necrose segmentar do músculo. A classificação patológica de miopatias degenerativas tem sido realçada pelo Dr. Byron Kakulas, que introduziu os termos *necrose monofásica* e *necrose polifásica*. As lesões monofásicas têm a mesma duração, indicativas de um único dano. As lesões polifásicas indicam um processo degenerativo em curso. Assim, uma lesão monofásica focal poderia ser o resultado de um único incidente traumático, tal como uma injeção intramuscular (Fig. 15-9, *B*). Uma lesão monofásica multifocal poderia representar um único episódio de exercício extenuante (miopatia por esforço) ou de uma toxina sendo ingerida em uma ocasião (p. ex., um cavalo ingerindo uma dose de monensina; Figs. 15-13, *B*, e 15-34, *B*). Entretanto, se o dano é repetido ou contínuo, como ocorre na distrofia muscular (Fig. 15-45), na deficiência do selênio ou na alimentação contínua de uma toxina, então lesões novas (necrose segmentar) irão formar-se ao mesmo tempo em que a regeneração estiver ocorrendo; em outras palavras, será uma doença multifocal e polifásica (Fig. 15-15, *B*). Usando essa aproximação, às vezes é possível excluir um diagnóstico (p. ex., distrofia muscular e miopatia por deficiência de selênio são tipicamente polifásicas), mas essa não é uma regra invariável. Por exemplo, nos rebanhos animais com concentrações de selênio limítrofes, um estresse súbito pode causar necrose monofásica.

O termo *rabdomiólise* geralmente é encontrado, particularmente na área clínica, e especialmente em associação a lesões musculares induzidas pelo exercício (rabdomiólise por esforço) em humanos, cavalos e cães. Tecnicamente, *rabdomiólise* significa simplesmente a necrose (lise) do músculo estriado. Esse termo foi cunhado há alguns anos para substituir o termo *mioglobinúria* como uma descrição para a entidade clínica de lesão muscular significativa associada à liberação da mioglobina causando descoloração vermelho-escura da urina. Assim, a rabdomiólise indica geralmente a presença de uma miopatia degenerativa significativa com um grande grau de necrose da miofibra (Fig. 15-36). Nos cavalos, o termo *rabdomiólise por esforço* tem-se tornado fortemente arraigado como uma entidade clínica em que a lesão muscular induzida por exercício é o sinal de apresentação. O termo *rabdomiólise por esforço recorrente* é empregado frequentemente nos casos em que repetidos ataques de lesões musculares induzidas por exercício foram documentados.

Alteração no tamanho da miofibra

O diâmetro normal da miofibra irá variar dependendo do tipo de fibra, do músculo examinado, da espécie e da idade do animal. Em algumas espécies (p. ex., cavalo,

gato, e humanos), há três populações distintas com base no diâmetro: fibras do tipo 1 são as menores, fibras do tipo 2B são as maiores e as fibras do tipo 2A são de tamanhos intermediários. Tamanhos diferentes em diâmetros são em parte um reflexo das necessidades oxidativas das fibras; o oxigênio se difunde mais prontamente no interior de fibras de pequeno diâmetro. No cão, todos os tipos de fibra são oxidativos e o diâmetro por tipo de fibra é muito mais uniforme. Um histograma gerado a partir de análises morfométricas de diâmetros da fibra revelará as características dos músculos individuais em várias espécies. Não surpreendentemente, esse tipo de informação detalhada está mais prontamente disponível para pacientes humanos do que para animais. Entretanto, mesmo sem análises morfométricas, um patologista experiente no exame do músculo geralmente pode determinar se há distribuição normal do tamanho da fibra (com base no diâmetro da fibra no corte transversal), ou se há aumento na variação do tamanho da fibra. O achado de aumento na variação do tamanho da fibra sugere que algo esteja errado, mas por si só não oferece nenhuma indicação da causa. O aumento na variação do tamanho da fibra pode ser resultado da atrofia da fibra, da hipertrofia da fibra, ou de ambos, e é considerado parte do espectro das mudanças incluídas no termo *mudança miopática crônica* (Quadro 15-6).

Quadro 15-6 Achados Associados às Alterações Miopáticas Crônicas

Variação excessiva no tamanho da fibra (diâmetro)

- Núcleos internos
- Partição da fibra
- Outras mudanças da citoarquitetura
- Fibrose
- Infiltração gordurosa

Atrofia

O termo *atrofia* é usado para significar tanto a redução no volume do músculo como um todo quanto no diâmetro de uma miofibra. Nas fases iniciais da atrofia, pode ser difícil ou impossível detectar a perda de massa muscular pela observação macroscópica e a avaliação morfométrica dos diâmetros das miofibras pode ser necessária. Diversos processos fisiológicos celulares podem ser ativados para conduzir à atrofia do músculo. Esses incluem a indução da ação lisossômica para conduzir a autofagia de componentes citoplasmáticos, a apoptose (morte celular programada) e a ativação citoplasmática da maquinaria citoplasmática ubiquitina-proteossomal. A ativação lisossômica é proeminente na atrofia por desnervação e é a base para a

reação positiva de fibras desnervadas nas preparações de esterase não específicas e fosfatase alcalina. As causas da atrofia da fibra muscular incluem processos fisiológicos e metabólicos, e desnervação. Na maioria dos casos, a atrofia do músculo é reversível quando a causa é corrigida. O tipo de fibra que se submete à atrofia varia dependendo da causa; por isso, a tipagem de fibra com frequência é exigida para um diagnóstico definitivo. Curiosamente, as fibras do tipo 2 são as mais prováveis de atrofiar sob uma variedade de circunstâncias (Quadro 15-7). Moléculas de sinalização envolvidas na atrofia muscular incluem o fator de necrose tumoral α (TNF-α), a interleucina-1 (IL-1) e a IL-6.

Quadro 15-7 Tipos de Fibras Afetadas em Diferentes Tipos de Atrofia Muscular

1. Desnervação: fibras tipo 1 e tipo 2; a reinervação leva a padrões alterados de fibras (agrupamento por tipo de fibra)
2. Desuso: fibras predominantemente tipo 2; pode variar dependendo da espécie e causa
3. Doenças endócrinas: fibras predominantemente tipo 2 associadas a hipotireoidismo e hipercortisolismo
4. Desnutrição, caquexia e senilidade: fibras predominantemente tipo 2
5. Miopatia congênita: muitas vezes predominantemente fibras tipo 1

Atrofia Muscular Fisiológica

Uma diminuição no diâmetro da miofibra e, consequentemente, na massa total do músculo é uma resposta fisiológica à falta de uso (atrofia por desuso), caquexia e envelhecimento. As fibras do tipo 2 são afetadas preferencialmente (consulte a Figura Web 15-4 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A atrofia por desuso ocorre de modo relativamente lento e somente nos músculos que não se submetem à contração normal, tal como aquela causada pela claudicação significativa, ou nos músculos de um membro que estejam imobilizados com tala ou estejam engessados. O grau de atrofia por desuso será variável, mas essa em geral não é tão grave quanto a atrofia da caquexia ou da desnervação (consulte discussão adiante sobre o tema). A atrofia por desuso com frequência é assimétrica. A atrofia do músculo causada por caquexia pode ser profunda, especialmente nos casos da caquexia do câncer em que níveis circulantes aumentados de TNF alteram o metabolismo do músculo, favorecendo os processos catabólicos mais do que os processos anabólicos. A caquexia também se desenvolve de modo relativamente lento e causa atrofia muscular simétrica. A atrofia muscular causada pelo envelhecimento pode ser considerada uma forma mais leve de caquexia. A inanição, a má nutrição e

as doenças renais e cardíacas crônicas podem, igualmente, conduzir à caquexia.

Atrofia Causada por Doença Endócrina

A atrofia preferencial das fibras do tipo 2 que causa atrofia muscular simétrica também ocorre em razão de várias desordens endócrinas. As mais comuns são hipercortisolismo e hipotiroidismo nos cães. Cavalos velhos com disfunção pituitária ou tumores (levando à síndrome de Cushing equina) frequentemente desenvolvem atrofia das fibras musculares do tipo 2. As miofibras contêm alta concentração de receptores de superfície para diversos hormônios, e a atrofia causada por doenças endócrinas reflete a inter-relação íntima entre o sistema endócrino e o sistema muscular.

Atrofia por Desnervação

A atrofia por desnervação, igualmente conhecida pelo nome impróprio *atrofia neurogênica,* não é incomum em medicina veterinária. A manutenção do diâmetro normal da miofibra depende de fatores tróficos gerados por um nervo associado intacto. A perda da entrada neural resulta na rápida atrofia do músculo, e mais da metade da massa muscular de um músculo completamente desnervado pode ser perdida em algumas semanas. Esse efeito trófico não depende da atividade contrátil porque a atrofia por desnervação não é um aspecto das desordens da junção neuromuscular como a *miastenia gravis* e o botulismo. Nessas desordens, há uma falha da transmissão neuromuscular, mas o nervo para o músculo está intacto; consequentemente, o músculo ainda está tecnicamente inervado. As neuropatias ou as neuronopatias generalizadas, como a doença do neurônio motor equina, resultam em atrofia muscular disseminada e simétrica. Mais comumente, entretanto, somente dano seletivo do nervo está presente, resultando em atrofia muscular assimétrica. Um exemplo é a hemiplegia laringiana equina (cavalo roncador) secundária ao dano do nervo laríngeo recorrente esquerdo (Fig. 15-18). Deve ser apontado ainda que as desordens puramente desmielinizantes dos nervos periféricos podem causar profunda disfunção neuromuscular, mas os axônios ainda estão intactos. As miofibras associadas não estão tecnicamente desnervadas e, consequentemente, não se submetem à atrofia por desnervação.

Fig. 15-18 Atrofia muscular por desnervação, músculo dorsal cricoaritenoide esquerdo, laringe, superfície dorsal, cavalo.

Observe a atrofia unilateral *(lado esquerdo)* e a descoloração cinza-pálida a branca do músculo. Esse cavalo tinha uma neuropatia periférica que levou à hemiplegia laríngea.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine de Illinois.)

Após a desnervação, as fibras tornam-se progressivamente menores em diâmetro conforme as miofibrilas periféricas se desintegram. Se uma fibra atrófica é cercada por fibras normais, estará pressionada em uma forma angular, chamada fibra atrofiada angular. As fibras atrofiadas angulares da atrofia por desnervação ocorrem mais frequentemente isoladas ou em grupos contíguos pequenos (atrofia de grupo pequeno) (Fig. 15-19, *A*). Nas circunstâncias desnervantes mais graves, em que muitas fibras dentro dos fascículos musculares estão sofrendo atrofia por desnervação, não há nenhuma fibra normal para causar compressão e angularidade, e as fibras afetadas ocorrem como grupos maiores de fibras arredondadas de pequeno diâmetro (atrofia de grupo grande; Fig. 15-19, *B*). Embora as miofibrilas desapareçam rapidamente, os núcleos das células musculares não o fazem na mesma frequência e, consequentemente, a atrofia por desnervação geralmente está associada a uma concentração de mionúcleos notavelmente aumentada. A quebra do glicogênio na miofibra é uma mudança precoce na atrofia por desnervação e, consequentemente as fibras desnervadas coram fracamente ou não coram de maneira nenhuma com a reação do PAS.

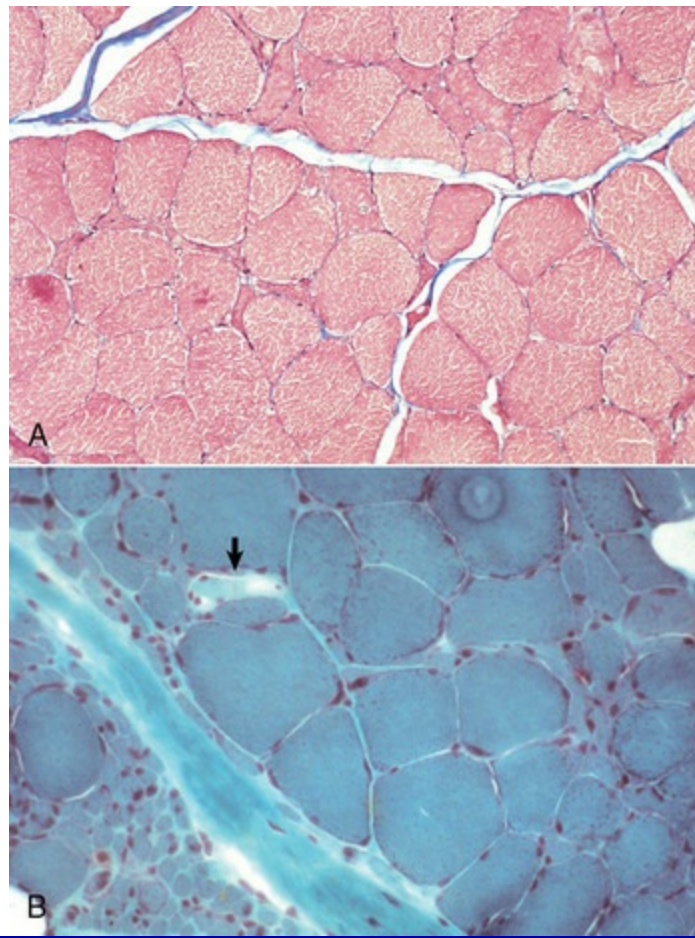



Fig. 15-19 Atrofia por desnervação, cortes transversais.

Ambos os cortes são de cavalos com doença do neurônio motor equina. **A,** Em desnervações relativamente leves, fibras significativamente atrofiadas e angulares formam pequenos conjuntos contíguos indicativos de atrofia de grupo pequeno. Fixação em formalina, coloração tricrômico de Masson. **B,** Na desnervação grave, fascículos inteiros de fibras são submetidos à atrofia arredondada característica da atrofia de grupo grande *(esquerda inferior)*. A atrofia de grupo pequeno e a hipertrofia da fibra misturada estão igualmente presentes. Uma única fibra corada pálida *(seta)* está sofrendo necrose aguda. Há também uma leve fibrose de endomísio e perimísio, e infiltração leve de gordura *(vacúolos vazios no canto superior direito e inferior esquerdo)*. Corte congelado, coloração tricrômico de Gomori modificado.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Um diagnóstico histológico de atrofia por desnervação pode ser suspeitado com base nas características dos músculos rotineiramente processados, mas é documentado com mais confiança com a histoquímica ou imuno-histoquímica para detectar tipos de fibra. A perda de uma fibra nervosa para um músculo resulta em atrofia de todas as miofibras inervadas por esse nervo. Por causa da mistura das unidades motoras formando um padrão mosaico dos tipos de fibra, as miofibras que sofrem atrofia por desnervação estão espalhadas em um corte de músculo. Uma vez que o neurônio motor determina o tipo histoquímico da miofibra e como as doenças desnervantes envolvem normalmente tanto neurônios ou nervos do tipo 1 e do tipo 2, a atrofia das miofibras do tipo 1 e do tipo 2 nos fascículos musculares é a marca

característica de atrofia por desnervação (Fig. 15-20, *A*).

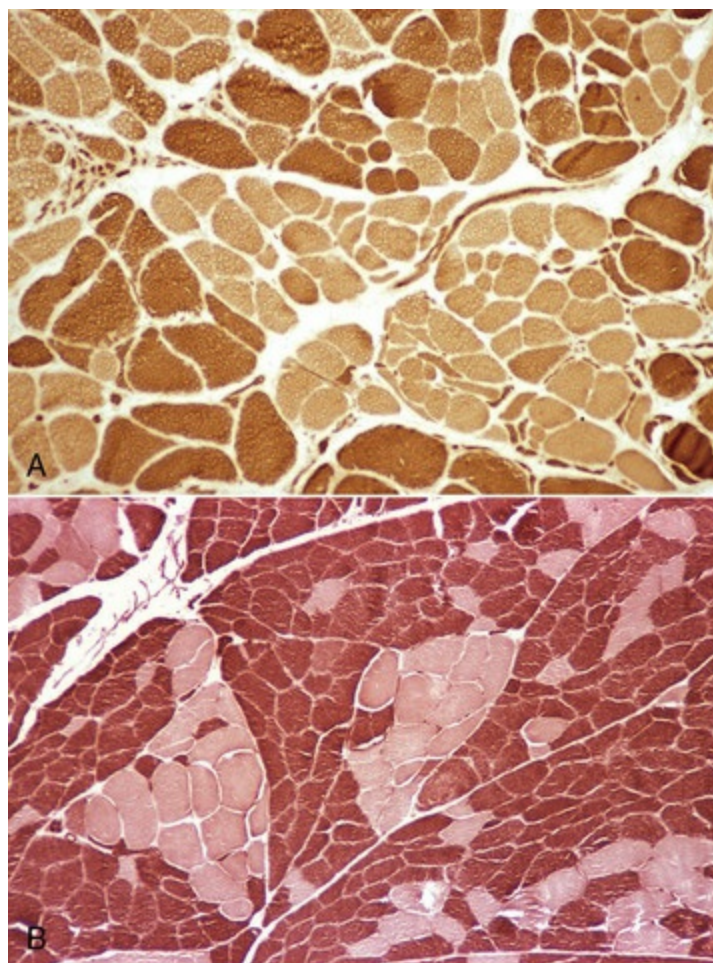



Fig. 15-20 Atrofia por desnervação e reinervação, músculo esquelético, cortes transversais. **A,** Tipificação das fibras revela atrofia angular de ambas as fibras do tipo 1 *(claras)* e do tipo 2 *(escuras),* características de atrofia por desnervação. Neste caso, há também a perda do padrão de mosaico de tipos de fibras normais, com grupos de fibras tipo 1 e tipo 2 indicando a reinervação. Este corte é de um cavalo com hemiplegia laringeana. Corte congelado, ATPase pH 10. **B,** Agrupamento por tipo de fibra em um cão indicativo de desnervação e reinervação secundária à terapia de corticosteroide. Há perda do padrão normal de mosaico dos tipos de fibra, com agrupamentos de fibras do tipo 1 *(claras)* e do tipo 2 *(escuras)*. A falta de fibras atrofiadas angulares indica que a desnervação ativa não está ocorrendo neste momento. Corte congelado, ATPase pH 9,8.

*(**A** cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Na atrofia por desnervação, o exame histológico dos nervos intramusculares é necessário porque ele pode revelar degeneração ou perda axonal de fibras mielinizadas. A coloração com tricrômico de Masson pode ser útil aqui porque diferenciará a mielina (vermelha) do colágeno (azul). Se o dano ao nervo não incapacitar o animal e o músculo ainda puder ser usado (p. ex., na locomoção), as miofibras inervadas restantes frequentemente sofrem notável hipertrofia por causa da carga de trabalho aumentada. Com frequência, as fibras hipertrofiadas na

desnervação crônica são do tipo 1. Mesmo sem tipagem da fibra, um padrão de atrofia severa de grupo pequeno ou grande (Fig. 15-19, *A*), especialmente se associada a notável hipertrofia de fibra (Fig. 15-19, *B*), é fortemente sugestivo de atrofia por desnervação. Um achado de dano ao nervo periférico associado será definitivo.

Sob muitas circunstâncias, as fibras do músculo desnervado podem ser reinervadas por brotamento subterminal de axônios a partir de nervos normais adjacentes. A reinervação resulta em retorno para o diâmetro normal da miofibra, mas a reinervação muitas vezes ocorrerá a partir de brotos de um diferente tipo de nervo. Devido ao tipo de fibra muscular ser uma função do neurônio motor, a miofibra novamente inervada toma o tipo de fibra determinado por aquele neurônio. Esse processo resulta em perda do arranjo normal das miofibras dos tipos 1 e 2, e na formação de grupos do mesmo tipo de fibra adjacente uma à outra, chamada *agrupamento por tipo de fibra* (Fig. 15-20). Assim, o agrupamento por tipo de fibra é a marca característica da desnervação seguida pela reinervação. O que parece ser um agrupamento por tipo de fibra pode igualmente ocorrer em virtude da conversão por tipo de fibra (mais frequentemente para fibras do tipo 1) em condições miopáticas crônicas. A avaliação cuidadosa da estrutura e função dos nervos periféricos ajuda a distinguir mudanças miopáticas e neuropáticas. Se as fibras previamente reinervadas são desnervadas outra vez, o padrão inclui grandes grupos de fibras atrofiadas de um único tipo de fibra, um processo conhecido como *atrofia de grupo de tipo específico*. A atrofia de grupo de tipo específico é menos comum em animais do que em seres humanos. O agrupamento por tipo de fibra e a atrofia de grupo de tipo específico somente podem ser detectados por métodos que distinguem tipos de fibra. As mudanças que ocorrem em consequência da desnervação e da reinervação são ilustradas na Figura 15-21.

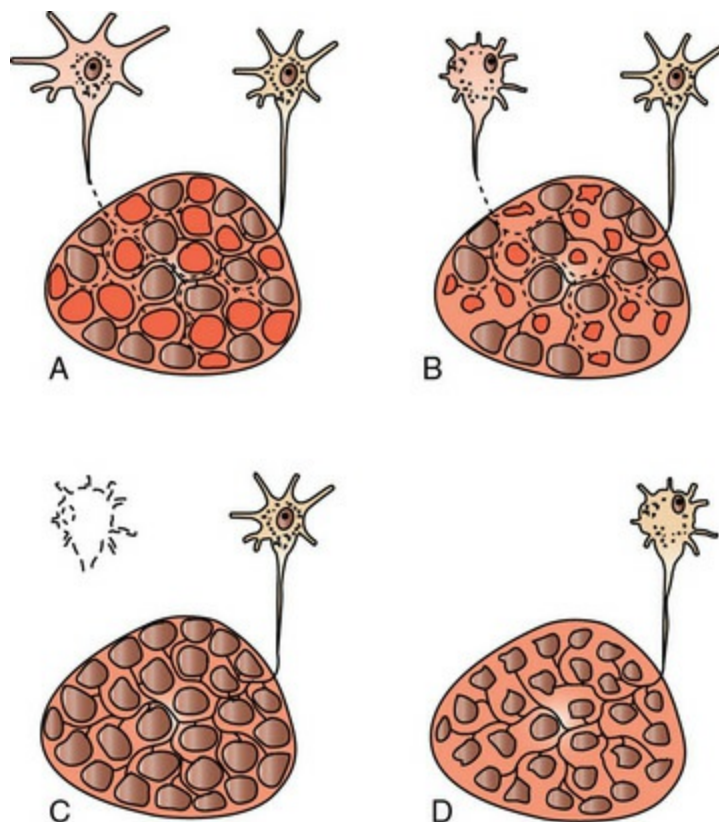



Fig. 15-21 Diagrama esquemático das unidades motoras que sofrem desnervação e reinervação. **A,** Ramos axonais terminais inervam miofibras múltiplas; o tipo de miofibra é determinado pela atividade elétrica do tipo de neurônio que inerva a miofibra. Normalmente, os axônios terminais das unidades motoras estão misturados, resultando que os tipos de miofibras coradas diferencialmente formam um padrão de mosaico. **B,** Se um neurônio (ou axônio) é danificado, o axônio sofrerá uma degeneração walleriana e as miofibras naquela unidade motora irão sofrer atrofia por desnervação. A atrofia de grupo pequeno é ilustrada aqui. **C,** Brotos axonais de um neurônio saudável podem reinervar as fibras afetadas e causar a restauração do seu diâmetro normal. As miofibras irão assumir o tipo de fibra da nova unidade motora, que muitas vezes causa a conversão do tipo de fibra, levando ao agrupamento por tipo de fibra. **D,** Se o dano neuronal (ou axonal) é progressivo, a atrofia por desnervação de grandes grupos de fibras de um único tipo pode ocorrer, ocorrência conhecida como atrofia de grupo de tipo específico. Esse tipo de atrofia é menos comum em animais do que em humanos.

(Redesenhado com permissão de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Atrofia Causada por Miopatia Congênita

A miopatia congênita em crianças muitas vezes está associada à atrofia de fibra do tipo 1 seletiva. Este achado é menos comum em miopatias congênitas identificadas até agora em animais. A atrofia seletiva do tipo 1 é, entretanto, uma característica de miopatia nemalina felina, um modelo animal da miopatia nemalina congênita em crianças.

Hipertrofia

As miofibras aumentam em diâmetro pela adição de miofilamentos. A hipertrofia

fisiológica é o processo normal de ampliação da miofibra que ocorre com o condicionamento ao exercício. A hipertrofia compensatória ocorre por causa de circunstâncias patológicas que (1) diminuem o número de miofibras funcionais e, portanto, aumentam a carga nas fibras remanescentes, ou (2) interferem no metabolismo celular normal ou outros processos fisiológicos. A hipertrofia compensatória da miofibra é considerada, consequentemente, uma resposta relativamente não específica a uma variedade de danos. As fibras que se submetem à hipertrofia compensatória podem aumentar mais de 100 μm em diâmetro (o normal é inferior a aproximadamente 60 a 70 μm). A hipertrofia da fibra frequentemente acompanha a atrofia da fibra, o que contribui para aumentar a variação no tamanho da fibra em várias condições miopáticas e neuropáticas.

A hipertrofia compensatória pode ocorrer em função da diminuição no número de miofibras funcionais. Assim, em um músculo parcialmente desnervado, as fibras inervadas remanescentes hipertrofiam (Fig. 15-19, *B*), presumivelmente como resultado de aumento de carga de trabalho. Fibras hipertrofiadas patologicamente têm menos difusão de oxigênio dos capilares intersticiais às porções internas das miofibras por causa do aumento na distância do capilar às porções internas das miofibras, o que pode levar ao dano da miofibra. A sobrecarga mecânica das fibras de músculo hipertrofiado é igualmente possível. Por exemplo, a sobrecarga de fibras hipertrofiadas pode conduzir à necrose segmentar das fibras hipertrofiadas (Fig. 15-19, *B*); ou as fibras podem submeter-se à partição longitudinal da fibra para gerar uma ou várias "fibras" de diâmetro menor, todas dentro da mesma lâmina basal (Fig. 15-22). Cortes seriados de áreas de partição da fibra geralmente revelam que as separações não se estendem por todo o comprimento da miofibra. A partição da fibra, *splitting*, é considerada uma forma de alteração citoarquitetural (consulte a discussão adiante sobre o assunto). O fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) é um sinal molecular importante envolvido na hipertrofia do músculo esquelético. A inativação genética do gene regulador miostatina resulta na hipertrofia muscular causada pelo aumento no número de miofibras.

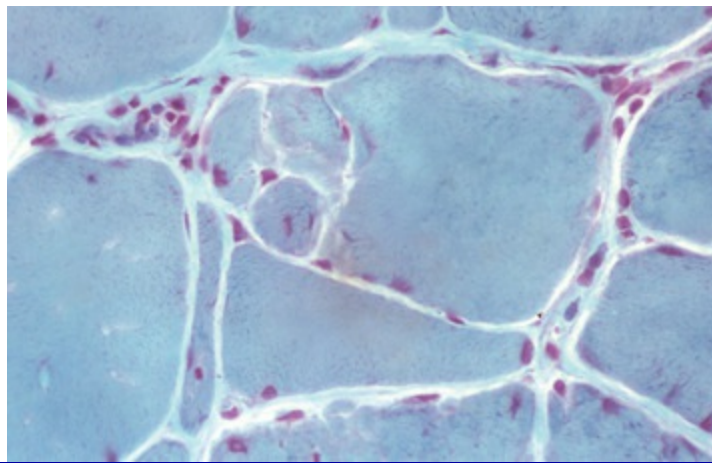



Fig. 15-22 Divisão do tipo de fibra de miofibras hipertrofiadas, miopatia nemalina, músculo esquelético, corte transversal, gato.

Invaginação sarcolemal na miofibra resulta em várias partições com a formação de quatro miofibras; no entanto, todas as miofibras são contidas por uma lâmina basal. Corte congelado, coloração de tricrômico de Gomori modificado.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Alterações citoarquiteturais

Além da partição da fibra, uma variedade de outras mudanças na citoarquitetura pode ocorrer dentro das miofibras. Algumas são degenerativas, o resultado de um acometimento que danifica a miofibra mas que não culmina em sua necrose. Outras refletem as alterações ultraestruturais subjacentes que em natureza podem ser tanto patológicas quanto compensatórias. O significado funcional de muitas das alterações da citoarquitetura das miofibras não é conhecido.

Alteração Vacuolar

A alteração vacuolar é uma alteração citoplasmática comum. Em cortes embebidos em parafina e fixados em formalina ou em qualquer amostra sujeita a manuseio deficiente, a alteração vacuolar verdadeira pode ser muito difícil de distinguir de artefatos. Os vacúolos podem ser uma manifestação precoce dos processos que conduzem à necrose; podem refletir dilatação sarcotubular subjacente, como ocorre em muitas condições miotônicas (ver discussão posterior sobre o assunto); podem ser causados por acúmulo anormal de carboidrato ou lipídio, ou refletir anomalias miofibrilares subjacentes. Estudos adicionais muitas vezes são necessários para determinar a natureza dos vacúolos. Quando grave, como em doenças de acúmulo do glicogênio, o termo *miopatia vacuolar* é empregado com frequência.

Núcleos Internos

Os mionúcleos de miofibras maduras nos animais domésticos normalmente são

encontrados perifericamente logo abaixo do sarcolema. Os núcleos localizados a um diâmetro nuclear ou mais do sarcolema são chamados de *núcleos internos*. (NOTA: o termo *núcleos centrais* utilizado anteriormente é considerado incorreto porque poucos núcleos localizados anormalmente estão localizados exatamente no centro.) Os núcleos internos são raros nos músculos normais de mamíferos, mas uma pequena porcentagem pode ser normalmente encontrada em espécies de aves e répteis. Fileiras de núcleos internos em miofibras de pequeno diâmetro ligeiramente basofílicos são características do estágio miotubular da regeneração (Fig. 15-15, *B* e *C*). Na maioria das espécies, os mionúcleos retornam para a localização periférica normal no início da regeneração, dias após a formação do miotubo. Os roedores são a exceção. Nos roedores, os núcleos internos são mantidos após a regeneração que, nessas espécies, fornece um marcador prático para a identificação de fibras que sofreram necrose e regeneração. Em outras espécies mamíferas, a presença de núcleos internos em fibras normais ou hipertrofiadas é um achado não específico indicativo de alteração miopática crônica (Fig. 15-23; Quadro 15-6). Nas fibras hipertrofiadas, a migração dos mionúcleos para a porção interna da miofibra pode preceder a invaginação do sarcolema que cria a partição longitudinal da fibra.

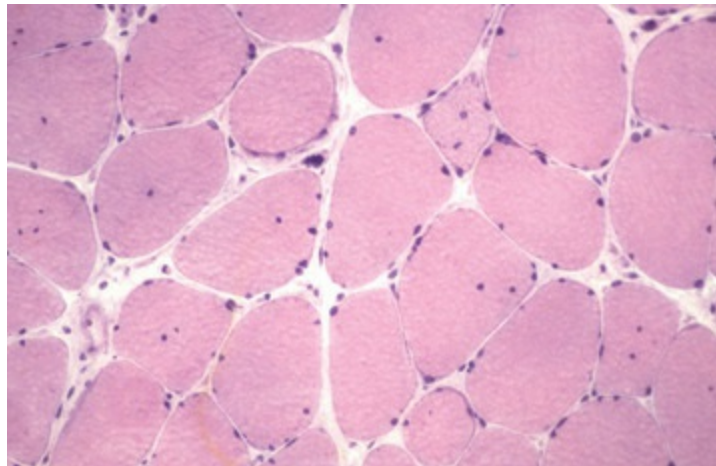



Fig. 15-23 Alteração miopática crônica, músculo tríceps medial, cavalo.

A variação no diâmetro da miofibra e a presença de um ou mais núcleos internos na maioria das miofibras são indicadores de uma alteração miopática crônica. Corte congelado, coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Fibras Espiraladas e Circulares

Os rearranjos citoarquiteturais resultando em fibras espiraladas e circulares são mais bem examinados em cortes transversais. Fibras espiraladas contêm espirais de citoplasma com núcleos localizados internamente. As fibras espiraladas podem ser vistas nas áreas de desnervação crônica e igualmente em áreas em que a necrose da miofibra com regeneração incompleta tenha ocorrido. As fibras circulares

(igualmente conhecidas como *ringbinden*) contêm uma borda periférica de sarcômeros orientados perpendicularmente à sua orientação normal, resultando em estriações radiais periféricas. As fibras circulares são visíveis com várias colorações em ambos os cortes congelados e rotineiramente processados. Tanto em cortes congelados quanto em cortes de rotina, elas são mais bem visualizadas em cortes corados com PAS (Fig. 15-24, *A*) ou hematoxilina férrica. Em humanos, as fibras circulares são comuns em uma forma específica de distrofia muscular hereditária conhecida como *distrofia miotônica,* mas são igualmente vistas em outras condições miopáticas e neuropáticas, e, por isso, não são específicas para a distrofia miotônica. Similarmente, não há nenhuma desordem animal em que as fibras circulares sejam específicas, e essas fibras podem ser observadas em uma variedade de condições miopáticas e neuropáticas como distrofia muscular congênita em ovinos. A presença de fibras circulares somente pode ser considerada uma alteração miopática crônica. Por exemplo, inúmeras fibras circulares foram encontradas no músculo de um membro de suporte de peso contralateral de um cavalo com claudicação da pata dianteira sem sustentação do peso por muito tempo.

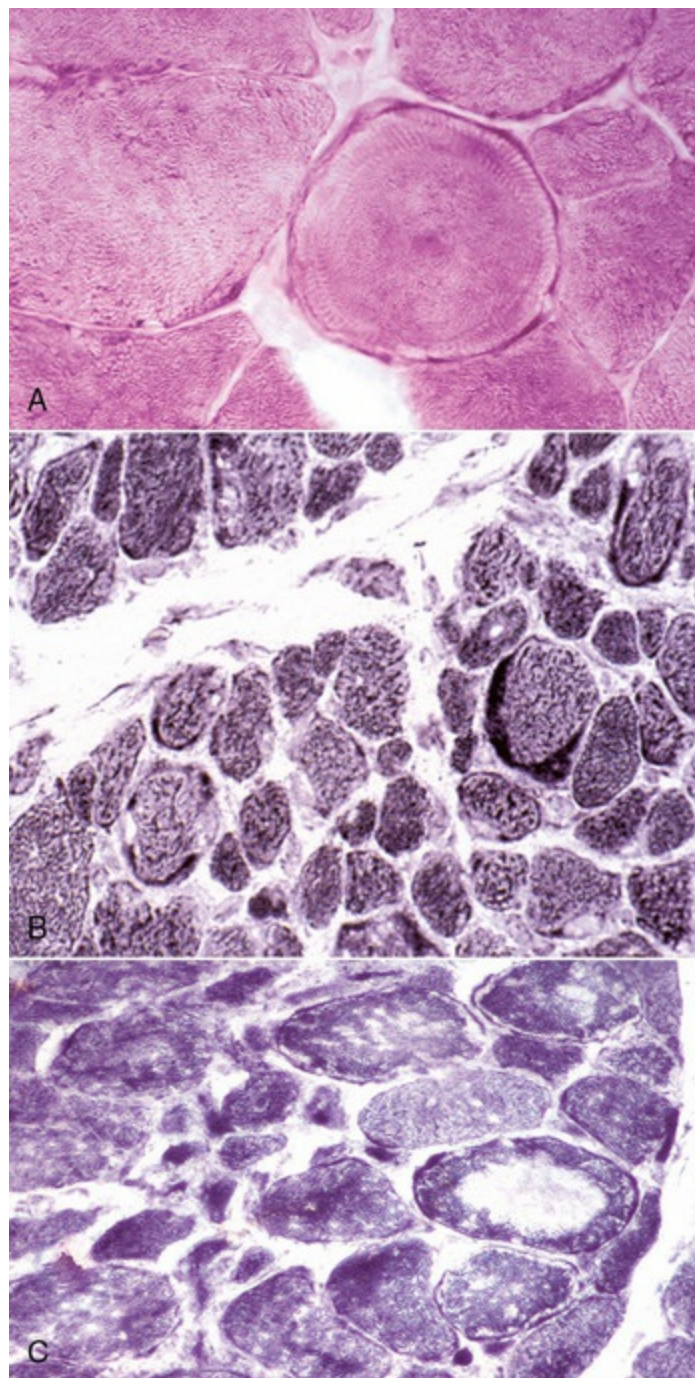



Fig. 15-24 Alterações citoarquiteturais, músculo esquelético, cortes transversais. **A,** Fibra circular, músculo extensor radial do carpo, cavalo. Uma fibra circular é caracterizada por uma borda periférica de sarcômeros arranjados circunferencialmente ao redor da miofibra e com seu comprimento em ângulo reto com o longo eixo da miofibra. Corte congelado, coloração pela reação do PAS. **B,** Distribuição irregular mitocondrial com agregados periféricos de mitocôndrias, miopatia centronuclear do Labrador, músculo temporal, cão. Corte congelado, reação da NADH. **C,** Irregularidade da distribuição mitocondrial e fibras em saca-bocados, polineuropatia, cão. As fibras que contêm zonas pálidas são características das fibras em saca-bocados. Corte congelado, reação da NADH.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Outras Alterações Citoarquiteturais

Muitas outras mudanças da citoarquitetura refletem alterações na densidade ou na

integridade mitocondrial, e são mais bem avaliadas no exame de cortes congelados, em que as mitocôndrias podem ser visualizadas, ou no exame ultraestrutural. A presença de agregados periféricos de mitocôndrias que se coram em vermelho com coloração de tricrômico de Gomori modificado forma a base do que são chamadas fibras "vermelhas rotas". As fibras vermelhas rotas são uma marca característica de miopatia mitocondrial em humanos. Nos animais, entretanto, as fibras vermelhas rotas são comuns em várias condições miopáticas e também ocorrem no músculo normal do cão e do cavalo. As anomalias mitocondriais são igualmente detectadas com reações de enzimas oxidativas, como NADH (Fig. 15-24, *B* e *C*) e SDH em cortes congelados. Os bastões de nemalina, formados por expansões do material da linha Z, coram de roxo a vermelho com a coloração tricrômico de Gomori modificado em cortes congelados. Esses bastões podem igualmente ser vistos nos animais com outras condições miopáticas. As fibras em saca-bocados contêm múltiplas zonas pálidas em virtude da perda da atividade de enzimas oxidativas mitocondriais em cortes congelados, e ocorrem em desordens desnervadoras e em condições miopáticas (Fig. 15-24, *C*). As massas sarcoplásmicas são zonas coradas pálidas geralmente na periferia das miofibras, mas ocasionalmente também no centro. Podem ser vistas em cortes musculares corados com H&E e se apresentam como áreas azul-claras com pouca ou nenhuma miofibra. Ultraestruturalmente, contêm frequentemente miofilamentos desordenados com ou sem mitocôndria degenerada. Outras alterações menos comumente encontradas no músculo animal são cernes centrais pálidos visíveis com colorações mitocondriais, agregados tubulares compostos por membranas sarcotubulares e fibras em alvo nas quais as reações de enzimas oxidativas mitocondriais revelam zonas claras centrais cercadas por uma borda fina de citoplasma altamente reativo. Outras alterações menos frequentemente encontradas em cortes de músculo de animais corados com H&E são cernes centrais pálidos. Como demonstrado em cortes corados pela reação enzimática oxidativa mitocondrial (p. ex., SDH), existem três tipos: (1) cernes ricos em mitocôndrias e semelhantes às massas periféricas sarcoplasmáticas descritas acima; (2) fibras em alvo, assim designadas por causa de um centro pálido rodeado por um aro de mitocôndrias de coloração densa; e (3) agregados de membranas sarcotubulares que não se coram com colorações mitocondriais.

Alteração miopática crônica

A avaliação do músculo esquelético anormal muitas vezes revela uma alteração miopática crônica que inclui alterações no diâmetro da miofibra, alterações da citoarquitetura, fibrose intersticial e infiltração gordurosa (Quadro 15-6). A alteração

miopática crônica acompanha uma variedade de condições miopáticas e neuropáticas. Em casos especialmente graves, uma causa definitiva pode não ser identificada. A inflamação crônica ou desnervação e miopatia crônica degenerativa resultando em repetidos ataques de mionecrose e regeneração causa frequentemente fibrose difusa endomisial e perimisial (Figs. 15-19, *B*, e 15-48, *B*). A infiltração intersticial do músculo por adipócitos maduros é menos comum do que a fibrose e ocorre mais comumente no músculo desnervado cronicamente (Fig. 15-19, *B*), particularmente no músculo neonatal em que falta a inervação apropriada (Fig. 15-25). A infiltração gordurosa pode igualmente ocorrer em razão da miopatia crônica degenerativa grave. Um músculo desnervado ou cronicamente danificado que desenvolve fibrose profunda e/ou infiltração gordurosa pode estar macroscopicamente aumentado apesar da atrofia ou da perda das miofibras – uma condição conhecida como *pseudo-hipertrofia* (Fig. 15-9, *D*).

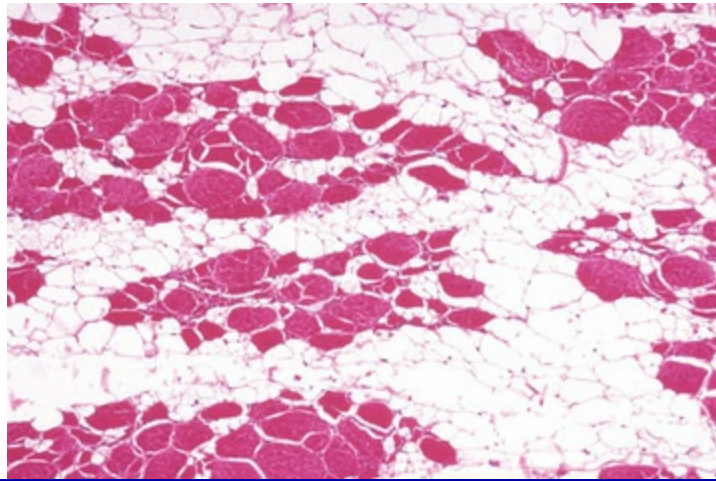



Fig. 15-25 Lipomatose (esteatose), bezerro.

Os miócitos perdidos foram substituídos por adipócitos maduros (*áreas claras [não coradas]*). Ilhas de miofibras restantes têm grupos de fibras angulares atrofiadas misturadas com fibras hipertrofiadas, sugestivo de atrofia por desnervação. Fixação em formalina, coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Desordens de animais domésticos

Tipos de doença muscular

A classificação das doenças musculares com base nas lesões isoladas não é muito satisfatória, e muitas classificações são baseadas na causa (p. ex., miopatia tóxica ou miopatia nutricional). Um exemplo de tal classificação é dado na Tabela 15-2. Condições miopáticas podem ser hereditárias ou adquiridas. Distúrbios hereditários podem afetar o metabolismo do músculo ou a estrutura da miofibra. A doença

muscular adquirida por rebanhos animais frequentemente está associada à deficiência nutricional ou à ingestão de miotoxinas, enquanto a doença muscular adquirida pelo cão é causada mais frequentemente por condições inflamatórias imunomediadas. Outras causas de miopatias adquiridas incluem isquemia, agentes infecciosos, anomalias hormonais ou de eletrólitos, e trauma. Existem igualmente muitas condições neuropáticas que resultam em atrofia por desnervação (consulte a discussão sobre nervo periférico). Mais informações sobre a maioria das desordens descritas nesta seção podem, igualmente, ser encontradas sob o título apropriado da espécie ou no Apêndice Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Tabela 15-2 Classificação das Doenças Musculares

Classificação	Causa ou Tipo de Distúrbio
Degenerativo	Isquemia
	Nutricional
	Tóxica
	Esforço
	Traumática
Inflamatório	Bacteriana
	Viral
	Parasítica
	Imunomediada
Congênito e/ou hereditário	Defeitos anatômicos
	Distrofia muscular
	Miopatia congênita
	Miotonia
	Metabólica
	Hipertermia maligna
Endócrino	Hipotiroidismo
	Hipercortisolismo

Eletrólito	Hipocalemia
	Hipernatremia
	Outros desequilíbrios eletrolíticos
Neuropático	Neuropatia periférica
	Neuronopatia motora
Desordens da junção neuromuscular	*Miastenia gravis*
	Botulismo
	Paralisia do carrapato
Neoplasia	Tumores primários (rabdomioma, rabdomiossarcoma)
	Tumores secundários (hemangiossarcoma, fibrossarcoma, lipoma infiltrativo, outros fenótipos tumorais)
	Tumores metastáticos

Degenerativa

As miopatias degenerativas são aquelas que resultam em necrose segmentar ou global da miofibra em que as células inflamatórias não são as causas do dano à miofibra.

Distúrbios Circulatórios

Em virtude da anastomose capilar numerosa e da circulação colateral rica do músculo esquelético, somente as desordens que resultam em oclusão de uma artéria principal ou que causam dano vascular intramuscular amplamente disseminado resultarão em necrose da miofibra (Quadro 15-8). A oclusão vascular de uma artéria principal, mais frequentemente a trombose aortoilíaca, ocorre mais comumente em gatos (tromboembolismo) e em cavalos (trombose mural). O dano vascular intramuscular ocorre em muitas espécies e há uma variedade de causas.

Quadro 15-8 Causas de Isquemia Muscular

1. Oclusão de um vaso sanguíneo principal
2. Pressão externa sobre um músculo
3. Inchaço de um músculo em um compartimento não expansível (“síndrome do compartimento”)
4. Vasculite/vasculopatia

O fator básico para a determinação do efeito da isquemia no músculo é a

suscetibilidade diferencial das várias células que formam o músculo como um todo. As miofibras são as mais sensíveis; as células- satélite são menos sensíveis que as miofibras, e os fibroblastos são os menos sensíveis à anóxia. Assim, a obstrução do suprimento sanguíneo a uma área do músculo leva primeiramente à necrose da miofibra, depois à morte de células-satélite e finalmente à morte de todas as células, incluindo as células do estroma. O tamanho dos infartos no músculo esquelético depende do tamanho do vaso obstruído e da duração do bloqueio. Por causa das inúmeras anastomoses, a obstrução de capilares causa uma isquemia menos grave, mas pode resultar em necrose segmentar da miofibra, que geralmente é multifocal e, se a causa está em andamento, polifásica, com miofibras em regeneração e necróticas. Entretanto, quando as artérias maiores são obstruídas, áreas inteiras do músculo, incluindo as células-satélite, são mortas, resultando em necrose monofásica e reparação por fibrose. A isquemia pode, igualmente, causar dano ao nervo periférico e neuropatia, levando à atrofia por desnervação de fibras intactas.

A pressão intramuscular elevada pode ocorrer em um animal recumbente com peso suficiente após um período prolongado de decúbito tanto devido à doença quanto à anestesia geral. A necrose de miofibra causada por decúbito pode ocorrer por causa da (1) diminuição do fluxo sanguíneo como resultado da compressão das principais artérias, (2) lesão de reperfusão causando influxo massivo de cálcio nas células musculares quando o animal se move ou é movido e a compressão é aliviada, (3) pressão intramuscular aumentada que causa da síndrome do compartimento (ver definição posterior), ou (4) alguma combinação desses fatores. A mionecrose localizada causada por decúbito é comum em cavalos, gado e porcos; ocorre somente em raças de cães grandes; e é praticamente inaudita em gatos. Em vacas caídas, o peso do corpo do animal em decúbito esternal pode causar isquemia dos músculos peitorais e de quaisquer músculos dos membros anteriores ou posteriores que estejam dobrados sob o corpo. As ovelhas em prenhez avançada com gêmeos ou trigêmeos podem desenvolver uma necrose isquêmica do músculo oblíquo interno do abdome que pode conduzir à ruptura muscular. Os moldes de gesso ou ataduras que estejam demasiadamente apertados podem aplicar uma pressão externa sobre os músculos, levando à isquemia. A duração da isquemia determina a gravidade da necrose e o sucesso da regeneração (consulte a seção Necrose e Regeneração). A miopatia pós-anestésica é uma necrose monofásica e multifocal. Em vacas caídas, as lesões são multifocais a localmente extensivas (Fig. 15-26) e, dependendo da duração desde o início do decúbito, podem ser tanto monofásicas ou polifásicas.

Fig. 15-26 Necrose isquêmica, síndrome da vaca caída, músculo peitoral, vaca. Aumento da pressão intramuscular durante períodos prolongados de decúbito resulta em palidez muscular localizada (áreas de músculo de cor clara) de necrose secundária da miofibra à diminuição do fluxo sanguíneo causada pela compressão das artérias.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, Universidade do Tennessee.)

Qualquer acometimento grave, seja a isquemia causada por decúbito ou outra desordem miodegenerativa que cause mionecrose dentro de um músculo coberto por uma fáscia apertada e não expansiva, pode resultar em lesão isquêmica porque no início da necrose existe pressão intramuscular aumentada. O comprometimento resultante da circulação sanguínea leva à miodegeneração isquêmica, conhecida como *síndrome do compartimento*. O fenômeno da síndrome do compartimento é mais bem ilustrado no músculo tibial anterior de humanos após exercício extenuante. Acredita-se que essa condição seja consequência do inchaço do músculo tibial anterior, que é cercado anteriormente pela inelástica bainha anterior da fáscia e, posteriormente, pela tíbia. O inchaço impede o suprimento sanguíneo, resultando em isquemia. Um fenômeno similar ocorre nos músculos cercados por fáscia apertada nos animais, particularmente em cavalos. Os cavalos que estão recumbentes por causa de anestesia geral podem desenvolver síndrome do compartimento que afeta os músculos glúteos ou o tríceps lateral. Os cavalos podem, igualmente, desenvolver a síndrome do compartimento nos músculos glúteos devido à rabdomiólise por esforço, e nos músculos temporal e masseter em virtude de deficiência de selênio. A síndrome do compartimento é igualmente possível nos músculos temporais e no masseter de cães com miosite mastigatória.

Danos aos vasos sanguíneos intramusculares igualmente causarão a necrose da

miofibra. A vasculite pode causar áreas de dano muscular (p. ex., nos cavalos com púrpura hemorrágica imunomediada por causa de infecção por *Streptococcus equi* [Fig. 15-33] e em porcos com erisipela). As doenças virais que têm como alvo os vasos sanguíneos de muitos órgãos, como o vírus da língua azul (*bluetongue virus*) em ovinos, podem, também, afetar os músculos. As exotoxinas produzidas por organismos clostridianos causam miosite e dano vascular significativo localizado, levando a hemorragia e necrose da miofibra (Tabela 15-3). A miopatia familial do gado Gelbvieh caracteriza-se por necrose fibrinoide dos vasos sanguíneos intramusculares e mionecrose associada.

Tabela 15-3 Toxinas Clostridiais Causando Danos Musculares

Toxina	Tipo	Ação
α-Toxina	Fosfolipase dependente de cálcio	Hidrolisa fosfolipídeos de membrana
θ-Toxina	Citotoxina de lábil oxigênio (perfringolisina-O)	Lise de CVS e CBS Induz o fator de ativação de plaquetas levando à leucostase e diminuição da perfusão tecidual
κ-Toxina	Colagenase	Contribui para a lise do tecido
μ-Toxina, γ-Toxina	Hialuronidase	Rompimento da integridade muscular
ε-Toxina	Lipase	Lise da membrana lipídica

CVS, células vermelhas do sangue; *CBS*, células brancas do sangue.

Deficiência Nutricional

As miofibras são particularmente sensíveis às deficiências nutricionais que resultam na perda dos mecanismos de defesa antioxidantes. As miopatias nutricionais são mais comuns nos rebanhos de criação animal, incluindo gado, cavalos, ovelhas e cabras (Tabela 15-4). Embora a miopatia nutricional dos rebanhos de criação animal seja frequentemente referida como *deficiência de selênio/vitamina E*, na vasta maioria dos casos, é a deficiência de selênio a causa da degeneração da miofibra. O característico

mineral selênio é um componente vital do sistema glutationa peroxidase, que ajuda a proteger as células de lesões oxidativas. A alta necessidade de oxigênio combinada à atividade contrátil torna os músculos estriados, tanto o esquelético quanto o cardíaco, particularmente sensíveis à lesão oxidativa. Os animais neonatos, que contam com estoques de selênio acumulados durante a gestação, com frequência são os mais afetados. O músculo afetado fica pálido como resultado da necrose (Fig. 15-40); daí o nome comum *doença do músculo branco*. Como deve ter ficado evidente a partir de discussão anterior, uma observação macroscópica do músculo pálido não é específica para a necrose causada por deficiência nutricional; consequentemente, o termo *miopatia nutricional* é preferido.

Tabela 15-4 Miopatias Nutricionais e Tóxicas

Desordem	Espécie Afetada	Causa
Miopatia nutricional	Cavalos, gado, ovinos, caprinos, camelídeos, suínos	Deficiência de selênio ou vitamina E (menos comum)
Toxicidade do ionóforo	Cavalos, gado, ovinos, caprinos, suínos	Monensina, outros ionóforos usados como aditivos alimentares
Toxicidade da planta	Cavalos, gado, ovinos, caprinos, suínos	*Cassia occidentalis*, outras plantas tóxicas; gossipol em produtos de semente de algodão
Miopatia associada à pastagem (Reino Unido, centro-oeste dos Estados Unidos)	Cavalos	Desconhecida – possível toxina clostridiana ou fúngica

Miopatias Tóxicas

Os rebanhos de criação animal são os animais mais propensos a desenvolverem a miopatia degenerativa por ingestão de toxina (Tabela 15-4). As miotoxinas podem estar presentes nas plantas nos pastos ou no feno, e nas plantas ou nos produtos de plantas na alimentação processada. Os exemplos de plantas e de produtos de plantas tóxicas incluem *Cassia* (fedegoso), *Karwinskia* (*coyotillo*), *Eupatorium* (*white snakeroot*), *Thermopsis* spp. e gossipol presente na semente de algodão. Os sinais clínicos são fraqueza, frequentemente levando ao decúbito, e são acompanhados de um moderado a significativo aumento nas concentrações séricas das enzimas musculares. Os achados macroscópicos e histológicos de necrose multifocal que tanto podem ser

monofásicas ou polifásicas são típicos. O diagnóstico é fundamentado na identificação das plantas causais na alimentação, pasto ou conteúdos gástricos; ou, quando disponível, na detecção de compostos tóxicos no conteúdo gástrico ou fígado.

Os antibióticos ionóforos, como a monensina, a lasalocida, a maduramicina e a narasina, são muitas vezes adicionados à alimentação dos ruminantes para aumentar o crescimento. Os ionóforos formam complexos dipolares reversíveis solúveis lipídicos com cátions e permitem o movimento dos cátions através das membranas celulares, frequentemente contra o gradiente de concentração. Isso causa rompimento do equilíbrio iônico, que pode ser prejudicial especialmente ao tecido excitável, como o sistema nervoso, o coração e o músculo esquelético. A toxicidade do ionóforo resulta em sobrecarga de cálcio e morte do músculo esquelético (Figs. 15-13, *B*, e 15-34) e do músculo cardíaco. A maioria dos ruminantes domésticos tolera bem níveis moderados de ionóforos, mas a toxicidade ocorre em níveis muito elevados. A maioria dos casos de toxicidade de ionóforos envolve a ingestão de monensina. A DL_{50} (dose na qual 50% dos animais morrem) de monensina no gado é de 50 a 80 mg/kg, e a DL_{50} para ovelhas e cabras é de 12 a 24 mg/kg. Os cavalos são extremamente sensíveis a ionóforos e até mesmo níveis muito baixos são tóxicos, com uma DL_{50} de monensina de somente 2 a 3 mg/kg de peso corporal.

Miopatias por Esforço

Os eventos iônicos e físicos associados à contração da miofibra podem, sob determinadas circunstâncias, predispor a miofibra à necrose. A mionecrose induzida por exercício, que pode ser massiva, pode ocorrer por causa de simples esforço excessivo. Esse resultado é bem conhecido na captura e contenção de espécies não domesticadas, uma síndrome conhecida como *miopatia de captura*. Mais frequentemente, entretanto, o dano da miofibra induzida por exercício ocorre em animais com condições preexistentes, como a deficiência de selênio, a distrofia muscular, a depleção significativa de eletrólito ou a doença de acúmulo de glicogênio. O termo *rabdomiólise por esforço* (também conhecida como *miopatia por esforço, azotúria, mioglobinúria paralítica, mal da segunda-feira, atamento* e *amarração*) tem sido, por muito tempo, aplicado a uma síndrome reconhecida em cavalos (Fig. 15-36). Apenas recentemente, as condições miopáticas subjacentes têm sido identificadas como a causa mais comum predisponente da rabdomiólise por esforço equina (ver a seção Distúrbios Musculares do Cavalo). Um distúrbio semelhante afeta cães de trabalho, como cães de trenó e galgos, e a causa ainda não está clara.

Trauma

O traumatismo externo ao músculo inclui ferimento por esmagamento, lacerações e

incisões cirúrgicas, rasgo causado por estiramento ou exercício excessivo, queimaduras, ferimentos por armas de fogo ou flechas, e determinadas injeções. Alguns desses resultam em ruptura completa ou parcial de um grande músculo. O diafragma é o músculo que mais comumente se rompe, e em cães e gatos é mais frequentemente o resultado de aumento súbito na pressão intra-abdominal, como quando atingido por um carro. Nos cavalos, considera-se que a ruptura diafragmática ocorra mais frequentemente durante quedas em que a pressão das vísceras abdominais causa danos diafragmáticos. Uma ruptura parcial de um músculo resulta em um rasgo na bainha da fáscia, através da qual o músculo pode herniar durante a contração. Em galgos de corrida, a ruptura espontânea dos músculos, como o longissimus, quadríceps, bíceps femural, grácil, tríceps braquial e o gastrocnêmio, pode ocorrer durante exercício extenuante. Nos cavalos, o dano à origem do músculo gastrocnêmio está ligado ao esforço excessivo durante o exercício ou ao esforço para se levantar. O rasgamento de fibras musculares ocorre nos músculos adutores dos membros posteriores do gado abrindo "espacate" (abdução bilateral repentina) em um piso escorregadio. Como existe frequentemente um rompimento extensivo das lâminas basais das miofibras, a maioria das reparações é consumada pela fibrose. Se o trauma muscular é acompanhado por fraturas ósseas e o animal mover o membro, pode resultar em traumatismo mais grave por laceração por fragmentos afiados de ossos.

Uma resposta anormal ao traumatismo muscular localizado é considerada como uma possível causa subjacente de duas reações incomuns do músculo: miosite ossificante e fibromatose muscoloaponeurótica. O termo *miosite ossificante* é um nome impróprio porque a lesão não envolve inflamação, mas alcançou o *status* de aceitação pelo uso comum. A miosite ossificante é uma lesão focal confinada geralmente a um único músculo e tem sido observada em cavalos, cães e em humanos. A lesão consiste essencialmente em uma zona focal de fibrose com metaplasia óssea, muitas vezes com um padrão de zona. A zona central contém células indiferenciadas em proliferação e fibroblastos; no centro, osteoblastos que depositam matriz osteoide e osso imaturo; e no exterior, osso trabecular, que pode estar sendo remodelado por osteoclastos. Essas lesões podem causar dor e claudicação, que são curadas frequentemente pela excisão cirúrgica. Uma desordem no tecido conjuntivo em gatos, a fibrodisplasia ossificante progressiva, tem sido chamada inadequadamente de *miosite ossificante*. A fibromatose musculoaponeurótica tem sido até agora descrita somente em cavalos e humanos. É uma fibromatose intramuscular progressiva que também tem sido chamada de *tumor desmoide*. A fibromatose musculoaponeurótica, entretanto, não é considerada um processo neoplásico verdadeiro. Fibrose intramuscular dissecante progressiva acompanhada por atrofia da miofibra é um

aspecto característico. Na maioria dos casos, a extensão do envolvimento intramuscular torna a excisão cirúrgica impossível, embora a excisão ampla de lesões recentes tenha provado ser curativa.

Miopatias Inflamatórias (Miosite, Miosites [Plural])

Além do nome impróprio "miosite ossificante", o termo *miosite* tem sido aplicado inapropriadamente às várias desordens veterinárias, como a miopatia por esforço e a miopatia nutricional no cavalo. Essas duas desordens são miopatias degenerativas, não miopatias inflamatórias. É de vital importância distinguir uma miosite verdadeira de uma miopatia degenerativa na qual há uma resposta inflamatória secundária. Na resposta normal à necrose da miofibra, o segmento necrosado é infiltrado por macrófagos recrutados a partir da população circulante de monócitos (Figs. 15-14, *B*, e 15-15, *A*), que fagocitam os debris celulares. A miopatia necrosante aguda significativa pode, igualmente, ser acompanhada por determinado grau de infiltração de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eosinófilos. As citocinas liberadas a partir de fibras musculares danificadas provavelmente podem recrutar uma variedade de células inflamatórias sob várias circunstâncias, mas essas células não estão envolvidas na causa do dano da célula muscular. A miosite verdadeira ocorre somente quando as células inflamatórias são diretamente responsáveis pelo início e manutenção da lesão da miofibra, e quando a inflamação está dirigida às miofibras e não ao estroma. Em alguns casos, pode ser necessária uma avaliação cuidadosa das mudanças do tecido em geral, uma compreensão da causa subjacente provável e anos de experiência com patologia muscular para distinguir uma resposta celular repleta com macrófagos em uma missão "de limpeza" de inflamação verdadeira. A miosite linfocítica deve igualmente ser distinguida do linfoma que envolve o músculo esquelético (consulte Neoplasia).

Bacterianas

As infecções bacterianas musculares não são incomuns, particularmente nos rebanhos de criação animal. As bactérias podem causar lesões supurativas e necrosantes, supurativas e fibrosantes, hemorrágicas ou granulomatosas (Tabela 15-5). A infecção bacteriana pode ser introduzida pela penetração direta (feridas ou injeções), hematogenamente ou pela propagação de celulite, fascite, tendinite, artrite ou osteomielite adjacente (ver a seção sobre Portas de Entrada).

Tabela 15-5 Miopatias Bacterianas

Agente Infeccioso	Espécies Afetadas

Clostridium spp. causando miosite (p. ex., *Cl. septicum, Cl. chauvoei, Clostridium botulinum*)	Equinos, bovinos, ovinos, caprinos, suínos Equinos, bovinos, ovinos, caprinos, caninos
Bactérias piogênicas (p. ex., *Arcanobacterium pyogenes, Corynebacterium pseudotuberculosis*)	Equinos, bovinos, ovinos, caprinos, suínos, felinos
Bactérias causando lesões fibrosantes e granulomatosas (p. ex., *Actinomyces bovis, Actinobacillus lignieresii*)	Gado, ovelhas, cabras, suínos

Várias espécies de clostrídios, particularmente *Clostridium perfringens, Clostridium chauvoei, Clostridium septicum,* e *Clostridium novyi,* podem elaborar toxinas (Tabela 15-3), que danificam as miofibras e a vasculatura intramuscular, resultando em mionecrose hemorrágica (Figs. 15-32 e 15-38). A toxemia é típica e muitas vezes letal. A *miosite clostridiana* é mais comum em gado e cavalos. A *miosite clostridiana* também tem sido chamada de *gangrena gasosa* e *edema maligno* em cavalos, e *carbúnculo sintomático* em bovinos.

A bactéria piogênica introduzida no músculo geralmente causa supuração localizada e necrose da miofibra. Isso pode resolver-se completamente ou se tornar localizado para formar um abscesso. Em alguns casos, a infecção pode espalhar-se abaixo dos planos da fáscia (Fig. 15-12). Por exemplo, uma injeção intramuscular não estéril nos músculos glúteos do gado pode causar uma infecção que se estende abaixo dos planos da fáscia dos músculos do fêmur e da tíbia, e erupciona à superfície através do sinus proximal ao tarso. Embora a maioria das inflamações envolva planos da fáscia, algumas bactérias se estendem por dentro e causam necrose dos fascículos musculares adjacentes. *Streptococcus zooepidemicus* (cavalos), *Arcanobacterium pyogenes* (gado e ovelhas) e *Corynebacterium pseudotuberculosis* (cavalos, ovelhas e cabras) são causas comuns de abcessos musculares. Depois de feridos por mordida, os gatos podem desenvolver celulite causada pela *Pasteurella multocida* que se estende para o músculo adjacente.

Bactérias que causam granulomas únicos ou múltiplos (miosite granulomatosa focal ou multifocal) são relativamente incomuns. Muitas dessas lesões são causadas por *Mycobacterium bovis* (tuberculose), geralmente no gado e nos porcos, mas essa doença é rara na América do Norte.

No Brasil, a tuberculose é endêmica, havendo, assim, a necessidade da inclusão da mesma no diagnóstico diferencial. Sendo uma questão de saúde pública e dada a necessidade de melhorar os padrões sanitários do maior rebanho comercial do mundo, foi criado o Programa Nacional de

Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT).

A miosite crônica fibrosante nodular da musculatura da língua no gado é o resultado da infecção com *Actinobacillus lignieresii* (língua de pau) ou *Actinomyces bovis* (agente que causa mandíbula encaroçada ou *lumpy jaw*). Uma lesão similar causada pelo *Staphylococcus aureus* é conhecida como *botriomicose* e mais geralmente é vista nos cavalos e nos porcos. Está mais frequentemente relacionada com a lesão e pode ocorrer em uma variedade de locais. Histologicamente, a actinobacilose, a actinomicose e a botriomicose são similares e nas quais as lesões são inflamatórias encapsuladas contendo um foco central de “bastões radiais” do material eosinofílico amorfo associado a bactérias e neutrófilos (reação de Splendore-Hoeppli). Os neutrófilos misturados com macrófagos (inflamação piogranulomatosa) podem, igualmente, ser vistos. O tecido corado com Gram pode diferenciar os conjuntos de cocos gram-positivos na infecção por *Staphylococcus* dos bacilos gram-positivos que causam a actinomicose *(Actinomyces bovis)* e dos bacilos gram-negativos que causam a actinobacilose *(Actnobacillus lignieresii)*.

Virais

Relativamente poucas são reconhecidas em medicina veterinária. As espontâneas estão listadas na Tabela 15-6. As lesões macroscópicas podem ou não ser visíveis e, se presentes, são pequenas, focos pobremente definidos ou traços. As lesões musculares induzidas por vírus são infartos secundários a uma vasculite, como observado no vírus da língua azul em ovelhas, ou necrose multifocal, presumivelmente devido a um efeito direto do vírus nas miofibras.

Tabela 15-6 Miopatias Virais

VÍRUS DE RNA		
Doença	**Família**	**Agente Causal**
Encefalomielite suína	Picornaviridae	Enterovírus
Febre aftosa	Picornaviridae	Aftovírus
Febre catarral ovina (língua azul)	Reoviridae	Orbivírus
Doença de Akabane	Bunyaviridae	Vírus Akabane

Parasitárias

As infecções parasitárias dos músculos esqueléticos de animais domésticos não são

incomuns e incluem organismos protozoários e nematódeos. As mais importantes estão listadas na Tabela 15-7 e são discutidas sob o título apropriado da espécie. A maioria das doenças parasitárias tem pouca importância patológica ou econômica, à exceção de *Neospora caninum, Hepatozoon americanus* e *Trypanosoma cruzi* em cães e *Trichinella spiralis* em porcos.

Tabela 15-7 Miopatias Parasitárias

Agente Infeccioso	Tipo de Agente	Espécie Afetada
Sarcocystis spp.	Protozoário	Equinos, bovinos, ovinos, caprinos, camelídeos, suínos
Trichinella spiralis	Nematódeo	Suínos
Neospora caninum	Protozoário	Caninos, bovino fetal
Trypanosoma cruzi	Protozoário	Caninos
Cysticercus spp.	Cestoide (forma larval)	Bovinos, ovinos, caprinos, suínos
Nematódeo larval migrans	Nematódeo	Caninos
Hepatozoon americanum	Protozoário	Caninos

Como o nome *Sarcocystis* sugere, os cistos protozoários dentro da miofibra causados por *Sarcocystis* spp. são um achado comum. Esse organismo protozoário é um estágio do ciclo de vida de um coccídio intestinal de carnívoros que usa pássaros, répteis, roedores, suínos e herbívoros como hospedeiros intermediários. A ingestão de oocistos por um hospedeiro intermediário libera esporozoítos que penetram através da parede intestinal, entram nos vasos sanguíneos e são hematogenicamente disseminados, e invadem os tecidos, incluindo o muscular. Este parasita raramente causa doenças clínicas e, portanto, é mais frequentemente considerado um achado incidental. A infecção do músculo por *Sarcocystis* é vista com mais frequência em cavalos, gado e pequenos ruminantes, e ocasionalmente em gatos. Por serem intracelulares, os cistos estão protegidos dos mecanismos de defesa do hospedeiro; assim, não há nenhuma resposta inflamatória (Fig. 15-27).

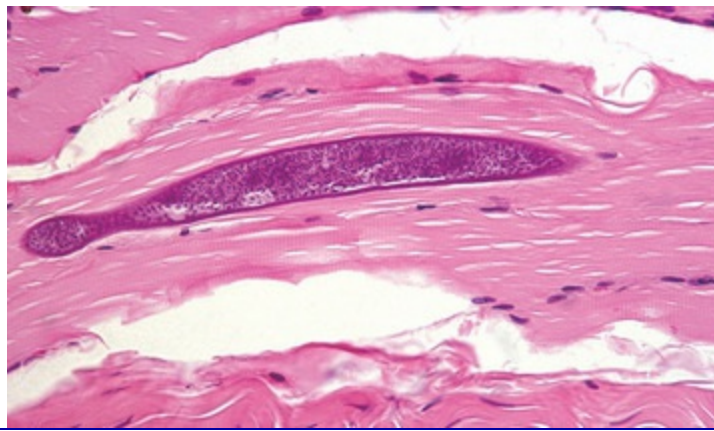



Fig. 15-27 Sarcocistose, músculo esquelético, corte longitudinal, vaca.

O protozoário alongado encistado intramiofibra é característico de *Sarcocystis* spp. Não há nenhuma inflamação associada. Estes parasitas são comuns nos músculos de muitas espécies de animais domésticos e geralmente são achados incidentais. Fixação em formalina, coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Imunomediadas

A miosite imunologicamente induzida, não associada à lesão vascular, tem sido reconhecida primariamente no cão. Raramente, a miosite imunomediada ocorre em gatos e cavalos. Os linfócitos infiltrantes, mais frequentemente os linfócitos T citotóxicos, são a causa das lesões às miofibras. Embora os linfócitos T citotóxicos sejam células efetoras causadoras do dano à miofibra, o infiltrado inflamatório é uma mistura dos tipos de linfócitos. O padrão histológico característico da miosite imunomediada é uma infiltração linfocítica intersticial e perivascular (Figs. 15-28, *A*, e 15-48), muitas vezes com invasão de miofibras intactas por linfócitos (Fig. 15-28, *B*). Uma variedade de formas da miosite imunomediada ocorre no cão e pode ser localizada em músculos específicos, presumivelmente em virtude de isoformas únicas de miosina dentro daqueles músculos. Elas estão listadas na Tabela 15-8. A *miastenia gravis* adquirida é, também, uma doença imunomediada e está incluída nesta tabela para completude, mas é um distúrbio que causa dano à junção neuromuscular mais do que às miofibras. Em gatos, a infecção pelo vírus da imunodeficiência felina é uma causa de miosite imunomediada. Em cavalos, lesões condizentes com miosite imunomediada são ocasionalmente encontradas após a exposição ao *Streptococcus equi* ssp. *equi* ou infecção com o vírus da influenza equina. Deve-se salientar que pequenos infiltrados de linfócitos intersticiais e perivasculares, sem dano aparente à miofibra, são frequentemente um achado incidental no músculo equino.

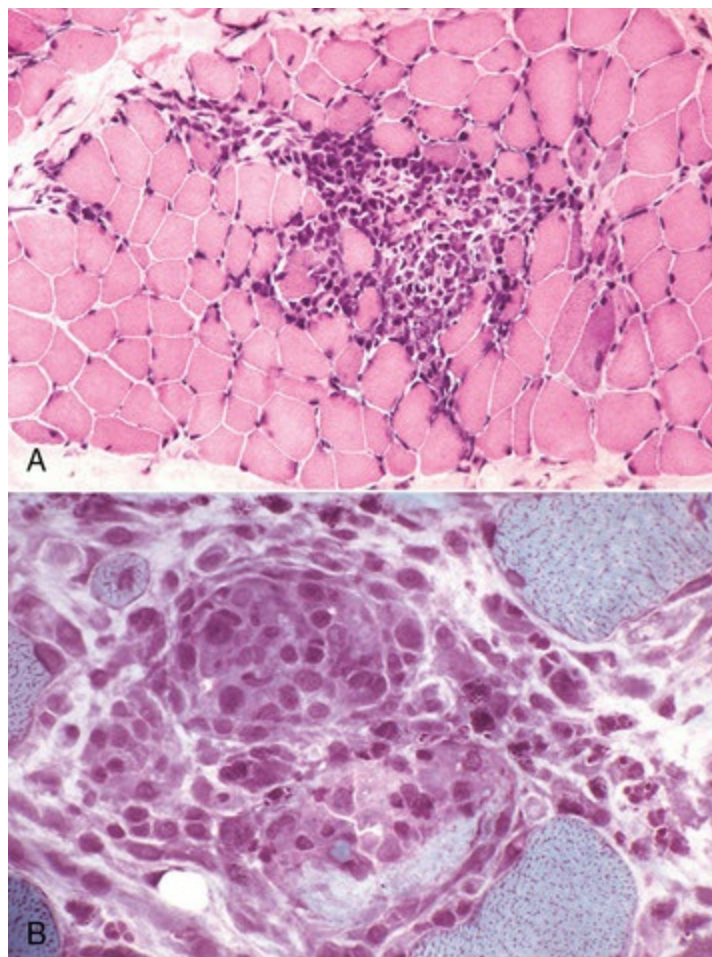



Fig. 15-28 Miosite imunomediada, polimiosite canina, músculo esquelético, cortes transversais, cão.

A, Há um denso infiltrado intersticial, principalmente de células inflamatórias mononucleares. Fixação em formalina, coloração H&E. **B,** Observe o infiltrado intersticial das células mononucleares inflamatórias e células mononucleares que invadiram as miofibras intactas causando a necrose da miofibra. Corte congelado, coloração de tricrômico de Gomori modificado.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. B.J. Cooper, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

Tabela 15-8 Distúrbios Musculares Imunomediados

Doença	Espécies Afetadas
Púrpura hemorrágica	Cavalos
Vírus relacionados	Cavalos, gatos
Polimiosite	Cães, cavalos (raro)
Miosite mastigatória	Cães
Miosite do músculo extraocular	Cães
Miastenia gravis adquirida	Cães, gatos

A vasculite imunomediada resultando em lesão muscular ocorre em cavalos e é conhecida como *púrpura hemorrágica.* A púrpura hemorrágica tem sido classicamente associada ao *Streptococcus equi* ssp. *equi,* mas outras bactérias, como a *Corynebacterium pseudotuberculosis*, também podem causar púrpura hemorrágica.

Desordens Congênitas e Hereditárias

O músculo está sujeito a numerosos defeitos hereditários, congênitos e neonatais (consulte a Tabela Web 15-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). As desordens musculares que são aparentes no nascimento são congênitas, mas podem ou não ser hereditárias. As desordens hereditárias podem manifestar-se ao nascimento ou logo depois, ou podem não ser evidentes por muitos anos. Os estudos de biologia molecular e o desenvolvimento de testes genéticos moleculares têm aumentado grandemente nossa compreensão de diversas desordens musculares dos animais, e a habilidade em detectar animais afetados e portadores.

Defeitos Anatômicos

Os defeitos anatômicos no músculo esquelético são evidentes ao nascimento ou logo depois. Esses defeitos podem ser genéticos ou adquiridos e resultam tanto do desenvolvimento anormal do músculo quanto da inervação anormal no útero.

Defeitos da Inervação

Os defeitos congênitos no sistema dos neurônios motores inferiores, envolvendo os neurônios motores ou nervos periféricos, resultam em alteração significativa no desenvolvimento da miofibra. A desnervação que ocorre em animais fetais e neonatais pode resultar em lesões muito complexas do músculo devido à importância da inervação no desenvolvimento e na maturação da miofibra. Dependendo da natureza do defeito no sistema nervoso, as lesões musculares podem refletir falha da inervação, desnervação de fibras previamente inervadas ou uma combinação de ambas. O exemplo mais comum é a artrogripose no gado e nas ovelhas, em que a infecção *in utero* ou a ingestão de toxina causa lesão no sistema nervoso que leva à falha da inervação ou à desnervação do músculo esquelético. Além disso, um distúrbio

que era tido como tendo uma base genética tem sido relatado em bovinos Angus preto e resulta em falha da inervação do músculo esquelético. A falha da inervação ou lesão que causa grave desnervação *in utero* mais frequentemente resulta em falhas das miofibras em se desenvolver e sua subsequente substituição por tecido adiposo (infiltração gordurosa). Esse resultado pode ser significativo no músculo afetado e pode ser a base para alguns casos de esteatose muscular congênita em rebanhos de criação animal (Figs. 15-9, *D*, e 15-25).

Defeitos Genéticos

A hiperplasia muscular congênita (musculatura dupla) é uma doença genética que causa um defeito congênito anatômico musculoesquelético (aumento do número de miofibras) em bovinos, cães e crianças. Este distúrbio é causado por defeitos no gene da miostatina, que controla o desenvolvimento muscular no útero. Há mais informações sobre esta doença no Apêndice Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult. Com a reprodução seletiva continuada e o avanço nas técnicas de biologia molecular, é provável que outros defeitos genéticos que afetam a estrutura muscular possam ocorrer ou serem reconhecidos.

Falha no Desenvolvimento Normal

Além da falha na maturação da miofibra causada por defeitos da inervação, defeitos inerentes do desenvolvimento miofibrilar podem ocorrer. Isso é exemplificado pela hipoplasia miofibrilar que provoca membros abertos em porcos neonatos. Uma condição similar tem sido relatada em bezerros.

Os defeitos congênitos no músculo diafragma (hérnia diafragmática) podem ocorrer em todas as espécies, mas estão mais bem documentados em cães e em coelhos. Uma base genética com uma herança multifatorial é suspeitada. Os sinais clínicos da dificuldade respiratória causada por herniação das vísceras abdominais para dentro da cavidade torácica ocorrem geralmente ou imediatamente depois do nascimento. Os defeitos nas porções dorsolateral esquerda e central do diafragma em virtude de falha do fechamento do canal pleuroperitoneal esquerdo são os mais

comuns.

Distrofia Muscular

O termo *distrofia muscular* tem sido muito mal-empregado na literatura veterinária. Nos anos de 1930, o termo *distrofia muscular nutricional* foi aplicado a uma doença classificada mais apropriadamente como miopatia nutricional, e o emprego errado desse termo tem sido por anos uma fonte de confusão para exatamente o que se quer dizer por distrofia muscular. Usando a definição aplicada aos humanos, a distrofia muscular é uma doença primária degenerativa, progressiva e hereditária da miofibra caracterizada histologicamente pela contínua necrose e regeneração da miofibra (necrose polifásica). Diversos tipos de distrofia muscular ocorrem em humanos e animais. Os grandes avanços recentes na caracterização genética e molecular das doenças musculares têm resultado na definição de seus defeitos genéticos exatos, como aqueles no gene da distrofina responsável pela distrofia muscular de Duchenne e pelas sequências repetidas de trinucleotídeos na distrofia miotônica, e na reclassificação das outras. Semelhantemente, a reavaliação de algumas desordens hereditárias classificadas anteriormente como distrofia muscular, tal como a distrofia muscular no gado e nas ovelhas, sugere que deveriam ser mais bem classificadas como miopatias congênitas progressivas.

Miopatias Congênitas

Aquelas desordens hereditárias musculares que não se qualificam como defeitos anatômicos, distrofia muscular, miotonia ou miopatia metabólica (consulte a discussão adiante sobre o tema) são classificadas como miopatias congênitas. Essas incluem defeitos estruturais que conduzem à citoarquitetura anormal da miofibra. Em alguns casos, o gene defeituoso é conhecido, enquanto a causa de outras permanece indeterminada.

Miotonia (Canalopatias)

A miotonia é definida como a inabilidade das fibras do músculo esquelético de relaxar, resultando em contração espasmódica. Várias condições miotônicas

hereditárias foram reconhecidas em seres humanos e em animais por muitos anos. Somente recentemente a base para muitos dessas miopatias tem sido determinada. Muitas têm sido encontradas por estarem relacionadas com defeitos hereditários que resultam em função anormal do canal iônico. A manutenção do equilíbrio iônico e o controle dos fluxos iônicos do tecido excitável, como os músculos, são essenciais ao funcionamento normal do músculo. Uma variedade de canais iônicos do sarcolema existe para controlar o fluxo de íons como o sódio, o potássio, o cloreto e o cálcio. Os canais de sódio ou de cloreto defeituosos geralmente resultam em miotonia.

Miopatias Metabólicas

As desordens hereditárias do metabolismo muscular (consulte a Tabela Web 15-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult) são caracterizadas pela produção energética reduzida da célula muscular. Os sinais clínicos incluem a intolerância ao exercício, câimbras musculares induzidas por exercício e rabdomiólise (necrose segmentar aguda da miofibra). Os defeitos metabólicos podem envolver o metabolismo do glicogênio, o metabolismo do ácido graxo ou a função mitocondrial. As desordens metabólicas frequentemente causam lactato sanguíneo aumentado após exercício. Os padrões da hereditariedade variam. Os defeitos enzimáticos glicolíticos, glicogenolíticos e codificados por DNA não mitocondrial são herdados geralmente de maneira autossômica recessiva. Os defeitos que envolvem enzimas codificadas por DNA mitocondrial são herdados pela fêmea porque todas as mitocôndrias são provenientes dos oócitos.

As vias da glicólise e da glicogenólise são complexas, envolvendo uma cascata de reações enzimáticas. A deficiência de uma enzima glicolítica ou glicogenolítica conduz ao acúmulo de glicogênio e, em alguns casos, proteoglicanos relacionados com o glicogênio. Há diversos tipos diferentes de doenças de acúmulo do glicogênio, e sua categorização depende de qual enzima é deficiente. Dos tipos de glicogenoses reconhecidos em seres humanos, cinco tipos (II, III, IV, V e VII) causam o acúmulo de glicogênio no músculo. Das glicogenoses que afetam os músculos, somente as dos tipos II (deficiência da maltase ácida), IV (deficiência da enzima ramificadora do

glicogênio), V (deficiência da miofosforilase) e VII (deficiência da fosfofrutoquinase) foram até agora reconhecidas em animais. As doenças em que o glicogênio se acumula no músculo foram descritas em cavalos, gado, ovelhas, cães e gatos.

As miopatias de acúmulo lipídico hereditárias ainda não foram descritas em animais, embora os cães pareçam ter uma predileção para o desenvolvimento de fraqueza neuromuscular devido à miopatia de acúmulo de lipídio adquirida com redução concomitante da atividade da carnitina no músculo esquelético. As miopatias mitocondriais raramente são reconhecidas nos animais, talvez por causa da dificuldade na confirmação dos defeitos mitocondriais. Umas poucas desordens têm sido descritas em cães e uma miopatia mitocondrial foi relatada em um cavalo da raça Árabe. As desordens mitocondriais podem afetar apenas os músculos ou o envolvimento muscular pode ser parte de uma condição encefalomiopática.

Hipertermia Maligna (HM)

A hipertermia maligna (HM) é uma condição caracterizada pela liberação desregulada de cálcio a partir do retículo sarcoplasmático que conduz à contração excessiva da miofibra que gera calor, resultando em aumento significativo na temperatura corporal. A HM muitas é vezes fatal. Em humanos, porcos, cavalos e cães, um defeito congênito no canal liberador de cálcio no retículo sarcoplasmático, o receptor de rianodina, causa desregulação do acoplamento excitação-contração levando à hipertermia maligna. Os episódios em indivíduos afetados podem ser desencadeados por agentes anestésicos gerais, especialmente halotano, ou por estresse – daí o nome *síndrome do estresse porcino* para a desordem nos porcos (Fig. 15-43).

Uma condição semelhante à HM pode também ocorrer por causa de outras condições miopáticas, especialmente aquelas que resultam em desacoplamento da fosforilação oxidativa mitocondrial a partir da cadeia de transporte de elétrons. Inerentemente, as mitocôndrias desacopladas dentro da gordura marrom são a base fisiológica para a produção de calor durante a quebra dessa gordura em neonatos, e patologicamente as mitocôndrias desacopladas ou frouxamente acopladas no músculo

como resultado de uma miopatia subjacente liberam energia na forma de calor.

As lesões macro e microscópicas são descritas na discussão sobre o distúrbio na seção Desordens de Porcos.

Anomalias Endócrinas e Eletrolíticas

As várias anomalias endócrinas podem resultar em condições miopáticas (Tabela 15-9). As mais comuns são hipercortisolismo e hipotiroidismo em cães. Em cavalos, a hiperfunção hipofisária que resulta na síndrome de Cushing também causa uma doença muscular. Na maioria dos casos de miopatia endócrina, o resultado final é a atrofia da miofibra, especialmente de fibras do tipo 2. Uma síndrome única de hipertrofia muscular e pseudomiotonia ocorre em cães associada ao hipercortisolismo. As miopatias endócrinas também podem sofrer complicações porque as endocrinopatias também podem causar mudanças patológicas nos nervos periféricos, conduzindo a uma mistura de alterações miopáticas (uma atrofia de fibras do tipo 2) e neuropáticas (atrofia por desnervação e alteração no padrão do tipo de fibra) dentro do músculo. A desnervação seguida pela reinervação levando para o agrupamento por tipo de fibra pode ser observada em cães com hipercortisolismo crônico (Fig. 15-20, *B*) e hipotiroidismo.

Tabela 15-9 Miopatias Causadas por Anomalias Endócrinas e Eletrolíticas

Desordem	Espécies Afetadas
Hipotireoidismo	Cães
Hipercortisolismo	Cães
Hipocalemia	Gado, gatos
Hipofosfatemia	Gado
Hipernatremia	Gatos
Hipocalcemia	Gado
Disfunção do hipotálamo/hipófise	Cavalos

O *status* normal de eletrólitos é vital para a função do músculo esquelético normal. A hipocalcemia, hipocalemia, hipernatremia e hipofosfatemia podem causar fraqueza profunda do músculo esquelético, algumas vezes associada à necrose da miofibra, em várias espécies.

Desordens Neuropáticas e da Junção Neuromuscular

A disfunção dos neurônios motores inferiores, nervos periféricos ou junção neuromuscular pode ter efeitos profundos na função muscular.

Desordens Neuropáticas

Existem muitas desordens dos nervos periféricos e algumas desordens de neurônios motores que podem conduzir à atrofia por desnervação do músculo em animais. Elas podem ser hereditárias ou adquiridas. Os nervos longos, como o ciático e o nervo laríngeo recorrente esquerdo, parecem ser particularmente sensíveis ao desenvolvimento de neuropatia adquirida. Muitas das desordens do nervo periférico de animais são discutidas no Capítulo 14. As características de atrofia de desnervação são descritas na seção sobre Respostas do Músculo a uma Lesão.

Desordens da Junção Neuromuscular

A junção neuromuscular é uma modificação da membrana pós-sináptica da miofibra. Na junção neuromuscular, a membrana é dobrada para aumentar a área de superfície e preenchida com canais iônicos especializados conhecidos como *receptores de acetilcolina.* Após a chegada de um potencial de ação na extremidade distal de um nervo motor, os axônios terminais liberam acetilcolina, que se difunde através do espaço sináptico para se ligarem aos receptores de acetilcolina. A ligação abre estes canais, levando ao influxo de sódio, que inicia o potencial de ação do músculo esquelético, que culmina com a contração muscular. A acetilcolina é rapidamente degradada pela acetilcolinesterase liberada pela membrana pós-sináptica, que impede a estimulação continuada e, assim, a contração da fibra muscular.

As desordens que comprometem a habilidade dos impulsos nervosos de viajar através da junção neuromuscular têm profundos efeitos na função do músculo

esquelético. Tecnicamente, entretanto, as miofibras ainda estão inervadas; assim, a atrofia por desnervação não ocorre e nenhuma anomalia está presente no músculo ou no nervo em investigação por microscopia de luz. Várias neurotoxinas (*i.e.*, no veneno de cobras e aranha, e em plantas contendo curare) e fármacos podem afetar a junção neuromuscular, mas as desordens da junção neuromuscular mais comuns que afetam animais são *miastenia gravis*, botulismo e paralisia do carrapato.

Miastenia Gravis

A *miastenia gravis* pode ser adquirida ou congênita. A *miastenia gravis* adquirida é uma desordem imunomediada causada por autoanticorpos circulantes contra receptores de acetilcolina no músculo esquelético (Fig. 15-29). A ligação desses anticorpos ao receptor de acetilcolina na membrana pós-sináptica provoca diminuição significativa no número de receptores funcionais. Os mecanismos pelos quais os anticorpos lesam esses receptores são: (1) dano direto à junção neuromuscular, que pode ser visível por microscopia eletrônica como simplificação da dobra da membrana; e (2) formação de ligação cruzada de anticorpos, que leva à internalização do receptor. Suficientes receptores funcionais de acetilcolina estão presentes para permitir inicialmente a transmissão neuromuscular normal; mas, se há atividade muscular contínua, a diminuição no número de receptores disponíveis provoca fraqueza progressiva e colapso. Por isso, a *miastenia gravis* adquirida resulta em colapso episódico e a estimulação nervosa repetitiva causa diminuição rápida característica na amplitude do potencial de ação motor do composto muscular. O diagnóstico de *miastenia gravis* também pode ser feito depois da injeção intravenosa de inibidores da colinesterase, como o cloreto de edrofônio (Tensilon, ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA), nos animais colapsados. A redução na atividade da colinesterase leva a acetilcolina mais ativa estar disponível dentro da sinapse e a uma restauração rápida, embora transiente, da atividade do músculo esquelético. A detecção de anticorpos para os receptores de acetilcolina no sangue confirma o diagnóstico de *miastenia gravis* adquirida.

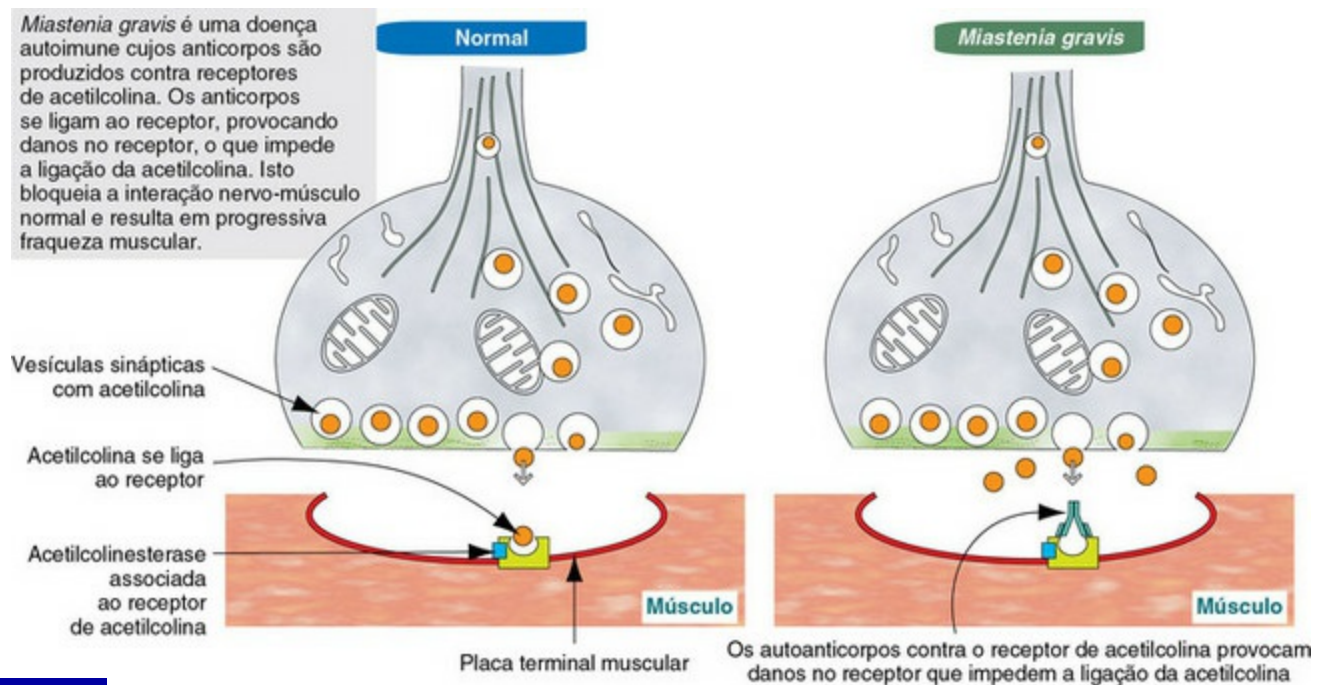



Fig. 15-29 Diagrama esquemático da patogênese da *miastenia gravis* adquirida (autoimune).

(Modificado a partir de Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, ed 2, St Louis, 2006, Mosby.)

A origem dos autoanticorpos que causam a *miastenia gravis* nem sempre é conhecida, mas há uma forte ligação entre anomalias tímicas e o desenvolvimento de *miastenia gravis* em humanos e animais. Células especializadas na medula tímica, conhecidas como *células mioides,* expressam proteínas do músculo esquelético, incluindo aquelas do receptor de acetilcolina. Pensa-se que essas células participam do desenvolvimento da autotolerância. As anomalias do timo, mais comumente o timoma em animais e a hiperplasia folicular tímica em humanos, podem levar à perda da autotolerância aos receptores de acetilcolina. Em tais casos, a remoção do timo anormal pode resultar na restauração da atividade normal da junção neuromuscular. Quando anomalias tímicas não estão presentes, o tratamento com agentes anticolinesterásicos de longa duração e, em alguns casos, agentes imunossupressores, como corticosteroides, é necessário.

A *miastenia gravis* congênita é uma desordem hereditária que é muito menos comum do que a *miastenia gravis* adquirida. Até agora ela tem sido descrita somente em humanos, cães e gatos. Animais com *miastenia gravis* congênita nascem com junções neuromusculares defeituosas que frequentemente têm uma área de superfície

de membrana diminuída, mais bem visualizada com microscopia eletrônica, e, como consequência, uma densidade inerentemente reduzida do receptor de acetilcolina. Esses animais podem estar normais ao nascimento porque há suficientes receptores funcionais de acetilcolina para dar suporte à contração muscular em um neonato. Mas com o rápido crescimento pós-natal, os sinais clínicos de fraqueza progressiva, profunda e sustentada ocorrem como consequência da insuficiência de receptores funcionais para dar suporte à função dos músculos em crescimento.

Botulismo

O botulismo é uma desordem neuromuscular causada pela exotoxina da bactéria *Clostridium botulinum*. A toxina botulínica é considerada uma das toxinas conhecidas mais mortais. O botulismo caracteriza-se por profunda e generalizada paralisia flácida. As sete formas sorologicamente distintas, mas estruturalmente similares, da toxina botulínica são designadas A, B, C, D, E, F e G. A sensibilidade para esses tipos de toxina variam entre as diferentes espécies. Os cães são mais sensíveis à toxina do tipo C; os ruminantes, aos tipos C e D; e os cavalos, aos tipos B e C.

A toxina botulínica consiste em uma cadeia leve e uma cadeia pesada ligadas por uma ligação dissulfeto. A ligação da toxina botulínica aos receptores nos terminais pré-sinápticos dos nervos periféricos é seguida pela endocitose da toxina. Na vesícula endocitótica do nervo terminal, a ligação dissulfeto é clivada e a cadeia leve liberada é translocada para o citoplasma axonal (Fig. 4-27). As cadeias leves da toxina botulínica são metaloproteinases. Numerosas proteínas estão envolvidas na liberação de acetilcolina a partir das vesículas pré-sinápticas e a toxina botulínica bloqueia a liberação de acetilcolina pela clivagem enzimática irreversível de uma ou mais dessas proteínas. As formas diferentes de toxina botulínica afetam diferentes proteínas, mas o resultado final é o mesmo. As junções neuromusculares ativas são as mais sensíveis, o que tem levado ao uso de baixas concentrações de toxina botulínica injetada localmente como tratamento para desordens musculares localizadas que resultam em espasmos.

Os esporos de *Clostridium botulinum* estão comumente presentes no trato

gastrointestinal dos animais e no solo. Sob condições anaeróbicas e alcalínicas favoráveis, esses esporos se tornam ativos, com resultado da produção de toxina. O botulismo pode ocorrer por causa da ingestão da toxina pré-formada, como na alimentação contaminada por roedores mortos ou por organismos originados no solo, ou a partir da toxina produzida por organismos de *Clostridium botulinum* no trato gastrointestinal ou em feridas superficiais (Quadro 15-9). Cães e gatos são as espécies que mais provavelmente ingerem roedores mortos contendo toxina botulínica e são bem resistentes ao desenvolvimento do botulismo. Em medicina veterinária, os cavalos são os mais sensíveis à toxina botulínica. A morte de cavalos, mais frequentemente devido à paralisia dos músculos respiratórios, pode resultar da exposição apenas a quantidades muito pequenas de toxina botulínica. O dano aos terminais pré-sinápticos dos axônios é irreversível e a recuperação do botulismo ocorre somente após o brotamento dos terminais de axônios e o restabelecimento de novas sinapses funcionantes.

Quadro 15-9 Portas de Entrada – Botulismo Equino

Colonização gastrointestinal de ingestão: potros de até 6 meses de idade

Ingestão de toxina botulínica pré-formada: adultos, geralmente a partir de carcaças de roedores no feno ou na alimentação concentrada, ou por contaminação ambiental

Contaminação da ferida: adultos, feridas profundas, incomum

Paralisia do Carrapato

Os carrapatos *Dermacentor* e *Ixodes* podem elaborar uma toxina que também bloqueia a liberação de acetilcolina dos terminais dos axônios. A paralisia do carrapato é observada mais frequentemente em cães e em crianças. A recuperação após a remoção do carrapato pode ser rápida (no período de 24 a 48 horas), indicando que o mecanismo de ação da toxina na paralisia do carrapato não resulta em dano pré-sináptico irreversível, sendo assim diferente daquele da toxina botulínica.

Neoplasia

Os neoplasmas que envolvem os músculos esqueléticos com mais frequência são

aqueles que surgem no músculo ou em suas estruturas de suporte, ou que invadem o músculo a partir de tecido adjacente. As neoplasias metastáticas no músculo são raras.

Tumores Musculares Primários

Presume-se que os tumores com diferenciação de musculatura estriada surjam a partir de células-tronco intramusculares pluripotentes mais do que de células-satélite. Esses tumores são incomuns e são tanto benignos (rabdomioma) quanto malignos (rabdomiossarcoma [Fig. 15-30]). Os tumores intramusculares primários podem surgir igualmente do tecido fibroso, da vasculatura ou de elementos neurais. O tumor mais comum que surge de estruturas de suporte do músculo é o hemangiosarcoma.

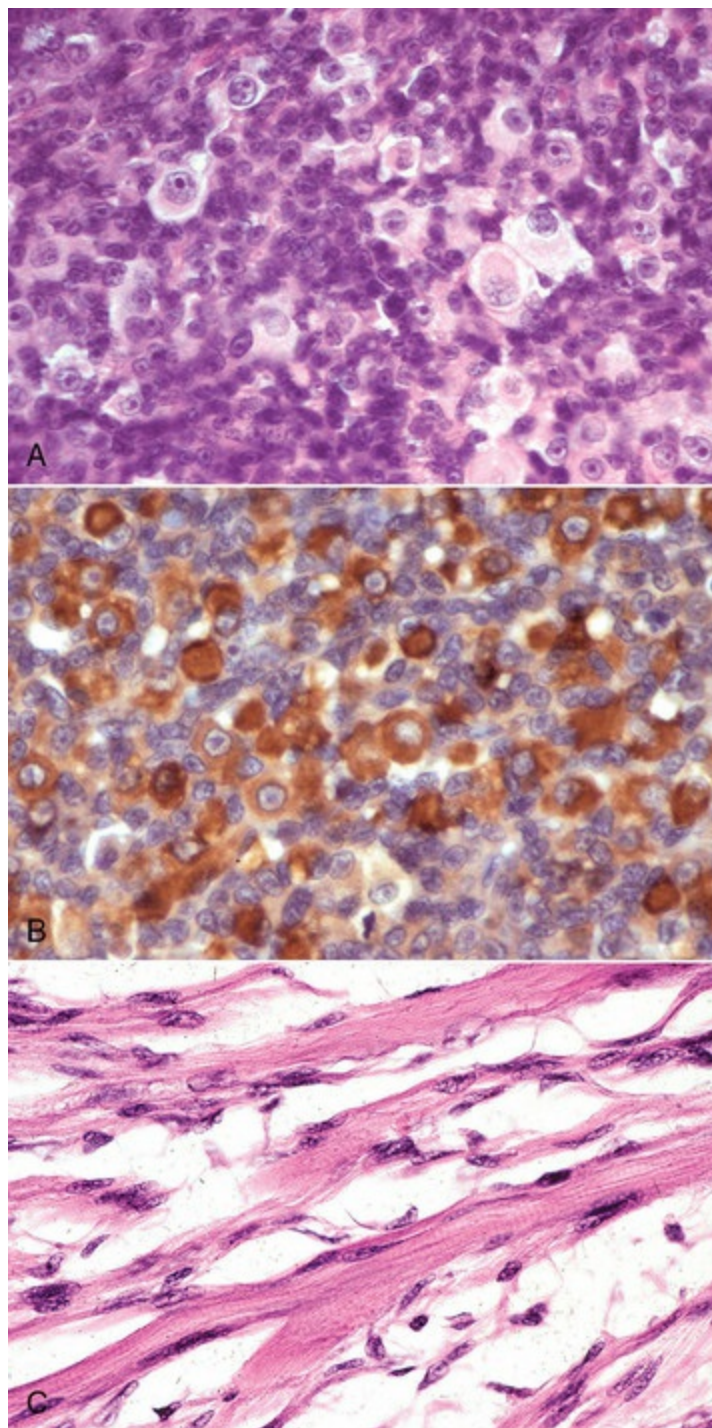



Fig. 15-30 Rabdomiossarcoma.

A, Músculo esquelético, gato. Uma mistura de pequenas células basofílicas redondas com um número menor de grandes células arredondadas com citoplasma eosinofílico proeminente é uma característica do rabdomiossarcoma embrionário. Os núcleos são centrais e eucromáticos, mais frequentemente com um único nucléolo grande. Coloração H&E. **B,** Reação de imunocoloração do mesmo rabdomiossarcoma como mostrado em **A** ilustrando intensa expressão citoplasmática de desmina em muitas células tumorais, indicativas da origem muscular (esquelética, cardíaca ou lisa). Essas células igualmente expressam mioglobina e actina sarcomérica (não mostradas), o que diferencia tumores do músculo esquelético de tumores do músculo liso. Reação da imunoperoxidase para desmina. **C,** Rabdomiossarcoma botrioide, vesícula urinária, cão de raça grande. Estrias transversais, características de um rabdomiossarcoma bem diferenciado, estão presentes nas células tumorais multinucleadas alongadas. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University. **C** cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of*

Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Rabdomioma e Rabdomiossarcoma

Os tumores do músculo estriado que ocorrem em outros locais que não no músculo são os rabdomiomas do coração ou pulmão e os rabdomiossarcomas botrioides da vesícula urinária; eles não são discutidos nesta seção. Rabdomioma e rabdomiossarcoma surgindo do interior do músculo esquelético são mais comuns em cães, seguidos de cavalos e de gatos. Variantes morfológicas incluem células redondas, células fusiformes e células mistas redondas e fusiformes, refletindo os estágios de desenvolvimento do músculo esquelético. Historicamente, o diagnóstico de tumores do músculo esquelético tem contado com a identificação das estriações transversais indicativas de diferenciação sarcomérica. As estriações transversais são observadas com mais frequência em células multinucleadas alongadas conhecidas como *strap cells*; (Fig. 15-30, *C*) e em células ovoides conhecidas como *células em raquete*. Elas são reconhecidas mais facilmente após a coloração com corante de hematoxilina ácida fosfotúngstica (PTAH), mas a busca para estriações transversais pode ser extremamente frustrante e muitas vezes não recompensadora. Atualmente, o diagnóstico dos tumores de origem no músculo esquelético conta principalmente com resultados da investigação imuno-histoquímica que usa anticorpos para proteínas específicas do músculo. A actina e a desmina muscular são expressas por tumores musculares esqueléticos e lisos, mas a mioglobina, a actina sarcomérica, a miogenina e MyoD1 são específicas para o músculo esquelético. Evidências da diferenciação muscular, como miofilamentos primitivos e estruturas da banda Z, também podem ser detectadas por microscopia eletrônica.

Geralmente, o rabdomioma consiste em um tumor de células redondas e ocorre mais comumente na laringe de cães adultos. A idade mais nova relatada é de 2 anos. Os tumores em geral são lisos e nodulares, cor-de-rosa e não encapsulados. Os aspectos histológicos são de células redondas ingurgitadas em estreita aposição que têm núcleos eucromáticos centrais, geralmente com um único núcleo proeminente, e abundante citoplasma granular a vacuolizado eosinofílico. Um pequeno número de

strap cells multinucleadas e alongadas pode, igualmente, ser observado. Mitoses são raras e evidências de invasão são incomuns.

Similarmente à situação em humanos, o rabdomiossarcoma em animais ocorre mais frequentemente em idade jovem e é mais comum na garganta ou na cavidade oral, especialmente na língua. Esses tumores são cor-de-rosa e carnosos, e muitas vezes têm uma invasão local proeminente. A forma mais comum e mais distinta de rabdomiossarcoma em animais é o rabdomiossarcoma embrionário, composto por células redondas primitivas com núcleos eucromáticos proeminentes, um único nucléolo proeminente e citoplasma indistinto ou eosinofílico proeminente ("rabdomioblastos"; Fig. 15-30, *A* e *B*). O rabdomiossarcoma pode, igualmente, conter *strap cells* multinucleadas alongadas (Fig. 15-30, *C*) e células em raquete ovoides. O pleomorfismo celular e nuclear é comum, como é a atividade mitótica. Esses tumores são localmente invasivos e com frequência metastatizam, embora poucos casos tenham sido estudados para documentar qualquer padrão de metástase.

Hemangiossarcoma

As neoplasias vasculares malignas (hemangiossarcomas) que surgem no músculo são mais comuns em cavalos e cães (Fig. 15-31). Os sinais clínicos incluem o inchaço em um músculo, frequentemente com claudicação associada. As preparações citológicas revelam com frequência somente sangue periférico, o que é sugestivo de hematoma. O diagnóstico patológico pode ser difícil se os múltiplos locais dentro da lesão não forem coletados, conforme a quantidade de hemorragia frequentemente exceder a área composta de células proliferativas endoteliais neoplásicas. O hemangiossarcoma intramuscular tem elevada incidência de metástase, geralmente para os pulmões.

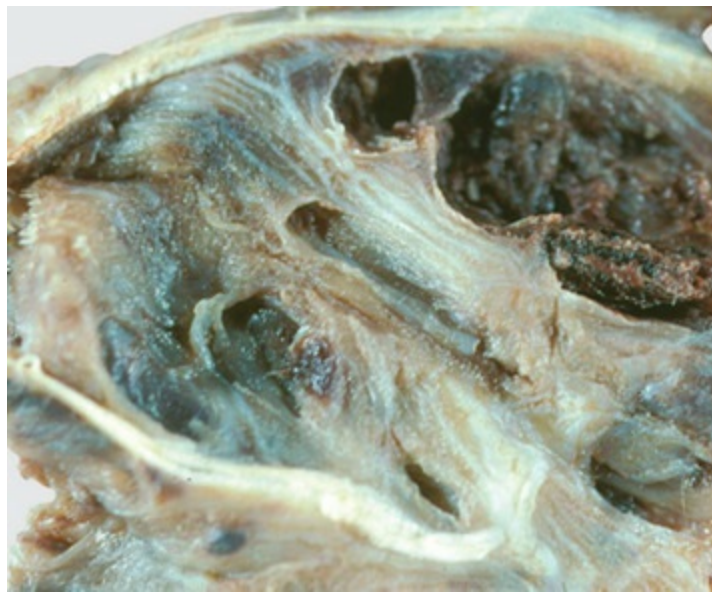



Fig. 15-31 Hemangiossarcoma intramuscular, músculo esquelético cervical, cavalo. As zonas irregulares múltiplas do tumor sólido a cavitário *(superior direito)* com hemorragia substituíram o músculo normal. Amostra fixada em formalina.

(Cortesia de Dr. A. de Lahunta, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Outros Tumores Envolvendo o Músculo Esquelético

Uma variação de lipoma, conhecida como lipoma infiltrativo, frequentemente é localizado no músculo esquelético. Os achados macroscópicos e histopatológicos característicos são adipócitos maduros que invadem o músculo esquelético. Esse tumor é mais comum em cães, mas também tem sido relatado em cavalos jovens. A excisão ampla é o tratamento de escolha porque esse tumor recorre como resultado da invasão local, mas não forma metástase.

A infiltração do músculo esquelético por linfócitos neoplásicos não é incomum. Infiltrados linfocíticos neoplásicos circundam as miofibras e podem causar atrofia da miofibra. Essas células não invadem as miofibras e a mionecrose é rara. Isso ajuda a distinguir o linfoma intramuscular da miosite linfocítica. O exame cuidadoso das células neoplásicas infiltrantes revela tipicamente uma população relativamente monomórfica de linfócitos, que podem ser atípicos na aparência. A imuno-histoquímica para confirmar um único tipo de célula infiltrante também é útil.

O sarcoma vacinal no músculo do gato pode surgir de dentro do sítio da vacinação intramuscular ou se estender para o músculo esquelético subjacente ao local da injeção subcutânea. Ocasionalmente, os mastocitomas e os carcinomas

exibem proeminente invasão do músculo esquelético. O melanoma que surge na pele de cavalos tordilhos velhos frequentemente metastatiza para a fáscia muscular e pode exibir alguma extensão para o interior do próprio músculo. A metástase intramuscular dos tumores é rara (seção sobre Mecanismos de Defesa). A metástase intramuscular do carcinoma, particularmente prostático, pode ocorrer em cães. Quando os carcinomas em áreas de esclerose envolvem o músculo por extensão ou por metástase, a membrana basal do músculo de miofibras adjacentes em geral é destruída, frequentemente resultando em células multinucleadas bizarras, que representam tentativas da regeneração do músculo (Fig. 15-17). Essas células bizarras não devem ser erroneamente interpretadas como células tumorais.

Desordens de animais domésticos por espécie

A função adequada do músculo é essencial para a sobrevivência de qualquer espécie. Muitos animais domésticos foram reproduzidos seletivamente para melhorar a musculatura para a produção de carne, o desempenho ou a aparência. Consequentemente, a doença muscular nos animais pode ter um impacto econômico significativo. Em alguns casos, é a pressão da seleção imposta por humanos que tem resultado no desenvolvimento e na perpetuação de várias condições miopáticas nos animais. É provável que a seleção continuada para o que parece ser uma característica fenotipicamente desejável leve ao reconhecimento de novas mutações genéticas e condições miopáticas no futuro.

É interessante comparar os efeitos das desordens musculares que afetam humanos e animais. A postura quadrupedal dos animais possibilita maior estabilidade, o que pode permitir que um animal permaneça ambulante por algum tempo, quando uma pessoa similarmente afetada seria confinada a uma cadeira de rodas. Entretanto, desordens que resultam em decúbito, mesmo se transitórias, podem ser devastadoras nos rebanhos de criação animal. É muito mais difícil tratar um grande animal durante um período de decúbito do que um ser humano hospitalizado ou um animal pequeno.

As desordens musculares mais comuns e mais importantes nos animais são discutidas por espécie porque essa é a maneira como as doenças são consideradas clinicamente. A mesma doença pode ocorrer em diferentes espécies. Os detalhes das desordens musculares menos comuns são apresentados no Apêndice Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Desordens de cavalos

Talvez não haja nenhuma outra espécie animal doméstica para a qual o desenvolvimento e a função ótima do músculo sejam tão importantes quanto o cavalo. A reprodução seletiva para melhores musculaturas tem ocorrido praticamente em todas as raças de cavalos e pôneis. A habilidade de tal pressão de seleção de perpetuar mutações musculares equinas é exemplificada pela ocorrência relativamente recente da paralisia periódica hipercalêmica (HYPP), na qual uma mutação muscular resulta em aumento de volume e definição do músculo visualmente atraente. Infelizmente, como poderá ser visto na discussão sobre a HYPP mais adiante, tais mutações não resultam frequentemente na melhora da função muscular.

Miopatias Bacterianas e Parasitárias

A infecção por vários organismos bacterianos e por toxinas clostridiais pode causar miopatia no cavalo. Protozoários (*Sarcocystis* spp.) são achados incidentais comuns no músculo equino, mas a lesão muscular induzida por *Sarcocystis* resultando em sinais clínicos de doença muscular é rara.

Miosite Clostridiana (Edema Maligno; Gangrena Gasosa)

A miosite clostridiana no cavalo é uma desordem frequentemente fatal causada pela infecção por várias espécies clostridianas produtoras de toxina, que são grandes bacilos anaeróbicos gram-positivos. O *Clostridium septicum* é a causa mais comum de miosite clostridiana em cavalos, mas o *Clostridium perfringens* tipos A e E, o *Clostridium chauvoei,* o *Clostridium novyi* e o *Clostridium fallax* podem, igualmente, causar infecção. A infecção pode envolver mais de uma espécie clostridiana. Os *Clostridium* spp. são organismos ubíquos que formam esporos dentro do solo e dentro do trato gastrointestinal. Ao contrário do gado, em que o traumatismo não penetrante pode causar o ferimento do músculo e as condições anaeróbicas que ativam os esporos clostridianos já no músculo, a miosite clostridiana nos cavalos praticamente é sempre secundária a uma ferida penetrante. Mais frequentemente, esse é um local de injeção de uma substância não antibiótica, mas a infecção dos locais de feridas por perfuração e o vazamento perivascular de substâncias irritantes de compostos administrados intravenosamente também são possíveis. É igualmente possível que a bactéria clostridiana que entra no sangue através do trato gastrointestinal ferido possa colonizar o músculo danificado. Essa é uma explanação possível para a ocorrência frequente dos sinais de cólica antes do desenvolvimento de miosite clostridiana nos locais de injeção intramuscular de medicamentos, como o flunixin meglumine, que causa lesão muscular localizada. Sob condições anaeróbicas,

os clostrídios proliferam e produzem toxinas que danificam os vasos sanguíneos, resultando em hemorragia e edema, e causam a necrose das fibras musculares adjacentes (Tabela 15-3).

Os sinais clínicos são início agudo de calor, inchaço, e dor dentro de um grupo muscular e fáscia adjacente com febre, depressão, desidratação e anorexia concomitante. Se houver necrose muscular suficiente, as concentrações séricas de AST e CK podem estar leve a moderadamente aumentadas. A morte por toxemia e/ou septicemia ocorre geralmente em 48 horas. O músculo afetado e a fáscia adjacente estão inchados e muitas vezes hemorrágicos, com edema, inflamação supurativa e necrose; gases também podem estar presentes (Fig. 15-32). A vasculite não é observada. Bacilos gram-positivos característicos de *Clostridium* spp. em geral são demonstráveis dentro do tecido afetado.

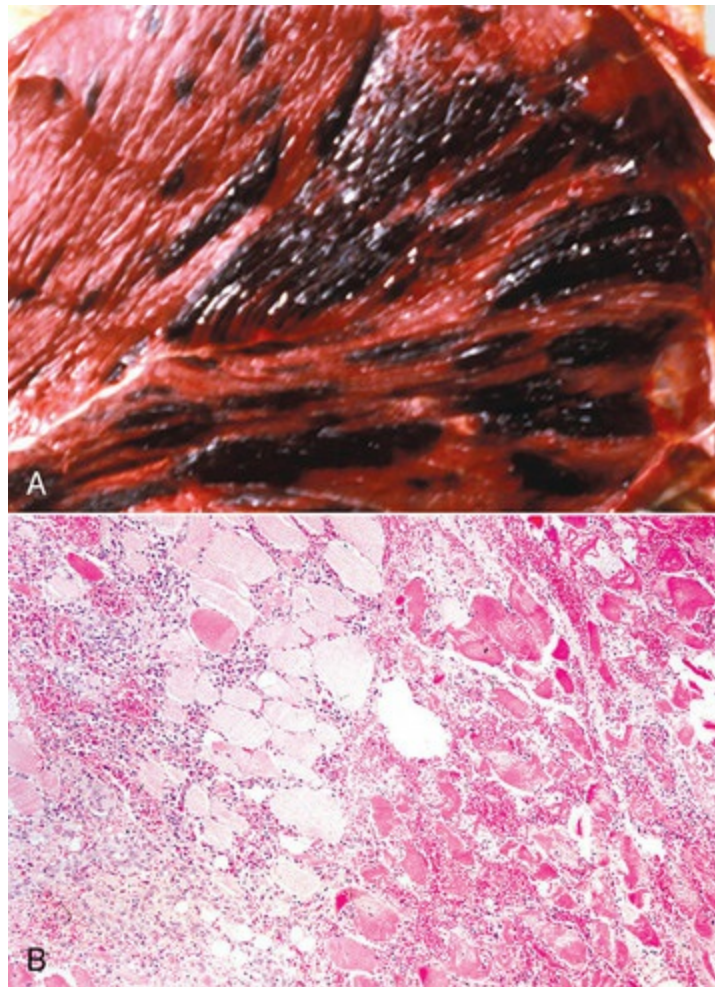



Fig. 15-32 Miosite clostridiana, edema maligno, cavalo.

A, *Clostridium septicum* é a causa mais comum de miosite clostridiana em cavalos. O músculo afetado *(mostrado aqui)* e a fáscia adjacente *(não mostrada aqui)* estão inchados e frequentemente hemorrágicos. **B,** Edema intersticial, hemorragia e células inflamatórias rodeiam numerosas miofibras necrosadas, inchadas e fragmentadas. Fixação em formalina, coloração H&E.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B** cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of*

Veterinary Medicine, Oregon State University.)

O diagnóstico pode ser feito com razoável certeza com base nos achados típicos do histórico, da macroscopia, citologia e histopatologia. O *Clostridium* spp. pode também ser identificado por cultura sob condições anaeróbicas ou por um teste com anticorpo fluorescente. O tratamento deve ser iniciado rapidamente, e inclui incisões cirúrgicas nos músculos afetados para permitir a drenagem e a oxigenação, terapia antibiótica e cuidados de suporte.

Botulismo

Tecnicamente, essa doença é uma desordem da junção neuromuscular e está incluída nesta seção por conveniência. O botulismo é causado pela toxina do *Clostridium botulinum* e não é frequentemente associado à infecção por *Clostridium botulinum*. As portas de entrada da toxina botulínica em cavalos estão resumidas no Quadro 15-9. As bactérias de *Clostridium botulinum* são encontradas como esporos no trato gastrointestinal de muitos mamíferos e os esporos são comuns no solo. A toxina pré-formada no alimento contaminado ou no solo é a causa mais comum de botulismo em cavalos adultos. Entretanto, nos potros, em geral entre 1 semana e 6 meses de idade, a ingestão dos esporos de *Clostridium botulinum* pode levar à proliferação de *Clostridium botulinum* produtores de toxina no trato intestinal, resultando em botulismo tóxico-infeccioso (potros trêmulos). A infecção de ferida é uma causa incomum de botulismo nos cavalos.

A patogênese do botulismo foi discutida anteriormente na seção Desordens Neuropáticas e da Junção Neuromuscular. A ligação irreversível da toxina aos terminais pré-sinápticos dos nervos e o bloqueio da liberação de acetilcolina levam à paralisia flácida profunda e generalizada, que é a marca característica do botulismo. Os sinais clínicos são agudos e progridem rapidamente, geralmente resultando em decúbito. A disfagia e a fraqueza da língua são achados comuns que ajudam a distinguir o botulismo de outras doenças neuromusculares que causam decúbito. As concentrações séricas de AST e CK estão dentro dos limites normais (indicando a ausência de dano às miofibras) ou possivelmente estão aumentadas ligeiramente como resultado de miopatia isquêmica secundária ao decúbito (consulte a discussão mais adiante sobre o tema).

Nenhuma lesão macroscópica ou histopatológica específica está presente em cavalos que morrem de botulismo, embora a pneumonia aspirativa causada pela disfagia possa ocorrer. As fibras musculares estão intactas, a menos que o decúbito tenha comprometido seu suprimento sanguíneo, causando isquemia e necrose da miofibra localizada.

A avaliação do conteúdo estomacal ou do alimento contaminado pode revelar a presença de toxina. Entretanto, os cavalos são extraordinariamente sensíveis à toxina botulínica e, como apenas uma pequena concentração da toxina pode estar presente em um cavalo afetado, os testes disponíveis podem não detectar uma concentração tão baixa de toxina. Na maioria dos casos equinos, o diagnóstico é feito com base na história clínica após a eliminação de outras causas possíveis de fraqueza muscular profunda. Os animais afetados devem ser tratados com a antitoxina botulínica polivalente para prevenir posterior ligação da toxina. A recuperação ocorre após o brotamento dos terminais dos axônios e o restabelecimento de junções neuromusculares funcionais. A vacinação com toxoide *botulinum* é uma medida preventiva eficaz.

Corynebacterium Pseudotuberculosis *(Febre do Pombo)*

Os abscessos intramusculares causados por *Corynebacterium pseudotuberculosis* ocorrem quase exclusivamente em cavalos nas regiões áridas do oeste dos Estados Unidos e do Brasil. O *Corynebacterium pseudotuberculosis* é um bacilo anaeróbico facultativo pleomórfico gram-positivo presente no solo. Pode entrar no músculo através de feridas penetrantes, incluindo locais de injeção. O biotipo mais comum nos cavalos é diferente daquele que afeta ovelhas e cabras, pois é incapaz de reduzir nitratos a nitritos. O alto teor lipídico da parede celular bacteriana contribui para a sobrevivência do *C. pseudotuberculosis* dentro de macrófagos. Exotoxinas bacterianas, como a fosfolipase D, contribuem para a lesão vascular e inibição da função dos neutrófilos. As infecções equinas ocorrem mais frequentemente durante o outono e o começo do inverno, e uma incidência mais elevada da doença com frequência é observada após invernos chuvosos. As infecções são mais comuns nos músculos peitorais, mas outras localizações são possíveis. Os músculos afetados ficam inchados e edematosos, e contêm zonas de tamanhos variados de inflamação supurativa localizada. A febre é comum. O agente causador é isolado prontamente do tecido afetado e pode ser visto em aspirados de abscessos intramusculares. O tratamento geralmente é curativo e inclui terapia com antibióticos e estabelecimento da drenagem de abscessos. Raramente, a infecção por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em cavalos leva à vasculite imunomediada (púrpura hemorrágica; consulte a sessão a seguir).

Miopatias Associadas ao Estreptococo

Duas miopatias degenerativas distintas estão associadas a infecção ou exposição do cavalo ao *Streptococcus equi* ssp. *equi.* Uma, conhecida como *púrpura hemorrágica,* tem sido reconhecida por muitos anos. A outra, conhecida como *rabdomiólise associada ao*

estreptococo e *atrofia muscular,* foi reconhecida somente recentemente.

Púrpura Hemorrágica

Nessa doença, o dano muscular não é causado pela infecção direta dos músculos, mas sim por uma resposta imune ao patógeno bacteriano. O *Streptococcus equi* é a causa mais comum de púrpura hemorrágica em cavalos, mas *Corynebacterium pseudotuberculosis* e possivelmente outras bactérias também podem causar púrpura hemorrágica. Nos casos causados por *Streptococcus equi,* os imunocomplexos circulantes compostos por anticorpos de imunoglobulina A (IgA) e de depósitos do antígeno M estreptocócico se depositam nas paredes de pequenos vasos. Isso leva a vasculite e necrose vascular mural (Fig. 15-33), com resultante hemorragia e infarto das miofibras. É igualmente possível que os anticorpos para a proteína M estreptocócica reajam cruzadamente com miosinas dos músculos esquelético e cardíaco para causar lesão direta.

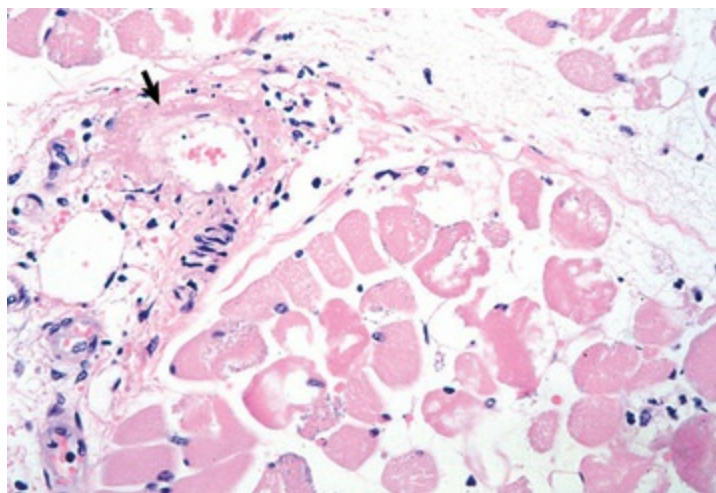



Fig. 15-33 Vasculite intramuscular, púrpura hemorrágica, músculo esquelético, corte transversal, cavalo.

Na parede do vaso sanguíneo *(seta)*, há uma banda de necrose fibrinoide circunferencial contendo debris nucleares. Muitas das miofibras adjacentes estão necrosadas *(áreas centrais à inferior direita)*. Algumas destas miofibras estão fragmentadas e um número pequeno contém finos depósitos basofílicos de mineral. Fixação em formalina, coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Os sinais de miopatia frequentemente acompanham sinais sistêmicos de púrpura pós-estreptocócica em cavalos (*i.e.*, depressão, febre, edema dependente, petéquias ou equimoses, leucocitose, fibrinogênio sérico aumentado e anemia), mas a miopatia pode, da mesma forma, ser a apresentação primária do processo da doença. Os cavalos afetados ficam fracos, podem ter um andar de passo curto e se tornar recumbentes. Mioglobinúria e aumentos muito elevados nas concentrações séricas de

CK e AST são comuns.

Vários músculos estão envolvidos (ao contrário da lesão localmente extensiva da miosite clostridiana) e os músculos afetados contêm hemorragias multifocais a localmente extensivas e edema que dissecam entre fibras musculares necrosadas e fascículos musculares. Os achados patológicos macroscópicos são similares àqueles vistos na miosite clostridiana (Fig. 15-32, *A*), mas as lesões não contêm bolhas gasosas. A lesão vascular (vasculite leucocitoclástica e necrose fibrinoide de vasos sanguíneos; Fig. 15-33) é vista no exame microscópico e é uma característica de diagnóstico.

O diagnóstico baseia-se em um histórico de exposição do cavalo ao *Streptococcus equi* e em típicos achados clínicos, clinicopatológicos e histopatológicos. Devido a esta ser uma desordem do imunocomplexo, a histopatologia, a citologia e as culturas bacterianas do músculo afetado não revelam *Streptococcus equi*. Esta bactéria ou outras bactérias causadoras podem ser cultivadas a partir de outros tecidos afetados, especialmente linfonodos ou bolsa gutural. Um elevado título sérico para proteína M do *Streptococcus equi* apoia fortemente o diagnóstico de púrpura hemorrágica associada ao estreptococo. O tratamento inclui terapia com corticosteroide e cuidados de suporte, mas os cavalos frequentemente sucumbem às outras sequelas da vasculite sistêmica, como infartos gastrointestinais.

Rabdomiólise Associada a Estreptococo e Atrofia Muscular

A síndrome de rabdomiólise aguda grave que resulta em perda rapidamente progressiva profunda generalizada de massa muscular também tem sido observada em cavalos com infecção clínica por *Streptococcus equi* ou em cavalos que tenham sido expostos a esta bactéria mas que não desenvolveram sinais clínicos evidentes de infecção. Essa síndrome ocorre mais frequentemente em cavalos quarto de milha jovens a adultos jovens, mas cavalos jovens de outras raças podem também ser afetados. A atrofia muscular clinicamente reconhecida é frequentemente mais evidente nos músculos glúteos e paraespinhais. Alguns casos têm evidência microscópica de EPSSM concomitante (ver seção sobre Miopatias Hereditárias ou Congênitas), que pode ser um fator predisponente. Em outros, a inflamação intersticial e perivascular não supurativa tem sido detectada, e o mecanismo proposto é o dano imunomediado causado por reação cruzada de anticorpos estreptocócicos com proteínas musculares. Os cavalos afetados não mostram sinais típicos de púrpura hemorrágica, mas muitas vezes apresentam concentrações séricas muito elevadas de CK (muitas vezes mais de 100.000 unidades por litro) e de AST (muitas vezes mais de 10.000 unidades por litro). Os cavalos afetados podem responder à terapia com corticosteroide. A maioria se recupera, mas a recorrência

após subsequente exposição ao *Streptococcus equi* é possível.

Miopatia Protozoária

Os protozoários (*Sarcocystis* spp.) são achados incidentais comuns nos músculos esquelético e cardíaco equinos. Como os protozoários estão nos cistos dentro da própria miofibra e, assim, estão protegidos da fiscalização do corpo, não há nenhuma resposta inflamatória. Suspeita-se que a infecção maciça por *Sarcocystis fayeri* cause uma miopatia degenerativa em cavalos, mas ela é rara. Excepcionalmente, o espessamento localizado da língua tem sido encontrado em cavalos com miosite granulomatosa, o resultado de organismos de *Sarcocystis* dentro da musculatura da língua. A causa de uma inflamação intensa aparentemente incitada por protozoários nesses raros casos é desconhecida.

Espasmos Musculares Associados aos Carrapatos da Orelha

Espasmos musculares episódicos de vários grupos musculares podem ocorrer em cavalos com carrapatos na orelha *(Otobius megnini)*. O mecanismo não é conhecido. O ondeamento dos músculos afetados após a percussão pode ser visto, mas as descargas miotônicas não são encontradas com eletromiografia. O tratamento para os carrapatos da orelha resulta em rápida recuperação.

Miopatias Tóxicas e Nutricionais

A deficiência nutricional, mais frequentemente de selênio, e várias toxinas são causas relativamente comuns de miopatia degenerativa em cavalos.

Miopatia Nutricional

Potros (mais comumente até 2 semanas de idade) e cavalos adultos jovens são mais suscetíveis à miopatia nutricional por causa de uma deficiência dos antioxidantes selênio ou (menos comumente) vitamina E. Nas áreas gravemente deficientes em selênio, como no noroeste do Pacífico nos Estados Unidos*, a miopatia por deficiência de selênio pode ocorrer em cavalos de qualquer idade. Normalmente, o selênio presente no solo é captado pelas plantas em crescimento. Em muitas áreas, o solo é deficiente em selênio e suplementos de selênio nas rações animais devem ser providenciados. A deficiência de vitamina E ocorre em cavalos que comem feno de qualidade marginal a baixa, têm pouco ou quase nenhum acesso ao pasto e nenhuma suplementação de vitamina E. Lesões oxidativas em fibras musculares ativamente contráteis ocorrem como resultado de falta de atividade antioxidante.

Os potros com mais probabilidade de serem afetados são aqueles nascidos de éguas deficientes em selênio. Os potros têm fraqueza generalizada, que pode estar

presente ao nascimento ou se tornar evidente logo após o nascimento. Os potros afetados podem tornar-se recumbentes, mas em geral estão alegres e alertas. Eles muitas vezes continuam a sugar se alimentados com mamadeira, mas a fraqueza dos músculos da faringe e da língua pode levar ao sugamento fraco.

Com mais frequência, os cavalos adultos afetados são aqueles estabulados alimentados somente com feno deficiente em selênio, com a doença clínica sendo vista mais comumente no final do inverno ou começo da primavera. No noroeste do Pacífico americano, a miopatia por deficiência de selênio pode ocorrer em cavalos adultos alimentados somente no pasto ou com feno, podendo surgir em qualquer época do ano. Os cavalos adultos afetados mostram frequentemente o envolvimento preferencial dos músculos temporais e massetéricos (a condição é denominada, às vezes impropriamente, *miosite maxilar* ou *miosite do masseter*) com inchaço e rigidez desses músculos e mastigação prejudicada. O envolvimento do músculo faringiano resulta em disfagia e o envolvimento da língua resulta na preensão prejudicada do alimento, que pode ser confundida com botulismo. Em casos mais crônicos, a atrofia bilateral simétrica dos músculos masseter pode ser evidente, o que pode ser confundido com atrofia secundária à mieloencefalite protozoária. O exame cuidadoso desses cavalos revela frequentemente fraqueza generalizada, evidente como um andar de passo curto e duro. Os cavalos gravemente afetados podem ter um início agudo com decúbito que mimetiza a doença neurológica.

As concentrações séricas de CK e de AST em geral estão leve a moderadamente aumentadas, embora concentrações extremamente elevadas possam ser vistas em potros e em cavalos gravemente afetados. A EMG com agulha concêntrica dos músculos afetados resulta em atividade espontânea anormal (ondas pontiagudas positivas, fibrilações e fasciculações).

Os músculos de cavalos afetados aparecem pálidos (daí o nome doença do músculo branco), frequentemente em uma distribuição desigual (Fig. 15-40). Os músculos mais gravemente afetados são aqueles que têm a carga de trabalho mais elevada (p. ex., músculos cervicais em potros usados durante a amamentação e "batimento" do úbere, músculos proximais dos membros, língua e músculos mastigatórios). A aparência macroscópica depende da extensão da necrose e do estágio. Nas fases iniciais, as estrias amarelas e brancas estão presentes e empalidecem mais tarde; estrias brancas como gizes aparecem com frequência. Os cavalos com deglutição prejudicada podem ter pneumonia aspirativa cranioventral. Os potros e cavalos com deficiência significativa de selênio igualmente terão áreas pálidas de necrose dentro do miocárdio, especialmente na parede e septo ventriculares esquerdos, que são áreas que têm alta carga de trabalho. O estágio da necrose depende da idade das lesões. Nos potros com significativa miopatia aguda

conduzindo à morte ou eutanásia, as lesões estão no estágio de necrose maciça do músculo e mineralização com mínima infiltração de macrófagos (monofásico). Nos animais que têm vivido por mais tempo (*i.e.*, casos subagudos), as lesões são polifásicas e necrose ativa, infiltração por macrófagos e regeneração estão presentes. Embora as fibras do tipo 1 possam se desenvolver com mais probabilidade, na necrose devido à miopatia nutricional nos músculos gravemente afetados, quase todos os tipos de fibras estão afetados. Nos casos com envolvimento do miocárdio, a necrose e a mineralização dos miocardiócitos estão presentes. Se os animais sobrevivem, os miocardiócitos necrosados são substituídos por tecido conjuntivo fibrovascular, que amadurece para formar uma cicatriz.

O diagnóstico provisório de miopatia nutricional baseia-se no típico histórico, aumento nas concentrações séricas de CK e AST, e achados característicos macroscópicos e histopatológicos. O diagnóstico é confirmado pela detecção de concentrações deficientes de selênio ou vitamina E no sangue de animais vivos, ou em amostras de fígado obtidas na necrópsia. Se os cavalos vivem o bastante, a regeneração da miofibra pode restaurar os músculos ao normal. Essa desordem nos potros pode ser prevenida suplementando a ração das éguas com selênio durante a gestação. Os potros nascidos em áreas deficientes em selênio também podem receber vitamina E e selênio injetáveis logo após o nascimento. Aos cavalos adultos jovens, devem ser dados vitamina E e selênio suficientes na dieta. O tratamento com selênio e vitamina E após o início dos sinais clínicos é bem menos eficaz do que a prevenção.

Toxicidade por Ionóforo

A patogênese da toxicidade por ionóforo é discutida na seção Miopatias Tóxicas. Os cavalos são extraordinariamente sensíveis aos ionóforos e sucumbem a doses muito pequenas. Os ionóforos podem estar presentes como contaminantes na alimentação do cavalo ou os cavalos, acidentalmente, podem tomar alimentos destinados a outros animais domésticos contendo ionóforos.

A maioria da literatura disponível refere-se à toxicidade por monensina, mas os efeitos dos outros ionóforos devem ser similares. Na toxicidade aguda da monensina, a morte ocorre devido ao choque e ao colapso cardiovascular, e nenhuma lesão específica é vista no exame *post mortem* nas primeiras 48 horas, embora essa possa estar corada difusamente de rosa pela mioglobina. Se o cavalo sobrevive de 3 a 4 dias, os músculos cardíacos e esqueléticos afetados frequentemente contêm listras pálidas (Fig. 15-34, *A*) e, microscopicamente, a necrose do músculo cardíaco e a necrose segmentar do músculo esquelético está presente (Fig. 15-34, *B;* Fig 15-13, *B*), com concomitante aumento nas concentrações séricas de CK e AST, que podem ser significativas. Dada a profunda sensibilidade dos cavalos aos ionóforos, a toxicidade

do ionóforo nos cavalos é tipicamente o resultado de uma única dose e, assim, a lesão é um processo multifocal monofásico. Isso ajuda a diferenciar a toxicidade do ionóforo da miopatia nutricional, que frequentemente é polifásica. Tanto as fibras do tipo 1 quanto as do tipo 2 são afetadas. Se o cavalo sobrevive, a necrose é seguida por regeneração da miofibra, que pode restaurar os músculos ao normal, mas os miocardiócitos necróticos são substituídos por fibrose por causa da falta de regeneração significativa pelos miocardiócitos. Os cavalos que morrem 14 dias após exposição ao ionóforo com frequência apresentam músculos esqueléticos normais e fibrose miocárdica extensa. A insuficiência cardíaca aguda e a morte devido à cicatriz miocárdica podem ocorrer meses a anos após a aparente recuperação clínica da exposição ao ionóforo.

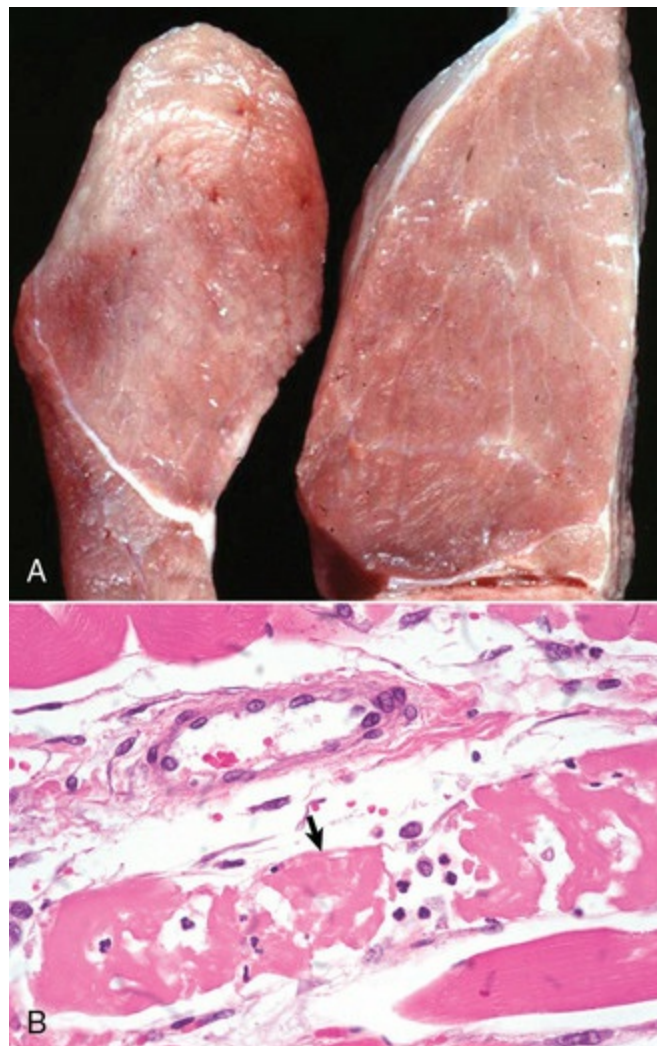



Fig. 15-34 Toxicidade do ionóforo, monensina, músculo esquelético.

A, Necrose. Os focos branco-pálidos a cinzentos são áreas de miofibras necrosadas. O miocárdio frequentemente também conterá lesões similares. **B,** Necrose segmentar da miofibra (2 dias de idade), corte longitudinal, cavalo. O segmento da miofibra *(seta)* visível aqui está necrosado, fragmentado e infiltrado por macrófagos e neutrófilos. Note a lâmina basal intacta e o endomísio em ambos os lados da miofibra que irá conter a miofibra em regeneração e, portanto, facilitar a resolução. A toxicidade do ionóforo resulta na sobrecarga de cálcio e na morte dos miócitos esqueléticos (e também

cardíacos). Fixação em formalina, coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. J. Wright, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, Universidade of Tennessee.)*

O diagnóstico baseia-se em um histórico que inclui tanto a ingestão de ionóforos quanto a presença de achados característicos macroscópicos ou histopatológicos. A análise do alimento ou do conteúdo gástrico para ionóforos é definitiva. O tratamento para cavalos intoxicados por ionóforos é de suporte, pois não há nenhuma terapia específica.

Toxicidades de Plantas

Uma variedade de plantas tóxicas é conhecida por causar necrose do músculo em cavalos (consulte também Miopatias Tóxicas). Essas incluem *Cassia occidentalis* (fedegoso) e *Thermopsis* spp. A maioria das toxicidades associadas a plantas nos cavalos está associada a plantas que crescem nos pastos ou empacotadas no feno. A necrose frequentemente é polifásica, indicando um período prolongado de ingestão. A mionecrose cardíaca pode ou não estar presente. No Reino Unido e menos comumente no centro-oeste dos Estados Unidos, uma síndrome de mionecrose associada à pastagem foi documentada em cavalos. A causa deste distúrbio, também conhecido como *mioglobinúria atípica,* é ainda desconhecida. Toxinas clostridiais (especificamente *Clostridium sordellii* e *Clostridium bifermentans*) e micotoxinas ambientais são consideradas possíveis causas.

Miopatias Hereditárias ou Congênitas e Desordens Miotônicas

Paralisia Periódica Hipercalêmica

A paralisia periódica hipercalêmica (HYPP) é uma desordem miotônica que afeta os cavalos cuja ascendência remonta a um garanhão quarto de milha chamado *Impressive*. Os cavalos afetados em geral apresentam grupos musculares notavelmente bem definidos, o que causou sua popularidade pela demonstração no cabresto. A doença é herdada como doença autossômica dominante; portanto, os cavalos afetados podem ser heterozigotos ou homozigotos. Potros homozigotos frequentemente têm uma distinta disfunção muscular laringiana que resulta em laringoespasmo e respiração forçada. A maioria dos cavalos homozigotos não sobrevive; caso sobrevivam, tornam-se inválidos.

O defeito subjacente na HYPP é uma mutação pontual no gene que codifica a subunidade α do canal de sódio do músculo esquelético. Esse defeito causa inativação

anormal (atrasada) da atividade do canal de sódio, resultando em instabilidade da membrana e atividade elétrica contínua da fibra muscular, que é refletida em achados da EMG (ver discussão adiante sobre o tema). A patogênese dos sinais clínicos da HYPP é complexa e não inteiramente entendida tanto em cavalos quanto em humanos com uma doença similar. Heterozigotos afetados têm um mosaico de canais de sódio normais e anormais, e os potenciais de repouso da membrana muscular são tipicamente menores que o normal. Isso leva a aumento provável na geração elétrica de um potencial de ação muscular prolongado, resultando em miotonia transiente. Quando canais de sódio anormais são ativados, a resposta para o resultante sódio intracelular aumentado anormalmente é liberar potássio para o meio extracelular e a corrente sanguínea, resultando em hipercalemia. A hipercalemia não é, entretanto, um achado consistente. A alimentação com alimentos com altos níveis de potássio, como produtos da alfafa, ou alimentos com melaço adicionado pode precipitar os sinais clínicos da HYPP, possivelmente pela ativação dos canais de sódio anormais. Outra consequência potencial da prolongada ativação dos canais de sódio anormais é a inativação dos canais de sódio normais, resultando em paralisia flácida e colapso. Esse resultado deve explicar os sinais típicos observados durante os episódios que incluem espasmo muscular transitório (miotonia), com protrusão da terceira pálpebra, acompanhado por paralisia flácida generalizada. A temperatura muscular reduzida, que ocorre como resultado de uma chuva fria, pode precipitar colapsos episódicos em cavalos com HYPP, possivelmente pela redução na atividade do trocador sódio-potássio no músculo (Na-K ATPase), um meio importante pelo qual o músculo afetado compensa a atividade anormal do canal de sódio. O decúbito pós-anestésico e a hipertermia associada à anestesia têm também sido vistos em cavalos com HYPP. Os cavalos afetados podem parecer normais por muitos anos, podem ter múltiplos episódios de colapso ou morrer agudamente. As concentrações séricas de CK e AST em geral estão normais. O fluxo iônico anormal ocorre em todo o momento nos cavalos afetados e a EMG com agulha concêntrica entre episódios paralíticos revela fasciculações persistentes características.

Não existem achados patológicos macroscópicos em cavalos com HYPP além da musculatura macroscópica proeminente. A disfunção muscular esquelética em cavalos com HYPP é causada pelos fluxos iônicos anormais que podem provocar espasmos e fraqueza; portanto, o músculo esquelético afetado geralmente apresenta-se histologicamente normal. Em alguns casos, vacúolos intracitoplasmáticos espalhados (miopatia vacuolar) podem estar presentes em fibras do tipo 2. Os achados patológicos característicos de HYPP são apenas evidentes ao nível ultraestrutural, onde cisternas terminais dilatadas do retículo sarcoplasmático são encontradas.

O diagnóstico pode ser feito com razoável certeza com base nos sinais clínicos característicos (espasmos musculares geralmente ocasionando paralisia flácida) e nos achados clinicopatológicos (hipercalemia) em cavalos da linha reprodutiva do Impressive. Fasciculações com EMG com agulha concêntrica são também diagnósticas. O teste mais confiável e simples, entretanto, é um teste com base no DNA realizado em células brancas do sangue periférico ou, como descrito mais recentemente, em células obtidas a partir da base dos pelos da crina ou da cauda. O tratamento consiste em alimentação com dieta pobre em potássio, o que significa evitar produtos como alfafa e melaço. Uma dieta pobre em potássio pode ter êxito no controle dos sinais em muitos casos. Casos mais graves podem ser tratados com o diurético acetazolamida, que causa aumentada excreção urinária de potássio. Episódios agudos podem ser tratados com dextrose intravenosa ou insulina, ou com soluções orais de açúcar, como xarope de açúcar. A administração de glicose para estimular a secreção de insulina, ou a própria insulina, ajuda a aliviar os sinais porque ajuda a direcionar o movimento intracelular do potássio junto com a glicose.

Miopatia por Acúmulo de Polissacarídeo Equina (EPSSM)

A EPSSM é uma miopatia mais comumente reconhecida no Quarto de milha, Warmblood, Árabe, Morgan, pônei das Américas e raças relacionadas com os cavalos de tração. Ela também ocorre em muitas outras raças de cavalos e pôneis, incluindo cavalos miniaturas. A investigação de amostras musculares equinas tem revelado uma incidência espantosamente alta de aproximadamente 66% em todos os cavalos relacionados com cavalos de tração e aproximadamente 30% em todos os cavalos leves. Nem todos os cavalos afetados exibem sinais clínicos óbvios de disfunção muscular. Essa desordem é hereditária com um traço autossômico dominante.

Em contraste, para outras glicogenoses que afetam o músculo esquelético, até o momento, nenhuma anormalidade nas vias glicolíticas e glicogenolíticas tem sido identificada no músculo esquelético, tornando essa desordem equina única; contudo, suspeita-se de uma subjacente desordem metabólica de carboidratos. Os cavalos afetados parecem ter captação de glicose sanguínea para o músculo mais rápida do que os controles, embora o exato mecanismo para esse fenômeno ainda seja desconhecido. Uma mutação pontual no gene da sintase de glicogênio 1 do músculo esquelético (GYS1) foi recentemente associada a alguns, mas não todos, casos de EPSSM. Um teste de DNA para essa mutação está disponível. A acumulação anormal de glicogênio intracitoplasmático (confirmado por PAS positivo, sensível à amilase) nas fibras do tipo 2 é o achado histológico. Em casos graves, agregados de glicogênio anormal são eventualmente ubiquitinados, resultando em inclusões resistentes a amilases compostas de glicogênio e proteína filamentosa. Certas raças, como o

Quarto de milha e as raças relacionadas com os cavalos de tração, parecem ser mais propensas ao desenvolvimento de inclusões resistente à amilase, enquanto os agregados de glicogênio são mais comuns em outras raças. A explicação para essa diferença ainda é desconhecida, apesar de as raças propensas a desenvolver inclusões resistentes à amilase serem também aquelas raças mais propensas a ter mutação em GYS1.

Os sinais clínicos são variáveis, mas considera-se que todos sejam causados pela produção de energia insuficiente pelas fibras musculares afetadas. A função da miofibra anormal causada pela alteração da arquitetura secundária à deposição intramiofibra do polissacarídeo complexo também é um mecanismo possível, mas a excelente resposta à terapia, mesmo em cavalos com significativo acúmulo de inclusões intramiofibra de polissacarídios acumulados, sugere que este é menos significativo do que o metabolismo energético alterado. A rabdomiólise por esforço recorrente (consulte a discussão adiante) é um sinal comumente reconhecido, mas a inexplicável claudicação do membro pélvico é mais comum do que a rabdomiólise clínica. Cavalos afetados também podem tem um andar duro, atrofia muscular simétrica, dor nas costas, câimbra muscular que resulta em flexão anormal do membro posterior característica de harpejamento, e fraqueza generalizada ou dos membros pélvicos bilaterais. Em cavalos de tração, a súbita ocorrência de decúbito espontâneo ou decúbito pós-anestésico em virtude de miopatia pode ocorrer. Concentrações séricas de CK e AST estão marcadamente aumentadas após episódios de rabdomiólise por esforço, mas podem estar somente leve a moderadamente aumentadas nos cavalos afetados após exercício ou ocorrência de decúbito. Considera-se que as concentrações séricas normais de CK e AST nos cavalos afetados indicam que a disfunção muscular não está acompanhada de mionecrose manifesta. A EMG com agulha concêntrica pode revelar atividade espontânea anormal (ondas pontiagudas positivas espalhadas e fibrilações).

Em casos graves, nos quais os cavalos tenham morrido ou sido sacrificados por causa de rabdomiólise ou decúbito, os músculos podem estar rosa-pálido ou tingidos difusamente de vermelho (tingimento de mioglobina), o que pode ser confundido com autólise. Zonas pálidas multifocais podem estar presentes (Fig. 15-36, *A*). Em cavalos de tração e, esporadicamente, em cavalos de outras raças, a miopatia crônica pode resultar em redução global da massa muscular. Os músculos dos cavalos de tração gravemente afetados também podem apresentar tamanho normal, mas podem conter estrias pálidas nas quais as miofibras tenham sido substituídas por gordura. Os músculos mais afetados são aqueles do membro traseiro proximal (especialmente músculos glúteos, semimembranosos e semitendinosos) e músculos epaxiais do dorso (p. ex., longissimus), embora qualquer um dos grandes grupos musculares de "força",

incluindo os músculos peitorais e ao redor do ombro, possam ser afetados. Rins inchados e escuros (nefrose mioglobinúrica) causados por mioglobinúria podem ser observados em cavalos morrendo com rabdomiólise severa. A extensão da necrose evidente da miofibra é extremamente variável; necrose maciça ou regeneração pode ser vista após rabdomiólise severa, enquanto apenas mínimas fibras necróticas espalhadas podem ser observadas em cavalos recumbentes. As lesões são monofásicas, se há somente um único ataque de rabdomiólise por esforço; ou polifásicas, se há repetidos ataques de lesão menos grave induzida pelo exercício. Polissacarídeo anormal está sempre presente, mas a necrose da fibra é incomum em amostras de biópsia muscular coletadas a partir de cavalos afetados enquanto eles se apresentam clinicamente normais.

O achado histológico característico é o agregado de material intracitoplasmático que se cora positivamente pela reação do PAS para o glicogênio (Fig. 15-35, *A*). Em casos graves, múltiplas inclusões intracitoplasmáticas pálidas também estão presentes em cortes corados por H&E (Fig. 15-35, *B*). Essas inclusões são positivas pela reação do PAS (Fig. 15-35, *C*) e resistem à digestão por amilase e não são, portanto, glicogênio. Os termos usados para descrever esse material resistente à amilase incluem *amilopectina, poliglucosan* e *complexo de polissacarídeo*. Nos casos crônicos, as miofibras também apresentam alterações miopáticas crônicas (atrofia, hipertrofia ou núcleos internos), e substituição das miofibras por gordura após a perda de miofibras pode ocorrer em casos gravemente afetados.

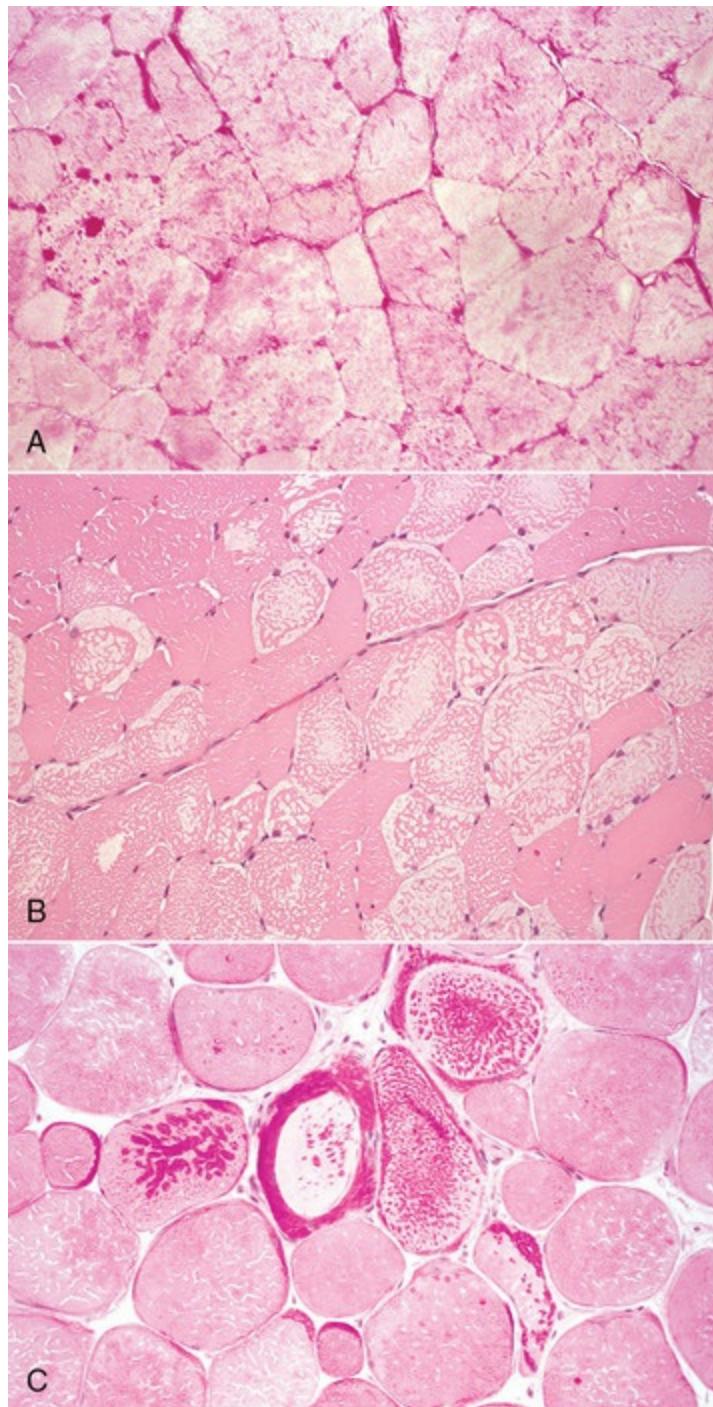



Fig. 15-35 Miopatia de acúmulo de polissacarídeo equina, músculo semimembranoso, cortes transversais, cavalo.

A, Note a quantidade aumentada e a distribuição irregular do glicogênio com coloração rosa-escuro. Os agregados anormais estão presentes abaixo do sarcolema e dentro do citoplasma. Fixação em formalina, reação do PAS. **B,** Forma severa. Inúmeras miofibras contêm várias inclusões pálidas *(rosa muito claro)* subsarcolemais e intracitoplasmáticas de polissacarídeo acumulado. Fixação em formalina, coloração H&E. **C,** Essas inclusões mostradas em **B** coram intensamente com PAS, mas não são digeridas pela amilase *(não mostrado)* e são características do que é chamado de *polissacarídeo complexo, amilopectina* ou *poliglucosan.* Fixação em formalina, reação do PAS.

(Cortesia de Dr. B.J. Cooper, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

No momento, a detecção da mutação GYS1 fornece um diagnóstico definitivo de

EPSSM, mas este teste não é muito sensível. O teste mais sensível para o diagnóstico de EPSSM depende de achar alterações histopatológicas características nas amostras musculares de cavalos com sinais clínicos apropriados. Amostras dos músculos glúteo, semimembranoso e semitendinoso são as preferidas, embora alterações no músculo longissimus também sejam encontradas, especialmente em cavalos com dor nas costas. Um diagnóstico presuntivo de EPSSM pode ser feito com base nos achados clínicos característicos em raças predispostas. O tratamento tem contado com a alteração da dieta para minimizar a ingestão de amido e açúcar (menos de 15% do total diário de calorias) e maximizar a ingestão de gordura (pelo menos 20% a 25% do total diário de calorias vindas da gordura). Grãos e comidas doces são substituídos por alimentos com muita fibra, pouco amido e pouco açúcar, com gordura adicionada na forma de óleo vegetal, gordura em pó ou suplementos de farelo de arroz rico em gordura. Fornecer ao cavalo exercício regular e o máximo de tempo possível em um pasto ou *paddock* são também importantes. O tratamento é bem-sucedido na maioria dos casos.

Deficiência de Enzima Ramificadora de Glicogênio

A deficiência de enzima ramificadora de glicogênio (GBE) ou glicogenose tipo IV é uma doença causada pela falta congênita de uma enzima do glicogênio, GBE, e é uma doença emergente em cavalos Quarto de milha e Paint Horse americano. É herdada como um traço autossômico recessivo. Potros afetados podem ser abortados, natimortos ou nascerem fracos, ou podem ter tendões contraídos, rabdomiólise ou insuficiência cardíaca em idade precoce. A consequência da deficiência de GBE é o acúmulo de longas cadeias não ramificadas de glicose dentro das células que provoca formação anormal de glicogênio e depósitos intramiofibras. Essas moléculas deveriam normalmente ser convertidas em glicogênio na presença da GBE no passo final da formação do glicogênio. Não existem achados patológicos macroscópicos específicos. O edema pulmonar pode ser encontrado em potros que morrem por insuficiência cardíaca. Os achados histopatológicos característicos são inclusões hialinas arredondadas lembrando a amilopectina (corpúsculos de poliglucosan) dentro de miócitos cardíacos e esqueléticos, especialmente fibras de Purkinje, e em um menor grau dentro de hepatócitos. Diferentemente do glicogênio, as inclusões são positivas à reação do PAS e resistentes à digestão pela amilase. Como acontece com outros defeitos metabólicos dos carboidratos, suspeita-se que uma falta na produção de energia pelas fibras afetadas seja a base da disfunção celular. O rompimento da citoarquitetura causado pela deposição de amilopectina também pode contribuir. A análise do sangue periférico ou do músculo esquelético para a atividade da GBE identifica animais afetados com atividade da GBE significativamente reduzida e

portadores em que a atividade da GBE está moderadamente reduzida. Um teste de DNA usando a base dos pelos da crina ou da cauda está disponível agora para detectar cavalos portadores e afetados. Não existe tratamento para essa desordem.

Miotonia e Miopatia Mitocondrial

Uma desordem miotônica ocorre, ocasionalmente, em cavalos e uma miopatia mitocondrial tem sido descrita em cavalos Árabes. Essas desordens são discutidas com mais detalhes no Apêndice Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Outras Miopatias Equinas

Rabdomiólise por Esforço

A rabdomiólise por esforço equina (amarração, atamento, azotúria, mal da segunda-feira) é caracterizada clinicamente por súbita ocorrência de andar rígido, relutância em se mover, inchaço dos grupos musculares afetados (especialmente glúteos), suor, e outros sinais de dor e desconforto. Concentrações séricas de CK e AST estão, com frequência, marcadamente aumentadas. Os sinais podem aparecer durante ou imediatamente após o exercício, mas somente raramente a rabdomiólise por esforço está associada ao exercício exaustivo. Em cavalos gravemente afetados, mesmo exercícios mínimos, como andar fora do estábulo, podem causar sinais clínicos. A alimentação com muitos grãos e a falta de exercício físico regular têm sido reconhecidas como sendo fatores que levam à lesão muscular induzida pelo exercício durante muitos anos. Teorias anteriores com relação à patogênese da rabdomiólise por esforço equina incluem o desenvolvimento de acidose láctica, deficiência de selênio e/ou vitamina E, hipotireoidismo e anomalias eletrolíticas sistêmicas. Apenas recentemente os estudos concluíram que a acidose láctica não é um achado em cavalos com rabdomiólise por esforço, que cavalos com hipotireoidismo não demonstram sinais de miopatia degenerativa e que anomalias eletrolíticas como causa primária de rabdomiólise por esforço equina são raras. Ainda se considera que a deficiência de selênio ou vitamina E pode exacerbar os sinais de rabdomiólise por esforço em cavalos predispostos, mas nem a vitamina E nem a deficiência de selênio são consideradas causas primárias. Estudos recentes descobriram que os cavalos afetados têm tipicamente uma miopatia subjacente, mais frequentemente EPSSM. Existem algumas evidências que sugerem que a rabdomiólise por esforço recorrente em cavalos Puro-sangue inglês (PSI) seja resultado da homeostase anormal do cálcio no músculo esquelético, embora em outros PSI afetados tenha sido encontrada EPSSM. Como a necrose muscular *per se* não é dolorosa e não causa inchaço muscular, suspeita-se que outros fatores tenham papel nessa desordem no cavalo.

Esses fatores incluem lesão oxidativa nas membranas musculares que ocorre secundariamente a necrose segmentar e a subsequente produção de compostos radicais livres derivados do oxigênio e comprometimento vascular, resultando em isquemia (*i.e.*, síndrome do compartimento quando ocorre lesão muscular em um músculo com fáscia apertada e relativamente não expansível, como os músculos glúteos e longissimus). O dano oxidativo pode explicar o benefício percebido de suplementação de vitamina E e selênio em cavalos afetados.

Os achados macroscópicos são semelhantes àqueles descritos para EPSSM (*i.e.*, inicialmente, áreas de músculo que estão rosa-pálido ou tingidas de vermelho difusamente; Fig. 15-36, *A*). Os achados histológicos são necrose da fibra muscular localizada ou amplamente disseminada (Fig. 15-36, *B*) acompanhada pela sequência usual de eventos: infiltração por macrófagos e regeneração. As fibras afetadas são primariamente fibras do tipo 2. As lesões podem ser tanto monofásicas quanto polifásicas.

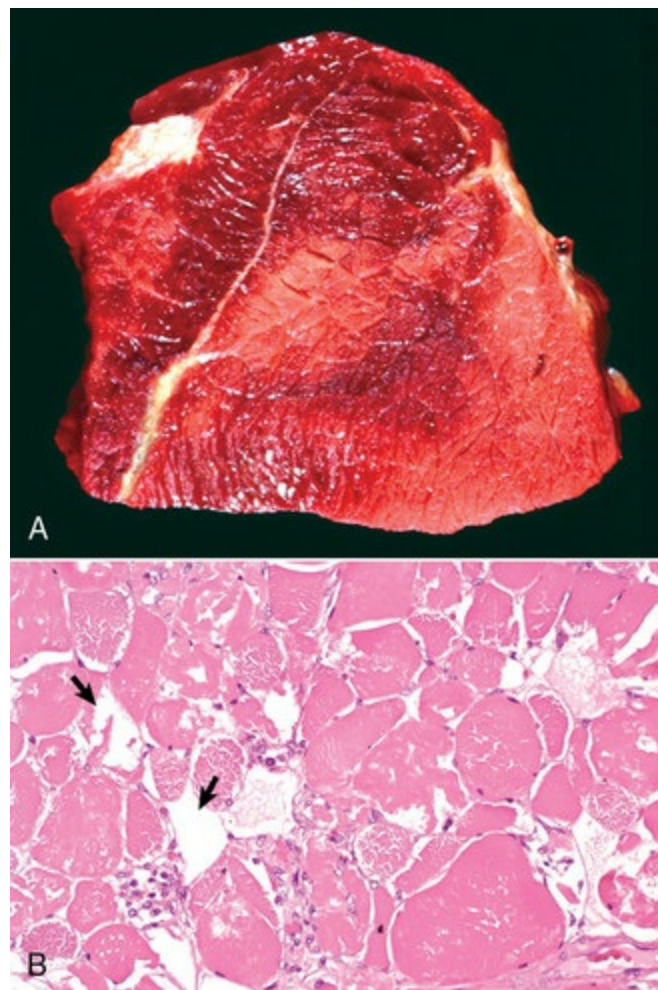



Fig. 15-36 Rabdomiólise aguda, músculo esquelético, cavalo.

A, Os músculos afetados podem estar rosa-pálidos ou tingidos difusamente de vermelho, o que pode ser confundido com autólise. As zonas pálidas multifocais igualmente podem estar presentes. **B,** Necrose segmentar da miofibra, músculo semitendinoso, corte transversal. A maioria dos miócitos está

necrosada e no estágio da necrose de coagulação. Em algumas miofibras, a necrose está em estágio avançado e o sarcoplasma necrosado está lisado, deixando os tubos sarcolemais vazios *(setas)*. Um par de miofibras necrosadas está em um estágio ainda mais avançado e contém um pequeno número de macrófagos. Fixação em formalina, coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. B.J. Cooper, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

O diagnóstico é baseado nos sinais clínicos típicos e evidências clinicopatológicas de lesão muscular (atividade aumentada de CK ou AST). O tratamento para um episódio agudo inclui agentes anti- inflamatórios não esteroides, acepromazina e repouso. A avaliação cuidadosa do paciente para a evidência de lesão renal (nefrose mioglobinúrica [pigmentar]) devido à liberação de mioglobina a partir do músculo danificado é indicada. O tratamento a longo prazo e a prevenção incluem correção de qualquer deficiência concomitante de vitaminas, eletrólitos ou minerais e, principalmente, uma mudança na dieta para uma que seja rica em gordura e fibras e pobre em amido e açúcar, como descrito para cavalos com EPSSM (ver Miopatias Hereditárias ou Congênitas). Os PSI com rabdomiólise por esforço recorrente causada por suspeita de anormalidades subjacentes no manejo do cálcio do músculo esquelético também respondem bem a esse tipo de dieta.

Hipertermia Maligna

Em cavalos, a hipertermia maligna (HM) pode ocorrer durante a anestesia geral. A hipertermia também pode ocorrer durante a recuperação da anestesia, a qual às vezes é chamada de *hipermetabolismo* para se distinguir da HM verdadeira. Um defeito genético no receptor de rianodina do músculo esquelético similar à HM em humanos, cães e suínos tem sido identificado em alguns cavalos com HM deflagrada por agentes anestésicos. Um teste de DNA para a mutação HM está disponível. Alguns cavalos afetados com uma síndrome semelhante à hipertermia maligna que ocorre durante a anestesia ou durante a recuperação da anestesia têm HYPP ou EPSSM; mas, em alguns casos, a causa exata da hipertermia ainda não está clara. É provável que, similarmente à hipertermia em humanos, uma variedade de miopatias subjacentes, especialmente aquelas que resultam em desacoplamento das mitocôndrias nos miócitos esqueléticos (ver a seção sobre Hipertermia Maligna), possa predispor animais à hipertermia associada à anestesia. Estudos de músculos provenientes de cavalos com rabdomiólise por esforço têm detectado mitocôndrias frouxamente acopladas, que poderiam predispor a episódios semelhantes à HM. A extensão da declarada necrose da fibra muscular causada pela hipertermia maligna varia, mas frequentemente é grave.

Miopatia Isquêmica

Em adição ao dano vascular resultante das toxinas clostridianas ou vasculite imunomediada, a miopatia isquêmica dos músculos peitorais e dos membros pode ser vista em cavalos recumbentes como o resultado da pressão que interfere na perfusão vascular. Uma vez que o cavalo é movido ou fica em estação, a lesão de reperfusão pode ocorrer. O desenvolvimento da síndrome do compartimento pode contribuir para a lesão isquêmica (consulte a seção sobre Distúrbios da Circulação). A miopatia isquêmica dos músculos abdominais pode ser observada após pressão prolongada por se ter sido levantado por uma alça. Nesses casos, os músculos afetados geralmente mostram alterações degenerativas ou regenerativas que estão todas no mesmo estágio (necrose monofásica). A necrose e a regeneração concomitante (necrose polifásica) também podem ser observadas em cavalos que estão suspensos por uma alça ou recumbentes por um extenso período de tempo, como durante vários dias. A recuperação depende da extensão da área isquêmica e da capacidade do músculo de se regenerar (*i.e.*, dependendo se a lâmina basal está intacta e se as células-satélite se tornaram necróticas devido à isquemia).

A isquemia transiente do músculo do membro pélvico como resultado da trombose mural aortoilíaca ocorre em cavalos. A causa da trombose é desconhecida, embora tenha sido atribuída à migração de larvas de estrôngilos através da parede aórtica, danificando a íntima. Tipicamente, o trombo não é oclusivo e os sinais clínicos de disfunção no membro pélvico ocorrem somente durante ou após exercício extenuante, como em uma corrida. Um andar de passo curto e uma temperatura reduzida da superfície da porção distal do membro afetado durante os episódios são característicos. Pelo fato de a isquemia ser transiente, há poucos estudos patológicos. Mas a declarada necrose da miofibra é considerada mínima e a recuperação geralmente é rápida. A cirurgia para remover o trombo pode ser curativa.

Miopatia Pós-anestésica

A miopatia degenerativa pode ocorrer em cavalos submetidos ao decúbito prolongado durante anestesia geral. Em alguns casos, o dano muscular pode ser o resultado da isquemia a partir de hipotensão sistêmica que provoca hipóxia muscular ou a partir da pressão causada pelo peso de grandes massas musculares durante o decúbito, especialmente quando acolchoamento adequado não é providenciado. As miopatias subjacentes de vários tipos também predispõem à miopatia pós-anestésica. No dano isquêmico, a localização das lesões depende da posição do cavalo durante a anestesia. No decúbito dorsal, os músculos glúteos e longissimus ficam isquêmicos; no decúbito lateral, os músculos tríceps braquial, peitoral, deltoide e braquiocefálico do membro sob o corpo tornam-se isquêmicos. O mecanismo básico é que a pressão nos

músculos excede a pressão de perfusão nos capilares. O uso de acolchoamento adequado sob o cavalo recumbente e a manutenção da pressão sanguínea normal durante a anestesia têm reduzido grandemente a incidência de miopatia pós-anestésica pela isquemia muscular em cavalos. Hoje em dia, a miopatia subjacente, particularmente a EPSSM, parece ser a causa mais comum de miopatia pós-anestésica em cavalos.

Miopatias Endócrinas

Embora frequentemente sugira-se que o hipotiroidismo seja uma causa de disfunção muscular em cavalos, estudos em cavalos experimentalmente tireoidectomizados têm falhado em apoiar o hipotiroidismo como uma causa de miopatia equina. A hiperfunção hipofisária provocada por adenoma ou hiperplasia em cavalos idosos, que causa a doença de Cushing equina, é a mais comum desordem endócrina equina, que acarreta atrofia muscular (preferencialmente de fibras do tipo 2) e fraqueza. A aparência do abdome globoso (*pot-belly*) característica dos cavalos afetados é considerada ser secundária à fraqueza muscular abdominal.

Doenças Desnervantes

A disfunção muscular localizada ou generalizada pode ser causada por desordens que afetam neurônios motores ou nervos periféricos. Muitas síndromes de disfunção dos nervos periféricos são reconhecidas no cavalo.

Neuropatia Periférica

A lesão dos nervos motores em um nervo periférico resulta em atrofia muscular localizada e disfunção daquelas miofibras inervadas por aqueles nervos. O dano ao nervo supraescapular resulta em atrofia do músculo escapular unilateral (supraespinal e infraespinal) e a condição clínica é conhecida como "*sweeney shoulder*". Em cavalos de tração durante o trabalho, esse nervo pode ser comprimido por uma coleira de arreio mal-ajustada. Em cavalos não arreados, o trauma é a causa mais comum. A lesão traumática ao nervo radial ou ao plexo axilar também é relativamente comum em cavalos.

O harpejamento é uma neuropatia esporádica do membro pélvico caracterizada por uma flexão exagerada de um ou ambos os membros traseiros. Ele pode ser causado por trauma no membro posterior, ingestão de toxinas de plantas ou ser de causa desconhecida. Surtos de harpejamento em cavalos criados em pasto na Austrália e Nova Zelândia são o resultado da ingestão de *Hypochoeris radicata* e espécies relacionadas, também conhecidas como falso dente-de-leão e orelha-de-gato. Lesões da atrofia por desnervação são encontradas no músculo extensor digital

lateral distal e a remoção cirúrgica desse músculo é um método de correção. *Hypochoeris radicata* cresce prolificamente no noroeste do Pacífico americano e uma síndrome similar ao harpejamento induzido por planta ocorre por lá, mas evidências para dar suporte a essa hipótese têm sido difíceis de encontrar. Ensaios de alimentação na Oregon State University falharam em reproduzir a síndrome.

A miopatia fibrótica é uma condição mais frequentemente atribuída a traumas musculares isquiotibiais (semitendinoso, semimembranoso e bíceps femoral), mas a neuropatia de membro pélvico como resultado de trauma ou causas desconhecidas também pode causar miopatia fibrótica. A miopatia fibrótica provoca restrição do balanço para a frente do membro pélvico afetado. O exame macroscópico revela com frequência músculos pálidos e firmes em virtude da deposição de colágeno. Quando a miopatia fibrótica é na verdade o resultado de neuropatia, o músculo afetado mostra lesões microscópicas características de atrofia por desnervação crônica.

A hemiplegia laríngea é uma condição bem documentada em cavalos em que a degeneração das fibras nervosas no nervo laríngeo recorrente esquerdo resulta em atrofia por desnervação unilateral no músculo laringiano (Fig. 15-18) e disfunção laringiana. Os cavalos afetados frequentemente fazem um ruído respiratório característico durante o exercício, daí o nome cavalo *roncador*. Existem muitas causas possíveis de lesão para o nervo laríngeo recorrente esquerdo, incluindo extensão de infecções a partir das bolsas guturais ou tumores naquela área, toxicidade por chumbo e trauma direto. Muitos casos, entretanto, são considerados idiopáticos.

Embora a causa exata da hemiplegia laríngea idiopática em cavalos não seja conhecida, o fato de ela ocorrer somente em cavalos altos com pescoço longo, e praticamente nunca em pôneis, sugere que, seja qual for o mecanismo da lesão, nervos muito longos (especialmente o nervo laríngeo recorrente esquerdo muito comprido de cavalos altos de pescoço longo) estão predispostos.

A intoxicação por chumbo também pode causar neuropatia periférica generalizada que resulta em atrofia muscular e fraqueza mimetizando a doença do neurônio motor equino (ver discussão adiante). A polineurite equina (neurite da cauda equina) e o linfoma de nervos periféricos também causam atrofia por desnervação em cavalos. A polineurite equina mais frequentemente envolve as raízes nervosas caudais e nervos faciais, e o linfoma tem sido encontrado afetando várias raízes nervosas ou seletivamente envolvendo o nervo facial.

Neuronopatia Motora

O dano aos neurônios motores nos núcleos do tronco cerebral ou nos cornos ventrais da medula espinal resultará em degeneração walleriana dos nervos periféricos. No cavalo, a mieloencefalite protozoária provocada por *Sarcocystis neurona* é uma causa

comum de atrofia por desnervação unilateral, geralmente da musculatura facial ou glútea por causa dos danos preferenciais aos núcleos de nervos cranianos no tronco cerebral ou nos neurônios motores da intumescência lombossacral. Os cavalos afetados muitas vezes também apresentam degeneração walleriana na substância branca da medula espinal, e ataxia e déficits proprioceptivos.

A doença do neurônio motor equino ocorre como o resultado de significativa e prolongada deficiência de vitamina E, que leva à degeneração do neurônio motor. Os sinais clínicos são de início súbito, rápido definhamento muscular, fraqueza, tremor e tempo gasto em decúbito aumentado. Neurônios motores de musculatura do tipo 1 e, subsequentemente, músculos do tipo 1 são preferencialmente afetados, dando suporte à patogênese proposta de lesão oxidativa aos neurônios motores secundária à deficiência de vitamina E. A atrofia por desnervação severa que ocorre nos músculos posturais (cabeça medial do tríceps, vasto intermédio e sacrocaudal dorsal medial) em cavalos com doença do neurônio motor frequentemente resulta em notável cor pálida amarelo-acastanhada (Figs. 15-37 e 15-9, *C*) e textura gelatinosa do músculo afetado. Os cavalos gravemente afetados podem se tornar persistentemente recumbentes, o que ocasiona a morte ou o sacrifício. Em alguns casos, a suplementação com altas doses de vitamina E (10.000 UI ou mais por dia) pode parar a progressão da desordem, e cavalos afetados em terapia com vitamina E podem desenvolver alguma hipertrofia muscular compensatória e recuperar a massa muscular. Existe pequena ou nenhuma evidência de reinervação nessa desordem e os cavalos afetados são considerados incapacitados para a vida toda.

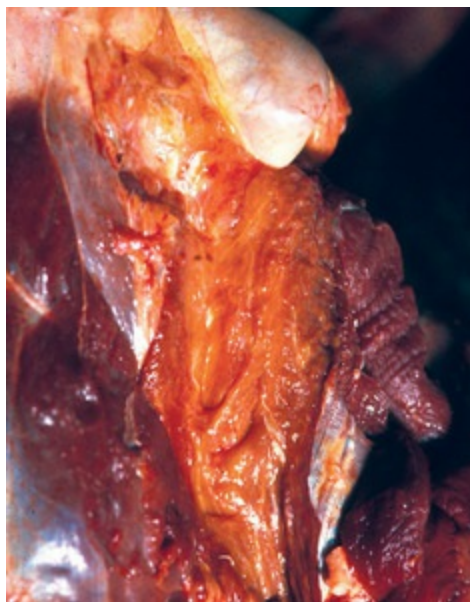



Fig. 15-37 Atrofia por desnervação, doença do neurônio motor equina, músculo tríceps medial, cavalo.

O músculo tríceps medial *(centro, de cima para baixo)*, um músculo postural predominantemente do tipo 1 profundo na pata dianteira, está difusamente pálido e gelatinoso na aparência por causa da

atrofia por desnervação significativa. Os músculos adjacentes (*esquerda* e *direita*) têm aparência normal.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University. Para achados histopatológicos, ver a Fig. 15-19.)

Desordens do gado

Embora o gado não tenha sido selecionado para desempenho muscular, muitas raças têm sido selecionadas pela qualidade da carne. Esse processo conduziu à seleção de pelo menos uma desordem genética. As desordens que afetam músculos podem ter um profundo efeito econômico na indústria do gado.

Miopatias Bacterianas e Parasitárias

Miosite Clostridiana (Carbúnculo Sintomático)

A miosite clostridiana (carbúnculo sintomático), devido ao *Clostridium chauvoei,* é uma doença muito importante economicamente, sendo mais comum no gado de corte. Ela também pode ocorrer no gado leiteiro, especialmente naquele alojado em estábulos do tipo *free-stall* onde empurrões e hematomas musculares são possíveis. O *Clostridium chauvoei* é um bacilo anaeróbico gram-positivo formador de esporos. Seus esporos são onipresentes no solo e, após a ingestão, são capazes de atravessar a mucosa intestinal, entrar na corrente sanguínea e serem carreados aos músculos esqueléticos. Os esporos permanecem dormentes até a ocorrência de trauma localizado no músculo, que no gado é mais frequentemente causado pela contusão durante o manejo em tronco ou a partir de traumatismo em coxo abarrotado, resultando em danos musculares, hipóxia localizada e anóxia. As condições anaeróbicas resultantes permitem aos esporos se ativarem e as bactérias proliferarem e produzirem toxinas (Tabela 15-3) que causam dano capilar com hemorragia, edema e necrose resultantes das miofibras adjacentes.

A apresentação mais comum é a morte aguda. Os sinais que precedem a morte são referentes à toxemia: calor, inchaço, crepitação e disfunção do grupo muscular afetado; e febre. Concentrações séricas de CK e AST em geral estão aumentadas. Hemorragias localmente extensivas e edema, frequentemente com crepitação causada por bolhas de gás, são vistas nos músculos afetados, na fáscia sobrejacente e no tecido subcutâneo. Fibras musculares necrosadas aparecem com cor vermelho-escura a preto-avermelhada. As lesões são tanto úmidas e exsudativas (lesões precoces) ou secas (lesões tardias) (Fig. 15-38, *A*). Um odor característico de manteiga rançosa a partir do ácido butírico é típico. O músculo cardíaco também pode estar envolvido. Em outras partes do corpo, hemorragias e edema podem ocorrer a partir da toxemia.

Carcaças afetadas sofrem autólise rapidamente, provavelmente devido aos efeitos das toxinas clostridianas no tecido e alta temperatura corporal antes da morte. Histologicamente, áreas localmente extensivas de fibras musculares que sofrem necrose de coagulação e fragmentação, e edema intersticial e hemorragia são observadas. Vasculite declarada não é observada. Bolhas de gás são típicas. Bacilos gram-positivos cuja aparência é compatível com a do *Clostridium chauvoei* podem ser demonstrados no interior do músculo afetado (Fig. 15-38, *C*).

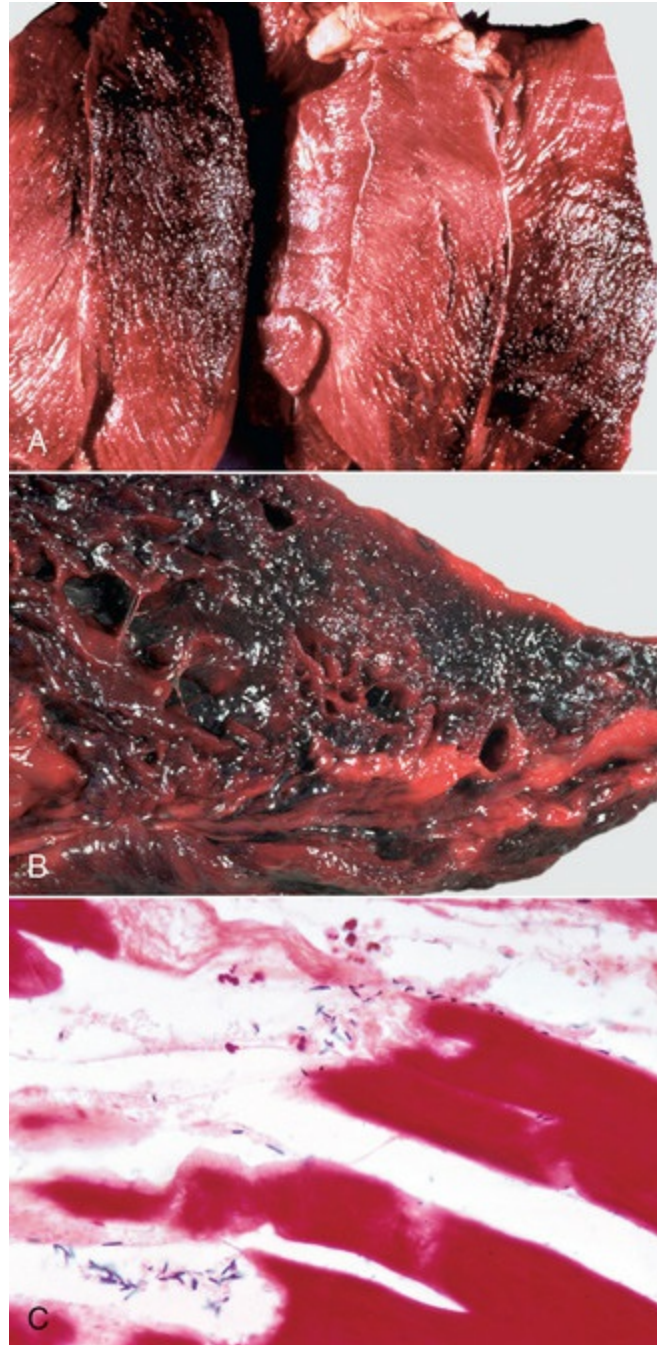



Fig. 15-38 Carbúnculo sintomático, miosite hemorrágica necrosante *(Clostridium chauvoei),* músculo da coxa, vaca.

A, Áreas vermelho-escuras são causadas por necrose hemorrágica do músculo afetado. Estas lesões são características do carbúnculo sintomático. **B,** *Clostridium chauvoei* também pode produzir quantidades substanciais de gás dentro dos tecidos infectados, como mostrado aqui pelos numerosos

espaços (“pseudocísticos”) dentro do músculo hemorrágico e necrótico. **C,** Bacilos gram-positivos estão presentes no exsudato seroso. Fixação em formalina, coloração Gram.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B** e **C** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

O isolamento do *Clostridium chauvoei* em meio anaeróbico ou a visualização por técnicas de anticorpo fluorescente são úteis para o diagnóstico de carbúnculo sintomático, mas são confirmatórios somente se as lesões típicas macroscópicas e histopatológicas estiverem presentes, pois os esporos dormentes de *Clostridium chauvoei* podem ser encontrados no músculo normal. O histórico de vacinação e a avaliação das práticas do manejo são também importantes; animais vacinados inadequadamente ou não vacinados (*i.e.*, vacinas fora do prazo de validade) em situações em que o trauma muscular é possível são de maior risco. Geralmente, não existe nenhum tratamento efetivo para o gado com carbúnculo sintomático e a morte ocorre rapidamente. A prevenção é a melhor abordagem. A vacinação contra toxinas clostridianas e a manutenção de um ambiente seguro são fundamentais.

Botulismo

O botulismo causado pela ingestão da toxina do *Clostridium botulinum* a partir de alimentos ou solo contaminados ocorre no gado, e os sinais clínicos de paralisia flácida e patogênese são similares àqueles do cavalo adulto. O gado é mais suscetível às toxinas botulínicas dos tipos C e D, e surtos no rebanho são possíveis. O gado, porém, é muito mais resistente ao botulismo do que os cavalos. A toxina botulínica, mais frequentemente de cadáveres de animais como ratos e camundongos na silagem ou no feno, é a causa mais comum de surtos de botulismo no gado. Hábitos alimentares anormais (*pica*) podem resultar em ingestão de toxina do *Clostridium botulinum* a partir do solo ou carne podre. O botulismo no gado usualmente é fatal.

Bactéria Piogênica

O gado é propenso a desenvolver abscessos e celulite (fascite) de infecções causadas por bactérias piogênicas, mais comumente *Arcanobacterium pyogenes*. Os abscessos no músculo ocorrem mais comumente nos membros posteriores. Inchaço e claudicação do membro afetado causados por celulite necrosante amplamente disseminada e miosite são observados.

Arcanobacterium pyogenes é uma bactéria ubíqua que pode infectar o músculo por duas vias: pela contaminação direta de feridas e locais de injeção, e também hematogenicamente. A bactéria pode ser encontrada no trato reprodutor de vacas e na parede do rúmen; tem sido especulado que o *Arcanobacterium pyogenes* a partir de

uma bacteremia transiente após o parto ou do rompimento da parede do rúmen pode resultar em colonização do músculo danificado. As lesões variam dependendo da virulência da bactéria e da idade das lesões. Variam em extensão de abscessos intramusculares encapsulados adjacentes ao local da injeção até celulites purulentas difusas se estendendo abaixo do tecido e planos da fáscia. A celulite pode ser tão significativa que pode envolver grande parte da musculatura do membro afetado. Quando abcessos estão presentes, a aparência macroscópica é de massa encapsulada contendo pus espesso verde-amarelo de odor pútrido. Em casos de celulite, o pus é liberado ao longo dos planos da fáscia no lado externo dos músculos e entre as bainhas perimisiais dentro dos músculos. A inflamação se estende para as miofibras adjacentes, resultando em mionecrose e subsequente substituição por tecido fibroso. A cor esverdeada do exsudato é distintiva e bactérias pleomórficas gram-positivas pequenas frequentemente são vistas nos cortes de tecidos ou preparações citológicas. O *Arcanobacterium pyogenes* é prontamente isolado em cultura aeróbica.

Actinobacillus lignieresii **(Língua de Pau)**

A infecção do tecido oral, particularmente da musculatura da língua (Figs. 7-26 e 7-27) pelo *Actinobacillus lignieresii* resulta em miosite crônica significativa granulomatosa a piogranulomatosa e fibrosante. A infecção ocorre através de feridas orais ou pela penetração de fragmentos de plantas. O gado afetado tem dificuldade de apreender e engolir o alimento, e frequentemente tem salivação excessiva. As características histológicas incluem fibrose marcada causada pela destruição dos tecidos e cronicidade, focos de inflamação contendo material eosinofílico (“bastões radiais”) e bacilos gram-negativos característicos. Antibioticoterapia agressiva pode ser curativa.

Actinomyces bovis **(Mandíbula Encaroçada)**

Actinomyces bovis frequentemente envolve os ossos maxilares, causando osteomielite crônica granulomatosa a piogranulomatosa fibrosante e supurativa (Fig. 16-58). Ocasionalmente, *Actinomyces bovis* envolve a musculatura da língua, causando lesões macroscópicas e histológicas similares àquelas causadas por *Actinobacillus lignieresii*. A coloração de Gram revela bacilos gram-positivos, que distinguem essa lesão da infecção por *Actinobacillus lignieresii* gram-negativa.

Miopatias Protozoárias

Sarcocystis spp. que formam cistos intracitoplasmáticos (Fig. 15-27) é um achado incidental comum que pode até ser macroscopicamente visível como nódulos dentro de miofibras esqueléticas e cardíacas do gado (Fig. 15-41). A infecção maciça pode

resultar em febre, anorexia e emaciamento progressivo, mas isso é incomum. Mais frequente, a infecção por *Sarcocystis* é diagnosticada como um achado incidental na necrópsia ou durante a inspeção da carne no matadouro. Se a parede do cisto se quebra, resulta em foco de necrose da miofibra e posterior inflamação granulomatosa.

A miosite eosinofílica é uma doença do gado considerada uma manifestação relativamente incomum de infecção por *Sarcocystis* que pode envolver hipersensibilidade. Há declarada descoloração verde (Fig. 15-10) dos músculos afetados causada pela infiltração maciça de eosinófilos (Fig. 15-39, *A* e *B*). Isso é acompanhado por necrose das miofibras e, nos casos crônicos, por fibrose. Fragmentos de protozoários intralesionais em degeneração podem às vezes ser encontrados (Fig. 15-39, *C*).

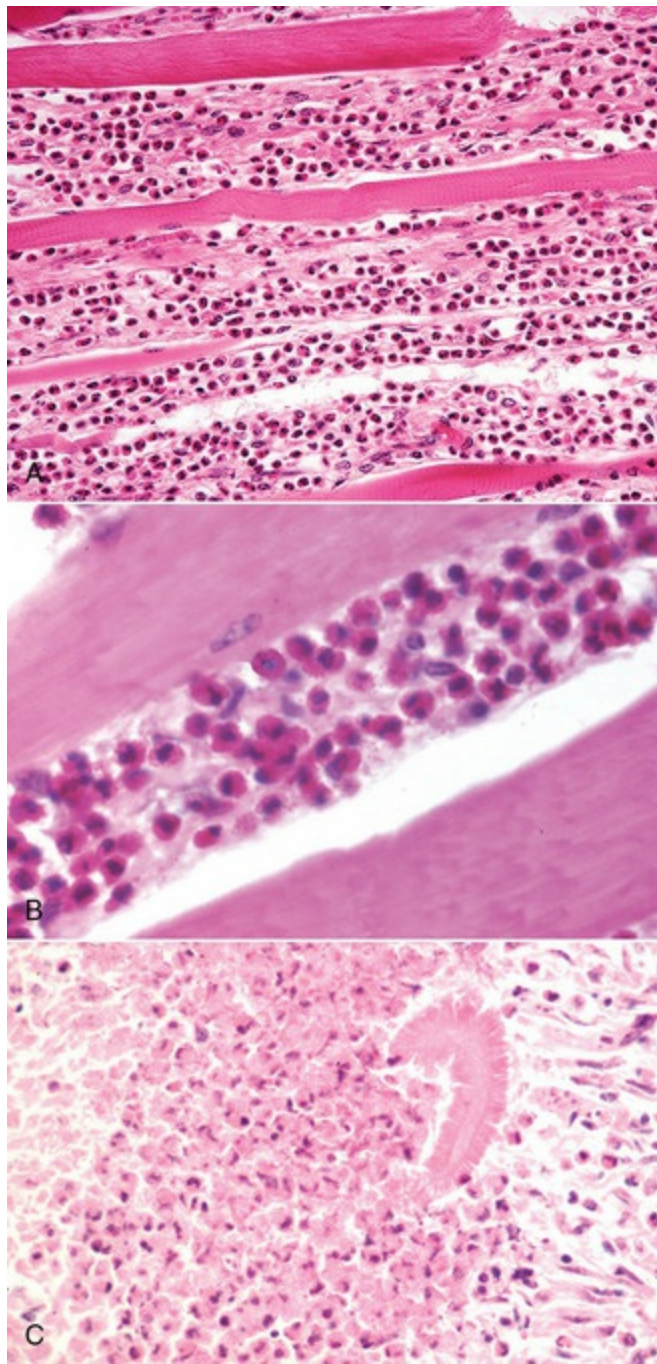



Fig. 15-39 Miosite eosinofílica bovina, músculo esquelético, corte longitudinal, vaca.

A, Infiltrado intersticial denso de eosinófilos separa as fibras musculares, algumas estão atróficas. Fixação em formalina, coloração H&E. **B,** Maior aumento demonstrando a grande população de eosinófilos no exsudato inflamatório. Fixação em formalina, coloração H&E. **C,** Organismo *Sarcocystis* degenerado cercado por eosinófilos degenerados. Fixação em formalina, coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, Universidade of Tennessee; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C** cortesia de Dr. R. Bildfell, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

Neospora caninum também pode infectar o gado. Os adultos não têm doença clínica, mas a infecção do feto pode causar inflamação multifocal não supurativa do músculo esquelético do coração e cérebro.

Miopatias Tóxicas e Nutricionais

Miopatia Nutricional

Semelhantemente aos cavalos, bezerros e gado jovem são suscetíveis à miopatia nutricional causada por uma deficiência de selênio ou (menos comumente) de vitamina E. Mas o profundo envolvimento dos músculos masseter e temporal ("miosite maxilar") que pode ocorrer em cavalos não é visto em gado. Nessa última espécie, os músculos posturais e os músculos da locomoção são os mais comumente afetados. Os músculos dos bezerros afetados parecem rosa-pálido a branco, muitas vezes em uma distribuição desigual e nos músculos cervicais usados durante a amamentação e "cabeceamento" do úbere. A aparência macroscópica depende da extensão da necrose e do estágio da lesão. Nas fases iniciais, estrias amarelas e brancas estão presentes e, mais tarde, estrias branco-pálidas gredosas da calcificação geralmente aparecem, justificando, assim, o nome comum da *doença do músculo branco* (Fig. 15-40). A confirmação do diagnóstico é fundamentada na análise de sangue ou fígado para selênio e vitamina E.

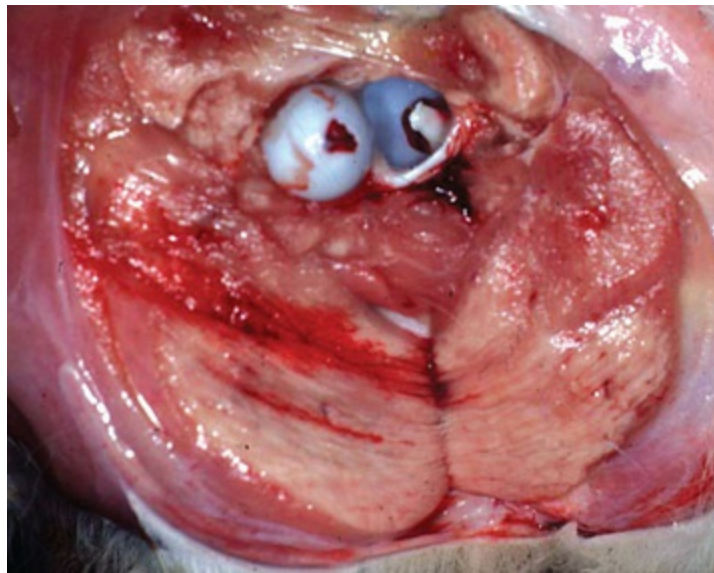



Fig. 15-40 Miopatia nutricional (doença do músculo branco), músculos esqueléticos da coxa caudal, corte sagital, bezerro.

Nesta fase inicial, os músculos afetados têm estrias amarelas e brancas, frequentemente em distribuição desigual. Estas estrias são áreas de miofibras necrosadas. Mais tarde, conforme as miofibras necrosadas se calcificam, as estrias brancas (textura gredosa, mineralização) serão visíveis macroscopicamente.

(Cortesia de Dr. G.K. Saunders, Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Toxicidades de Plantas

A *Cassia occidentalis* (fedegoso) é a causa mais comum de miopatia degenerativa no gado como resultado da toxicidade da planta no gado. Essa planta cresce por todo o sudeste dos Estados Unidos. As áreas pálidas no músculo esquelético, com menor envolvimento do músculo cardíaco, são causadas por necrose da miofibra, geralmente com pouca a nenhuma mineralização. Outras toxicidades de plantas são discutidas na seção sobre miopatias tóxicas.

Toxicidade por Ionóforo

A patogênese da toxicidade do ionóforo é discutida na seção sobre miopatia tóxica. A toxicidade do ionóforo no gado é observada somente com superdosagens devido à mistura inadequada da alimentação. A anorexia, a diarreia e a fraqueza são os sinais clínicos primários. Concentrações séricas de CK e AST muitas vezes estão extremamente elevadas (p. ex., CK superior a 50.000 U/L e AST superior a 5.000 U/L). As áreas pálidas nos músculos esqueléticos e cardíacos aparecem em decorrência de necrose da miofibra. Nos animais que sobrevivem, a regeneração restaurará o músculo esquelético completamente, mas as lesões cardíacas são reparadas pela fibrose.

Desordens Congênitas ou Hereditárias

Esteatose

A esteatose no gado, chamada às vezes de *lipomatose,* é reconhecida mais frequentemente como achado incidental na necrópsia ou no matadouro. Considera-se que essa desordem seja resultado do desenvolvimento defeituoso do músculo no útero, em que grandes áreas de miofibras são substituídas por adipócitos. Uma base hereditária não foi estabelecida. As lesões podem ser simétricas ou assimétricas, com os músculos mais gravemente afetados sendo aqueles das costas e do lombo (músculos longissimus; Fig. 15-9, *D*). Os músculos mais gravemente afetados são compostos inteiramente de gordura, enquanto os músculos afetados menos gravemente parecem estriados devido à substituição parcial pela gordura. Histologicamente, o espaço normalmente ocupado pelas miofibras está preenchido com adipócitos maduros. A desnervação ou falha da inervação no útero resulta em uma lesão similar do músculo (Fig. 15-25), e a avaliação cuidadosa dos nervos periféricos e da medula espinal é indicada.

O diagnóstico é feito prontamente na macroscopia e pode ser confirmado pela investigação histológica, especificamente em cortes corados com oil-red-O ou Sudan Black para a gordura. Como essa condição geralmente não é diagnosticada durante a vida e a perda de miofibras é irreversível, o tratamento não é necessário nem

possível.

Outras Miopatias Bovinas Hereditárias ou Congênitas e Neuronopatias

A hiperplasia muscular congênita ("musculatura dupla") resultante de defeitos no gene da miostatina ocorre em uma variedade de raças de gado. Uma doença multissistêmica incomum com vasculopatia necrosante característica acomete o gado jovem Gelbvieh. A glicogenose do tipo II (deficiência da maltase ácida) tem sido reconhecida no gado Shorthorn e Brahman, e a glicogenose do tipo V (deficiência da miofosforilase) manifesta-se no gado Charolês. Uma doença degenerativa hereditária do neurônio motor ocorre no gado Pardo-Suíço. Essas desordens são discutidas com mais detalhes no Apêndice Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Anomalias Eletrolíticas

Miopatia Hipocalêmica

A diminuição de potássio interfere na função normal da célula muscular, e pode conduzir à fraqueza do músculo e à necrose da miofibra. Fibras do tipo 2 são preferencialmente afetadas. A patogênese da miopatia hipocalêmica não está clara, mas a necrose da miofibra pode ser o resultado final tanto da produção energética diminuída da miofibra quanto da isquemia focal secundária à vasoconstrição. A hipocalemia pode, igualmente, interferir na condução cardíaca normal e a fibrilação atrial é comum. A hipocalemia no gado pode resultar de anorexia. Um histórico de cetose que ocorre 1 mês após o parto é comum. Os glicocorticoides com elevada atividade de mineralocorticoides, como o acetato de isoflupredona usado para tratar a cetose, são uma causa reconhecida de miopatia hipocalêmica no gado. A ativação do transporte da glicose para o interior das células por glicose administrada intravenosamente ou insulina também causa o movimento intracelular do potássio e pode resultar em hipocalemia. Nenhum achado específico está presente na investigação *post mortem*, embora a necrose isquêmica secundária ao decúbito possa ser vista nos músculos dos membros posteriores (ver discussão adiante). Lesão da necrose de miofibra polifásica multifocal e miofibras vacuolizadas (degeneração vacuolar) estão presentes em todos os músculos, incluindo aqueles que não estão envolvidos na sustentação do peso, e são indicativas de miodegeneração como um efeito direto da hipocalemia.

As vacas afetadas ficam profundamente fracas, e se tornam recumbentes e incapazes de sustentar o peso de suas cabeças. A concentração sérica de potássio fica abaixo do normal ($< 2,3$ mEq/L), e os níveis de CK e AST ficam moderadamente

elevados (CK de até aproximadamente 25.000 U/L, AST de até aproximadamente 2.000 U/L). O diagnóstico é fundamentado nos achados típicos clínicos e do histórico, e em uma baixa concentração sérica de potássio. A suplementação intravenosa e oral com sais de potássio e terapia de suporte pode resultar em recuperação em alguns casos, mas essa desordem muitas vezes é fatal.

Outras Anomalias Eletrolíticas

Tanto a hipocalcemia quanto a hipofosfatemia podem resultar em fraqueza muscular profunda e decúbito no gado. Na hipocalcemia, a fraqueza é primariamente o resultado da interrupção da transmissão neuromuscular. As mudanças significativas não são observadas nos músculos afetados, embora a necrose isquêmica possa ocorrer secundariamente ao decúbito (consulte a discussão adiante sobre o tema). O diagnóstico baseia-se em achados clínicos, e na identificação de concentrações séricas anormais de cálcio e fósforo. O tratamento inclui a correção do defeito eletrolítico pela administração intravenosa de fluido com o eletrólito apropriado, cuidado de suporte e correção de todas as anomalias dietéticas que possam predispor a problemas eletrolíticos.

Miopatia Isquêmica

A necrose muscular isquêmica causada por decúbito é comum no gado. A lesão muscular é similar àquela vista em outras espécies, mas no gado o decúbito esternal prolongado é mais comum do que o decúbito lateral, e os músculos peitorais e os músculos dos membros dobrados sob o corpo ou dos membros esticados para fora estão mais predispostos à lesão (Fig. 15-26).

Desordens de ovinos e caprinos

As pressões de seleção e as consequências econômicas das desordens musculares similares àquelas no gado de corte bovino existem em pequenos ruminantes utilizados para a produção de carne. Nas cabras, a seleção para um mutante interessante tem conduzido à perpetuação da miotonia.

Miopatias Bacterianas e Parasitárias

Miosite Clostridiana (Carbúnculo Sintomático)

A miosite clostridiana (carbúnculo sintomático) ocorre ocasionalmente em ovelhas e cabras, e é similar à doença no gado.

Botulismo

O botulismo pode ocorrer em pequenos ruminantes; mas, como no gado, é raro.

Miopatia Protozoária

Cistos intracitoplasmáticos de *Sarcocystis* spp. são comumente encontrados nas fibras musculares esqueléticas e cardíacas de ovelhas e cabras como achado incidental, similares aos achados no músculo e coração de gado. A miosite eosinofílica como resultado de sarcocistose é rara em ovelhas e não é reconhecida em cabras. Nos camelídeos, a infecção maciça por *Sarcocystis* pode ocorrer (Fig. 15-41), especialmente em animais importados da América do Sul, onde a sarcocistose é comum. Em casos raros, a infecção por *Sarcocystis* nos camelídeos está associada à miosite eosinofílica disseminada.

Fig. 15-41 Sarcocistose, músculo esquelético, alpaca.

Múltiplos nódulos pálidos cinza-esbranquiçados dentro do músculo indicam a localização de cistos *Sarcocystis*.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Miopatias Tóxicas e Nutricionais

A miopatia degenerativa causada pela deficiência nutricional ou ingestão de toxina é relativamente comum em muitas espécies de pequenos ruminantes. Os hábitos alimentares não seletivos das cabras as tornam particularmente prováveis de ingerir plantas venenosas.

Miopatia Nutricional

Cordeiros e cabritos são suscetíveis à miopatia degenerativa associada à deficiência de selênio ou, menos comumente, de vitamina E. Uma desordem similar ocorre raramente em camelídeos novos. A doença nessas espécies é similar à doença nos bezerros.

Miopatias Tóxicas

As ovelhas e cabras são suscetíveis às toxicidades de plantas e de ionóforos similares àquelas no gado. Nas cabras, a ingestão de *Prosopis glandulosa* causa a degeneração

dos núcleos motores do nervo trigeminal, tendo por resultado a atrofia por desnervação dos músculos da mastigação e a consequente inabilidade em mastigar adequadamente a alimentação, o que conduz à emaciação progressiva.

Miopatias Congênitas ou Hereditárias

Miotonia em Cabras

A miotonia na cabra é hereditária e transmitida como um traço autossômico dominante, e a gravidade clínica variável é atribuível à gravidade aumentada nos homozigotos quando comparados aos heterozigotos. O defeito genético afeta o canal de cloreto do músculo esquelético, resultando em condutância diminuída do cloreto e instabilidade iônica associada do sarcolema. A partir de cerca de 2 semanas de idade, as cabras afetadas desenvolvem espasmos musculares graves em resposta ao esforço súbito voluntário; por exemplo, quando surpreendidas pelo som de um apito de uma locomotiva. Os episódios de miotonia podem durar de 5 a 20 segundos e são caracterizados por rigidez generalizada e adoção de uma postura de “cavalete”. As cabras frequentemente caem. Ondas musculares sustentadas ocorrem após a percussão. As concentrações séricas de CK e AST são normais. A EMG com agulha concêntrica revela atividade espontânea de miotonia característica crescente e minguante (“bombardeiro de mergulho”). Não existem achados macroscópicos. Histologicamente, as fibras musculares em cabras afetadas podem mostrar hipertrofia moderada. Mas as anomalias características são reveladas somente com exame ultraestrutural em que túbulos T dilatados e proliferados, e cisternas terminais do retículo sarcoplasmático, são vistos. O diagnóstico é baseado nos sinais clínicos característicos e nos achados da EMG. Não há nenhum tratamento para essa desordem; ela raramente é fatal. Atualmente, os animais afetados são estimados por colecionadores das chamadas “cabras que caem” (*faiting goats*). Por causa disso, o alojamento para esses animais é simplificado, como cercas que não precisam ser tão elevadas quanto as exigidas para cabras normais.

Outras Miopatias Hereditárias

Uma miopatia hereditária (distrofia muscular ovina) em ovelhas Merino e uma miopatia hereditária de acúmulo de glicogênio foram identificadas em ovelhas na Austrália. Essas desordens são discutidas com mais detalhes no Apêndice Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Megaesôfago em Camelídeos

A túnica muscular do esôfago dos camelídeos contém uma grande quantidade de músculo esquelético, e as lhamas e alpacas adultas são propensas a desenvolver

mobilidade e dilatação anormal do esôfago (megaesôfago). Os animais afetados frequentemente perdem a condição corporal e exibem ruminação anormal dos bolos de alimento. Achados histopatológicos de atrofia angular das fibras do tipo 1 e do tipo 2 no esôfago de lhamas mais velhas afetadas sugerem que essa desordem seja uma doença desnervante adquirida, mas estudos adicionais são necessários. Megaesôfago em alpacas ocorre em animais jovens e até agora nenhuma lesão muscular diagnóstica tem sido detectada.

Desordens de suínos

O impacto econômico da doença muscular em suínos é profundo. A porcentagem elevada de suínos com defeito genético que predispõe à hipertermia maligna é outro exemplo da pressão de seleção que conduz às mutações genéticas do músculo esquelético.

Miopatias Bacterianas e Parasitárias

Miosite Clostridiana (Edema Maligno)

Os suínos desenvolvem ocasionalmente miosite clostridiana (geralmente *Clostridium septicum*), particularmente nos locais de injeção intramuscular. A doença resultante é similar àquela vista no gado, em ovelhas e cabras, embora o envolvimento cardíaco pareça ser raro.

Bactéria Piogênica

Os abscessos no interior dos músculos e suas fáscias como resultado da infecção por bactéria piogênica, como *Arcanobacterium pyogenes,* são comuns nos suínos e são similares àqueles no gado.

Triquinose

A infecção dos suínos pelo parasita nematódeo *Trichinella spiralis* é de grande importância econômica para a indústria porcina e levanta um risco sanitário sério aos humanos. Os suínos contaminados com *Trichinella spiralis* não mostram nenhum sinal clínico.

O nematódeo adulto reside na mucosa do intestino delgado. As larvas penetram na mucosa intestinal e entram na circulação sanguínea, onde ganham acesso ao músculo. As larvas invadem e encistam dentro dos miócitos. As larvas encistadas não são tipicamente visíveis ao exame macroscópico, embora as larvas mortas possam se calcificar e serem visíveis como nódulos brancos de 0,5-1 milímetro (Fig. 15-42, *A*). Os músculos ativos, como a língua, o masseter, o diafragma e os intercostais,

laringianos e os músculos extraoculares, são preferencialmente afetados. A inflamação focal, que consiste em eosinófilos, neutrófilos e linfócitos, ocorre associada à invasão do músculo por larvas de *Trichinella*. Após a formação do cisto, as larvas são protegidas da resposta imune do hospedeiro e a inflamação é mínima ou ausente (Fig. 15-42, *B*).

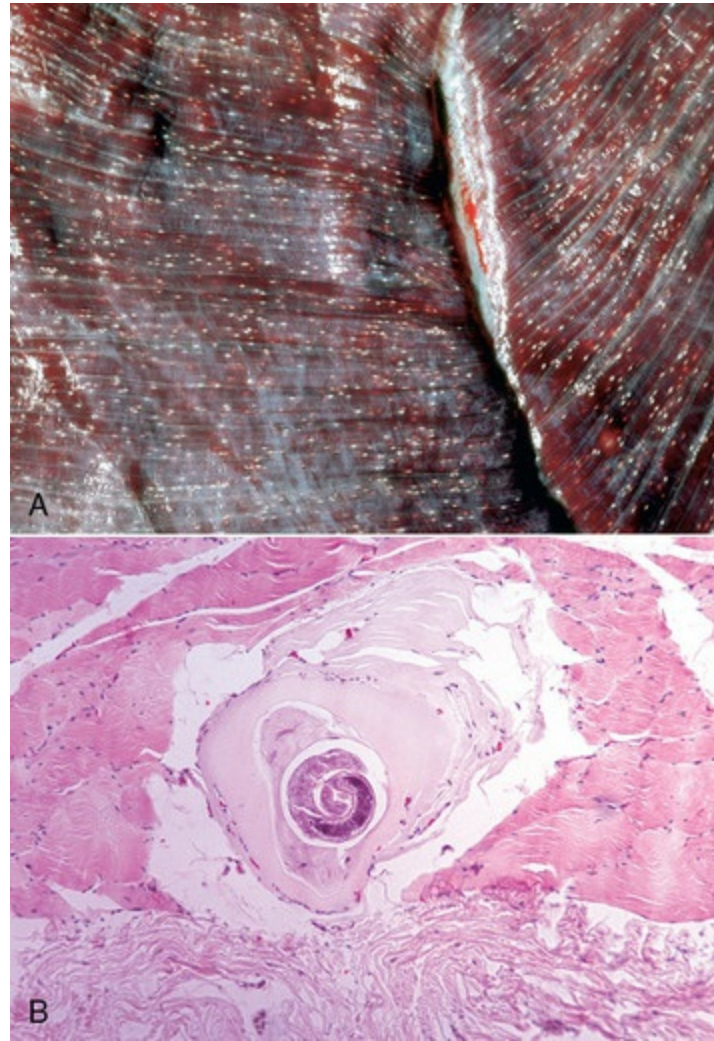



Fig. 15-42 Triquinose, larvas encistadas, diafragma, urso.

A, Larvas encistadas de *Trichinella spiralis* aparecem como focos alongados pálidos cinza-esbranquiçados no músculo. **B,** Larvas encistadas *(centro)* de *Trichinella spiralis* incitam uma inflamação mínima até morrerem. Fixação em formalina, coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

O diagnóstico é fundamentado na identificação das larvas características do nematódeo encistado dentro das fibras musculares. Naqueles casos em que as larvas morreram e se calcificaram, um diagnóstico presuntivo de triquinose pode ainda ser feito.

Miopatias Protozoárias

Cistos intracitoplasmáticos de *Sarcocystis* spp. não são comuns nos suínos; mas podem, ocasionalmente, ser encontrados nas fibras dos músculos esquelético e cardíaco como achados incidentais. A miocardite eosinofílica tem sido relatada após infecção experimental.

Miopatias Tóxicas e Nutricionais

Miopatia Nutricional

Os suínos jovens são suscetíveis à miopatia degenerativa causada por deficiência de selênio ou de vitamina E, e as mudanças patológicas são similares àquelas vistas em bezerros. Uma desordem clínica distinta observada em porcos vietnamitas (*pot-belly*) muito jovens, em que os leitões afetados têm um andar curto e pomposo e tendem a ficar na ponta dos dedos, provavelmente está relacionada com a deficiência de selênio ou de vitamina E. Histologicamente, há uma miopatia degenerativa polifásica multifocal. Os leitões afetados parecem se recuperar espontaneamente.

Miopatias Tóxicas

Os suínos são suscetíveis ao envenenamento pela *Cassia occidentalis* e desenvolvem necrose segmentar das miofibras, especialmente no diafragma. A toxicidade da monensina resulta em necrose segmentar do músculo esquelético e necrose do músculo cardíaco, particularmente dos átrios. A patogênese da toxicidade por ionóforo é discutida na seção anterior Miopatias Tóxicas. O gossipol presente em produtos da semente de algodão é tóxico para suínos quando esses produtos estão em alimentos na proporção de 10% ou mais da ração e causam necrose dos músculos esquelético e cardíaco, bem como lesões no fígado e no pulmão.

Miopatias Congênitas e Hereditárias

Hipoplasia Miofibrilar (Membro Afastado)

A hipoplasia miofibrilar (membro afastado) é um distúrbio congênito que afeta leitões jovens e resulta no afastamento dos membros lateralmente (abdução). Os animais afetados se movimentam se empurrando contra o chão com os membros pélvicos. Essa postura resulta em aplanamento progressivo do esterno. Embora o desenvolvimento atrasado da miofibra tenha sido sugerido, os achados histopatológicos são inconclusivos porque similarmente miofibras mal desenvolvidas podem ser vistas em leitegadas normais. Os leitões afetados podem se recuperar com o tratamento, que inclui o uso de um arreio que sustenta parcialmente seus corpos, segura seus membros sob seus corpos e incentiva a locomoção. Fornecer aos suínos afetados um assoalho não escorregadio é igualmente importante.

Esteatose

Os suínos podem ter grandes áreas de músculo substituídas por tecido adiposo maduro similar àquele descrito no gado.

Hipertermia Maligna (Síndrome do Estresse Porcino; Carne de Porco Pálida Macia Exsudativa)

A HM (síndrome do estresse porcino, carne de porco pálida macia exsudativa) afeta várias cepas de suínos, mais comumente aqueles com pelos despigmentado. Uma síndrome similar ocorre em porcos vietnamitas (*pot-belly*). A incidência varia, mas pode ser muito elevada em determinados rebanhos. A doença nos suínos é um modelo animal acurado da doença em humanos e é uma causa importante de perdas econômicas na indústria de suínos. A suscetibilidade à HM é herdada como uma herança autossômica recessiva. O defeito genético resulta em atividade anormal do receptor de rianodina do músculo esquelético. O receptor de rianodina é um canal de liberação de cálcio posicionado na membrana terminal da cisterna do retículo sarcoplasmático que liga o túbulo T ao retículo sarcoplasmático durante o acoplamento da excitação e contração. A liberação intracitoplasmática descontrolada de cálcio devido à atividade anormal do receptor de rianodina leva à contração excessiva e resultante produção de calor. A doença clínica ocorre somente em porcos homozigotos para o defeito, embora os heterozigotos humanos possam igualmente ser suscetíveis aos episódios hipertérmicos depois de anestesia com halotano. Suspeita-se que esse defeito tenha-se originado há mais de 50 anos em uma fundação animal, e resultou em uma prole com musculatura aumentada e gordura corporal reduzida. Os porcos afetados são clinicamente normais até um episódio de hipertermia ser deflagrado por um fator precipitante, tal como a anestesia por halotano ou o estresse. Os episódios consistem em significativa rigidez do músculo e na temperatura do corpo drasticamente aumentada. Os casos graves progridem rapidamente para a morte. As concentrações séricas de CK e AST estão marcadamente aumentadas durante os episódios.

Nos animais que morrem durante um episódio hipertérmico, os músculos afetados estão pálidos, úmidos e inchados, e parecem “cozidos” (Fig. 15-43), daí o nome comum “carne de porco pálida macia exsudativa”. Os músculos do ombro, costas, coxa são preferencialmente afetados. As fibras afetadas estão hipercontraídas ou, se o animal sobreviveu por algumas horas, estão sofrendo necrose de coagulação. Os achados histopatológicos nos suínos suscetíveis amostrados durante períodos clínicos normais incluem mudanças miopáticas crônicas (variação do tamanho da fibra, núcleos internos) e raras fibras necrosadas.

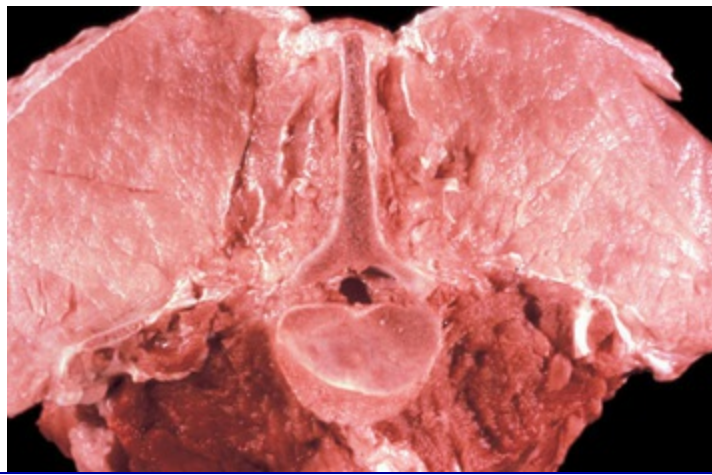



Fig. 15-43 Hipertermia maligna (síndrome do estresse porcino; carne de porco pálida macia exsudativa), músculos lombares supraespinais, corte transversal, porco.

Os músculos afetados são rosa-pálidos, úmidos e inchados, e têm aparência de carne de porco "cozida" ("escaldada").

(Cortesia de Dr. J. Wright, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Essa desordem é mais comumente diagnosticada em porcos que morrem de forma aguda; o diagnóstico é baseado no histórico clínico de um estresse precipitante, e nos achados macroscópicos e histopatológicos característicos. Dado que o defeito preciso é conhecido, o teste genético permite a identificação dos animais portadores e afetados. Evitar os fatores de estresse precipitantes em porcos suscetíveis, e a remoção dos animais portadores e afetados do plantel de reprodução, reduzirão a incidência desta desordem.

Miopatia Isquêmica

Os grandes porcos são suscetíveis à miopatia isquêmica secundária ao decúbito, o que resulta em necrose isquêmica similar àquela observada nos cavalos e no gado. Os músculos proximais dos membros são os mais suscetíveis.

Desordens de cães

As pressões de seleção para algum tipo de desenvolvimento muscular são bem menos frequentes nos cães do que nos rebanhos de criação animal. Umas poucas desordens, como a miotonia, foram sugeridas porque ocorrem mais frequentemente em cães criados originalmente para a produção de carne, mas isto é pura especulação. O genoma canino pode ter genes propensos a novas mutações, similares aos seres humanos, levando a desordens genéticas, como a distrofia muscular ligada ao X. Em geral, o impacto das desordens musculares nos cães é muito menor do que nos rebanhos de criação animal. Os cães com fraqueza muscular podem ainda ser bons

animais de estimação para a casa.

Miopatias Parasitárias

Miopatia Protozoária

As doenças parasitárias que afetam o músculo esquelético em cães são principalmente causadas por organismos protozoários, dos quais *Neospora caninum* é o mais importante. Suspeita-se agora que os relatos iniciais de miosite e radiculoneurite atribuídos ao *Toxoplasma gondii* em cães jovens eram na verdade o resultado de infecções por *Neospora caninum*. *Neospora caninum* muitas vezes é transmitido no útero, e as evidências sugerem que as cadelas afetadas são portadoras crônicas do organismo. Tanto o sistema nervoso periférico quanto o músculo esquelético são invadidos pelos organismos. As raízes nervosas ventrais são preferencialmente envolvidas, e os danos resultam em atrofia por desnervação dos músculos. Sinais de fraqueza neuromuscular progressiva, mais profunda nos membros pélvicos, começa em filhotes afetados com algumas semanas de idade. A atrofia muscular marcada dos músculos do membro pélvico ocorre rapidamente, e a fixação das articulações dos membros pélvicos manifesta-se como resultado da desnervação do músculo em um membro em crescimento ativo. As concentrações séricas de CK e de AST podem estar levemente aumentadas. A EMG de agulha concêntrica revela atividade densa, sustentada e espontânea (fibrilações e ondas pontiagudas positivas) condizente com desnervação.

Os músculos dos membros pélvicos ficam gravemente atrofiados, firmes e pálidos. A fixação das articulações dos membros pélvicos persiste após a anestesia ou a morte. Focos dispersos de inflamação mista com associada necrose segmentar de miofibras são muitas vezes vistos no músculo esquelético, e cistos protozoários intracitoplasmáticos característicos podem estar presentes.

A infecção por *Neospora caninum* deve ser suspeitada com base na disfunção neuromuscular progressiva característica em um filhote de cachorro em crescimento. A infecção de cães mais velhos também é possível, mas não é comum. O achado de uma lesão inflamatórianeuropática mista no músculo esquelético afetado deve conduzir a uma pesquisa por protozoários, embora estes frequentemente estejam presentes em pequenas quantidades e não possam ser vistos. Testes sorológicos podem detectar anticorpos para *Neospora caninum;* os anticorpos estão disponíveis para estudos imuno-histoquímicos de tecido fixado em solução de formalina embebida em parafina. O tratamento antiprotozoário pode matar os organismos, mas a atrofia por desnervação e a fixação de membro pélvico irão persistir.

Hepatozoon americanum e *Trypanosoma cruzi* são outros organismos protozoários

que podem afetar o músculo esquelético canino. Essas desordens parasitárias são discutidas com mais detalhes no Apêndice Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Outros Parasitas

Raramente, cistos de *Trichinella spiralis* são encontrados como um achado incidental no músculo canino.

Miopatias Congênitas ou Hereditárias

Distrofia Muscular Ligada ao X (Tipo de Duchenne)

A distrofia muscular ligada ao X (tipo de Duchenne) foi confirmada ou suspeitada em diversas raças de cães, incluindo Terrier irlandês, Golden retriever, Labrador retriever, Schnauzer miniatura, Rottweiler, Dálmata, Pastor de Shetland, Samoieda, Corgi galês, Spitz japonês e Malamute do Alasca. Esta desordem canina é homóloga à distrofia muscular de Duchenne de humanos e envolve defeitos no gene da distrofina, que codifica para uma proteína de membrana associada ao citoesqueleto presente nos músculos esquelético e cardíaco. A ausência de distrofina torna as fibras musculares esqueléticas suscetíveis aos ataques repetidos de necrose e regeneração. A necrose dos miócitos cardíacos também ocorre, sendo seguida pela substituição por tecido conjuntivo, resultando em cardiomiopatia progressiva. Esta desordem é herdada como traço recessivo ligado ao X, afetando aproximadamente 50% dos machos nascidos de uma fêmea portadora. Experimentalmente, as fêmeas afetadas foram produzidas a partir do cruzamento de um macho afetado com uma fêmea portadora. Suspeita-se que novas mutações no gene da distrofina canina podem ser relativamente comuns, como é o caso em humanos. Portanto, esta desordem poderia ocorrer em qualquer raça, incluindo cruzamentos inter-raciais. A gravidade da doença clínica varia mesmo em filhotes da mesma ninhada, sendo que cães de raças pequenas são menos gravemente afetados do que cães de raças grandes.

Filhotes gravemente afetados desenvolvem uma fraqueza rapidamente progressiva e morrem nos primeiros dias de vida. Em cães menos gravemente afetados, os sinais clínicos são andar duro e curto, e intolerância ao exercício a partir de 8 a 12 semanas de idade, seguidos por fraqueza progressiva e atrofia muscular. O desenvolvimento de um grau de contratura articular e abertura dos membros distais é típico (Fig. 15-44). Fraqueza da língua, mandíbula e dos músculos da faringe resulta em dificuldade de apreensão e deglutição do alimento, sendo que os cães afetados muitas vezes babam excessivamente. O envolvimento do músculo esquelético no interior do esôfago pode resultar em megaesôfago, o que pode causar regurgitação e

pneumonia aspirativa. Concentrações sorológicas significativamente aumentadas de CK, AST e ALT são características, mesmo antes do aparecimento de doença clínica evidente. O EMG de agulha concêntrica revela uma atividade espontânea notável na forma de rajadas pseudomiotônicas. Os músculos não ondulam com a percussão.

Fig. 15-44 Distrofia muscular canina, distrofia muscular ligada ao X, Golden retriever adulto. Observe o emaciamento difuso dos músculos e afastamento (rotação para fora) dos membros dianteiros.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Em filhotes que morrem nos primeiros dias de vida, os músculos finos superficiais do ombro, pescoço e membros pélvicos (trapézio, braquiocefálico, deltoide e sartório) e o diafragma têm listras amarelo-pálidas a brancas (Fig. 15-9, *A*). A morte nestes casos é considerada como sendo causada pela insuficiência respiratória relacionada com mionecrose diafragmática significativa. Em animais com doença clínica iniciando por volta de 8 a 12 semanas, estrias pálidas no interior dos músculos são muito menos evidentes, embora os músculos afetados muitas vezes pareçam difusamente pálidos e possam estar fibrosados. Todos os músculos esqueléticos, com exceção dos músculos extraoculares, parecem ser afetados em graus variados. A evidente necrose das miofibras é mais severa nos estágios iniciais da doença e tipicamente afeta pequenos grupos de miofibras contíguas. Miofibras grandes, espalhadas e coradas em tom escuro ("grandes fibras escuras") nos estágios iniciais

da hipercontração e necrose segmentar são comuns (Fig. 15-13, *A*). A regeneração dos segmentos afetados ocorre rapidamente, sendo que caracteristicamente tanto a necrose da miofibra quanto a regeneração da fibra estão presentes dentro do mesmo corte (*i.e.*, a lesão é uma necrose polifásica multifocal) (Fig. 15-45). Fibras mineralizadas espalhadas também podem ser encontradas. Com o tempo, necrose e regeneração em curso são menos comuns e ocorre fibrose do endomísio. Músculos cronicamente acometidos podem ter fibrose considerável, infiltração por adipócitos e outras alterações miopáticas crônicas. A conversão do tipo de fibra também pode ser vista como alteração miopática crônica.

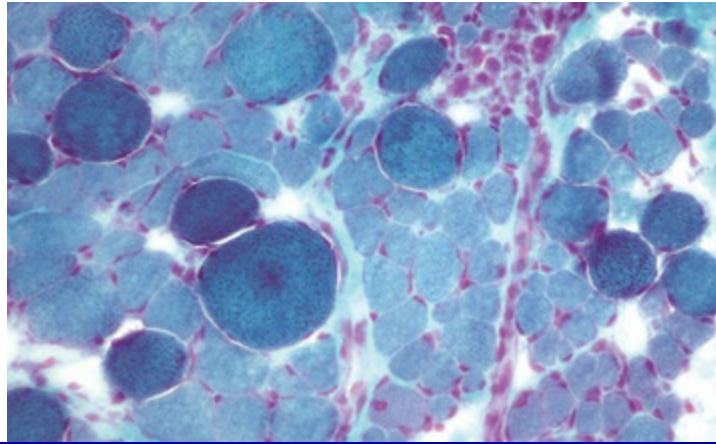



Fig. 15-45 Distrofia muscular canina, distrofia muscular ligada ao X, músculo bíceps femoral, corte transversal, cão.

As inúmeras fibras grandes escuras *(à esquerda)* estão sofrendo necrose aguda e o conjunto de fibras de menor diâmetro com núcleos proeminentes grandes *(acima à direita)* estão se regenerando. A presença de fibras necrosadas e de regeneração é indicativa de necrose polifásica. Corte congelado, coloração de tricrômico de Gomori modificado.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Em todos os cães de 6 meses de idade ou mais velhos, zonas multifocais amarelo-pálidas a brancas estarão presentes no coração, predominantemente envolvendo a região subepicárdica da parede do ventrículo esquerdo, os músculos papilares e do septo ventricular. Histologicamente, necrose, mineralização e fibrose miocárdica dissecante progressiva são encontradas. A morte em animais mais velhos resulta de pneumonia aspirativa secundária à disfagia ou à insuficiência cardíaca progressiva, embora os cães afetados possam sobreviver por muitos anos.

O diagnóstico deve ser suspeitado com base nos achados clínicos característicos em um cão jovem do sexo masculino, mas deve ser confirmado por biópsia muscular e análise de músculo para distrofina. A ausência de distrofina em fibras musculares dos cães afetados pode ser confirmada usando marcação imuno-histoquímica em cortes congelados (Fig. 15-46) ou por análise de Western blot. Não existe tratamento para

essa desordem.

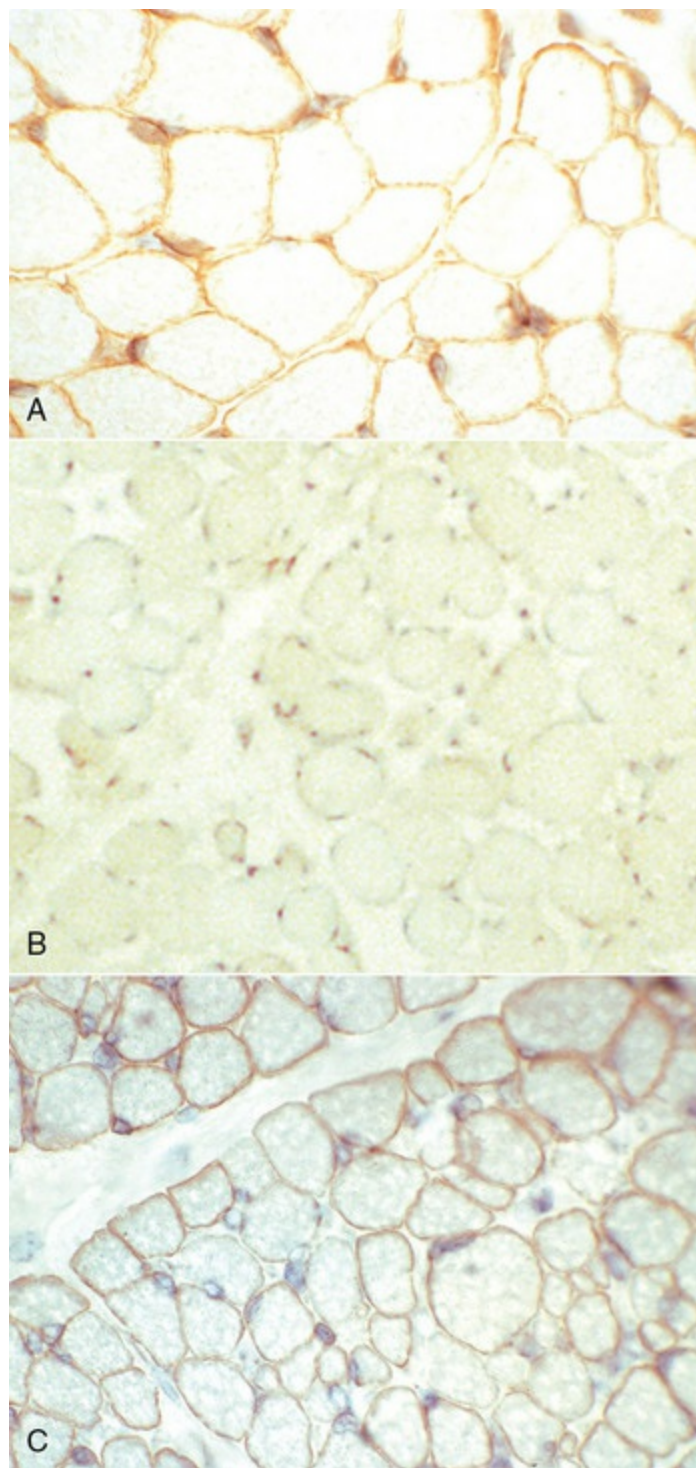



Fig. 15-46 Localização da distrofina em cortes transversais de músculos caninos, imunomarcação para distrofina, músculo esquelético.

A, Cão normal. Note que a distrofina está localizada no sarcolema. Corte congelado, reação da imunoperoxidase para a distrofina. **B,** Distrofia muscular ligada ao X, cão. A distrofina está completamente ausente. Corte congelado, reação da imunoperoxidase para a distrofina. **C,** Portador de distrofia muscular ligada ao X, cadela jovem portadora. Observe o padrão de mosaico no qual algumas fibras contêm distrofina normal e em outras há falta total de distrofina. Corte congelado, reação da imunoperoxidase para a distrofina.

(Cortesia de Dr. B.J. Cooper, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

As fêmeas portadoras não mostram sinais clínicos, mas fibras necróticas e em regeneração espalhadas, e aumento sérico moderado de CK e AST, são comuns em portadores jovens. Ao nascer, a distrofina em portadores é expressa como um padrão de mosaico nas miofibras individuais cardíacas e esqueléticas (Fig. 15-46, *C)*. Como são multinucleadas, as miofibras esqueléticas são capazes eventualmente de regular para cima e translocar distrofina para restaurar esta proteína naqueles segmentos onde está faltando em toda a miofibra. A necrose da fibra é, portanto, rara em portadores mais velhos. O músculo cardíaco, no entanto, permanece em mosaico por toda a vida. Os focos de necrose e desenvolvimento de fibrose ocorrem no músculo cardíaco de fêmeas portadoras, mas até o momento nenhuma delas desenvolveu insuficiência cardíaca evidente. Qualquer cadela que produzir filhotes afetados é uma portadora, e aproximadamente metade de toda sua ninhada fêmea também será portadora. As fêmeas portadoras também podem ser identificadas tanto pela análise da distrofina quanto de DNA e devem ser castradas.

Outras Distrofias Musculares Caninas

A distrofina tem sido associada a uma série de proteínas associadas à distrofina, formando um complexo de membrana. Os genes para muitas dessas proteínas são herdados autossomaticamente; portanto, nem todas as distrofias musculares caninas são distúrbios ligados ao X. A herança autossômica recessiva de genes defeituosos associados à distrofina levando à distrofia muscular é comum em humanos, e defeitos nas proteínas do complexo da distrofina levando à distrofia muscular não do tipo de Duchenne foram igualmente identificados em várias raças de cães. Esses são discutidos com mais detalhes no Apêndice Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Miopatia Centronuclear do Labrador Retriever

A miopatia centronuclear do Labrador retriever é herdada como um traço autossômico recessivo. Os cães afetados ocorrem dentro de linhagens reprodutivas de trabalho e de esportes, em vez de raças de exposição. Estudos sugerem semelhança à miopatia hereditária centronuclear de humanos, e um teste genético para detectar a cadela portadora e os cães afetados foi desenvolvido. Os Labradores retrievers afetados desenvolvem sinais de fraqueza neuromuscular nos primeiros 6 meses de vida. A intolerância ao exercício leva ao colapso durante exercício prolongado, sendo que os episódios de colapso podem igualmente ser provocados pela exposição ao frio. A perda dos reflexos patelares e do tríceps é característica. Os cães afetados geralmente não desenvolvem massa muscular normal. A EMG com agulha concêntrica revela atividade espontânea anormal e intensa com velocidades normais

da condução do nervo motor. As concentrações séricas de CK e AST frequentemente estão normais, embora possam estar leve a moderadamente aumentadas. O megaesôfago pode estar presente.

As únicas anomalias específicas observadas na necrópsia são a ruim formação muscular generalizada e, possivelmente, megaesôfago. Ao exame histológico, os cães afetados apresentam mudanças miopáticas notáveis caracterizadas por conjuntos de miofibras atróficas, hipertrofia da miofibra e núcleos internos (Fig. 15-47). A distribuição mitocondrial anormal, frequentemente com agregados mitocondriais periféricos (identificados como fibras vermelhas rotas em cortes congelados corados com tricrômico de Gomori modificado), também pode ser vista (Fig. 15-24, *B*). A necrose segmentar e a regeneração são raras; portanto, essa desordem não se qualifica como distrofia muscular. Embora os relatos iniciais descrevessem essa desordem como miopatia por deficiência do tipo 2, estudos posteriores mostraram que as proporções dos tipos de fibra variam notavelmente entre os músculos e entre cães, embora aumento nas fibras do tipo 1 (predominância de fibra do tipo 1) seja observado frequentemente. A alteração do padrão de mosaico normal dos tipos de miofibra também é visto. Há grupamento por tipo de fibra, considerado geralmente como mudança neuropática, apesar da ausência de lesões dos nervos periféricos. Considera-se que essas mudanças reflitam a conversão de tipo de fibra não associada à desnervação.

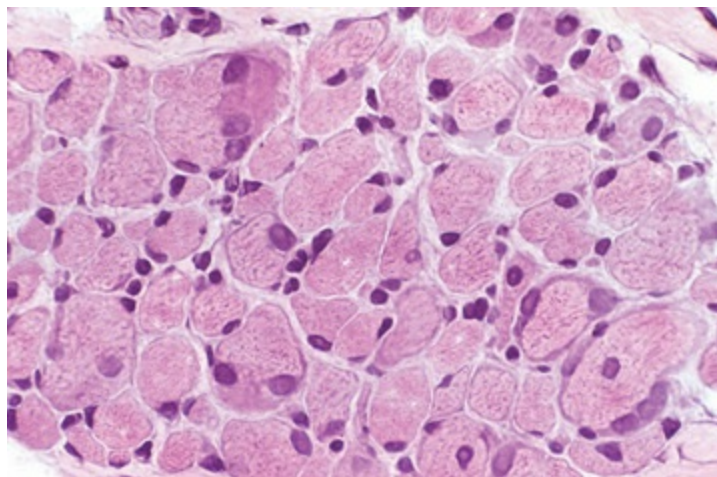



Fig. 15-47 Miopatia centronuclear do Labrador retriever, músculo esquelético, corte transversal, cão da raça Labrador retriever.

Há uma variação excessiva no tamanho das fibras; algumas fibras contêm um ou, raramente, dois núcleos internos. Os núcleos são anormalmente grandes. Corte congelado, coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)

Com base nos achados clínicos, o diagnóstico pode ser suspeitado, mas deve ser confirmado por um teste genético. Não há nenhum tratamento para a desordem,

embora a doença não seja progressiva após 6 meses a 1 ano de idade, e os animais afetados possam ser mantidos ainda como animais de estimação. Os cães que produzem filhotes afetados não devem ser utilizados para procriação.

Miotonia Congênita

A miotonia é observada mais comumente no cão Chow chow, no Schnauzer miniatura e no Staffordshire terrier. A hereditariedade autossômica recessiva tem sido confirmada no Schnauzer miniatura e as evidências disponíveis apontam herança similar no Chow chow. O defeito celular subjacente em Schnauzers miniaturas é a condução diminuída de cloreto, e suspeita-se de um defeito similar em cães Chow chow. Os filhotes afetados podem começar a mostrar sinais de um andar rígido com 6 semanas de idade. Os sinais progridem por diversos meses e, então, estabilizam com gravidade variável. Os cães afetados movem-se com membros torácicos duros e afastados, e frequentemente com um andar de "pulo de coelho" nos membros pélvicos. Os sinais são mais significativos no início do movimento e melhoram com o exercício continuado. Mas os cães afetados nunca ficam clinicamente normais. Durante episódios acentuados, os cães podem cair e o laringoespasmo pode resultar em dispneia transiente, e até mesmo cianose. A musculatura se torna notavelmente hipertrofiada e a ondulação sustentada do músculo ocorre após a percussão. Fasciculações crescentes e minguantes características ("bombardeiro de mergulho") são encontradas em EMG com agulha concêntrica. As concentrações séricas de CK e AST estão normais ou levemente aumentadas.

A hipertrofia muscular global, com grupos musculares proeminentemente definidos, é o único achado na investigação *post mortem*. Nas fases iniciais da doença, o músculo parece relativamente normal no exame histológico. Com o tempo, hipertrofia da miofibra e atrofia da miofibra das fibras do tipo 1 e do tipo 2, e rara necrose segmentar ou regeneração espalhadas, são vistas. A fibrose é leve a inaparente.

O diagnóstico é fundamentado em sinais clínicos e pode ser confirmado pela EMG com agulha concêntrica ou pelo exame de uma biópsia muscular. O teste molecular está disponível para detectar Schnauzers miniaturas portadores e afetados. Os agentes terapêuticos que atuam para estabilizar as membranas de células excitáveis, como a quinidina, procainamida e fenitoína, podem aliviar alguns dos sinais da miotonia.

Filhotes Nadadores

Filhotes nadadores são clinicamente similares aos leitões com membros afastados. Os filhotes de cães afetados não podem aduzir os membros para baixo de seus corpos,

desenvolvem uma característica de andar “nadador” e, por causa do peso corporal, um progressivo achatamento dorsoventral do esterno e da parede torácica. Embora esta síndrome possa ocorrer nos filhotes de cão com doença neuromuscular de qualquer tipo que leva à fraqueza, é associada mais comumente a alimentação excessiva que provoca excesso de peso. Os filhotes afetados alimentados excessivamente muitas vezes se recuperam completamente após a redução da ingestão diária de leite, a provisão de um piso não escorregadio, e o desenvolvimento de arreios e de terapia física para incentivá-los a trazer suas patas para debaixo de seus corpos e andar. Em filhotes que morrem ou sofrem eutanásia, o achatamento do esterno e o desvio lateral anormal dos membros são achados consistentes de necrópsia. As anomalias histopatológicas no músculo variam, dependendo da causa (p. ex., necrose e regeneração da miofibra em filhotes com distrofia muscular, atrofia por desnervação em doença desnervante), e estão ausentes nos filhotes em que essa desordem simplesmente reflete a superalimentação.

Miopatias Endócrinas

Hipotireoidismo

Por causa de seu papel no metabolismo do músculo, o hormônio da tireoide diminuído frequentemente resulta em fraqueza e atrofia da miofibra esquelética. O hipotireoidismo também pode causar neuropatia periférica, e os danos aos nervos motores podem causar atrofia por desnervação e contribuir para a fraqueza neuromuscular. Os sinais da disfunção neuromuscular causados por hipotireoidismo são extremamente variados e incluem fraqueza generalizada, atrofia muscular, paralisia laringiana e megaesôfago. Os estudos eletromiográficos em geral são normais; a atividade espontânea anormal e as velocidades diminuídas na condução do nervo motor podem ser encontradas se existir neuropatia periférica concomitante. As concentrações séricas de CK e AST geralmente estão normais. Outras manifestações sistêmicas do hipotireoidismo podem ou não estar presentes.

Na necrópsia, a atrofia do músculo global pode ser observada. As glândulas tireoides frequentemente estão atrofiadas bilateralmente, e megaesôfago pode estar presente. A alopecia simétrica (dermatopatia endócrina) também pode ser vista. As miofibras do tipo 2 estão preferencialmente atrofiadas. A degeneração axonal pode ocorrer nos nervos periféricos e, devido à desnervação, pode causar atrofia angular de ambas as fibras do tipo 1 e do tipo 2, e agrupamento por tipo de fibra como resultado da reinervação.

O diagnóstico é suspeitado com base nos achados clínicos e na atrofia seletiva do tipo 2 ou evidência de desnervação ou reinervação nos músculos afetados, mas deve

ser confirmado pela avaliação da função da tireoide. Em muitos casos, a reposição do hormônio da tireoide melhora os sinais de fraqueza neuromuscular.

Hipercotisolismo

O hipercortisolismo pode ocorrer devido tanto à produção adrenocortical aumentada de cortisol quanto à administração de corticosteroides exógenos. Os achados clínicos de fraqueza neuromuscular podem ser muito similares àqueles do hipotiroidismo. Uma manifestação única do hipercortisolismo em alguns cães é o desenvolvimento de um notável andar rígido e pomposo dos membros pélvicos com volume e tônus aumentados dos músculos proximais da coxa (pseudomiotonia Cushingoide). A causa da pseudomiotonia Cushingoide não é conhecida, embora a indução da instabilidade iônica sarcolemal seja postulada. A EMG com agulha concêntrica dessses músculos revela fasciculações que não crescem nem minguam (atividade pseudomiotônica). Os músculos não ondulam após a percussão. Outros sinais sistêmicos de hipercortisolismos como a atrofia muscular e a alopecia simétricas, também podem estar presentes. As concentrações séricas de CK e AST são normais. As glândulas adrenais apresentam atrofia cortical bilateral causada pela administração exógena de corticosteroide ou hipertrofia bilateral provocada pela estimulação secundária por neoplasia hipofisária. A neoplasia adrenocortical causa aumento da glândula afetada e atrofia da glândula contralateral. Os achados no músculo afetado e nos nervos periféricos são similares àqueles vistos na miopatia hipotireoide (*i.e.*, atrofia seletiva de fibra do tipo 2); e evidência da degeneração axonal em nervos periféricos, atrofia de fibras do tipo 1 e do tipo 2 indicativa de atrofia por desnervação e agrupamento por tipo de fibra refletindo reinervação são possíveis (Fig. 15-20, *B*).

O diagnóstico é suspeitado com base nos achados clínicos e histopatológicos, mas deve ser confirmado pela avaliação da função adrenocortical e do cortisol sérico total. A interrupção de corticosteroides exógenos, a remoção de neoplasmas adrenais, ou a destruição química do tecido adrenocortical hiperplásico resultam em melhora na massa muscular e força do músculo, embora os sinais da pseudomiotonia possam persistir.

Miopatias Imunomediadas (Tabela 15-8)

Polimiosite

A polimiosite é o resultado da inflamação imunomediada que ataca componentes das miofibras esqueléticas e resulta na necrose da miofibra (Fig. 15-28). A lesão imunológica pode ser dirigida contra o músculo esquelético apenas ou pode ser parte de uma doença imunomediada mais generalizada, como o lúpus eritematoso

sistêmico. A polimiosite também pode ocorrer em cães com timoma. Essa miopatia inflamatória pode ter um curso agudo e rapidamente progressivo ou um início insidioso de atrofia muscular e de fraqueza generalizada. Os músculos por todo o corpo são afetados, mas a atrofia dos músculos temporal e masseter pode ser a mais óbvia, mimetizando a aparência dos cães com miosite mastigatória (ver discussão adiante). O envolvimento do músculo esofágico pode provocar fibrose esofágica e disfunção esofágica, incluindo megaesôfago. O envolvimento dos músculos respiratórios pode ocorrer e, se significativo, causará sofrimento respiratório. A dor na palpação dos músculos é rara. As concentrações séricas de CK, AST e ALT podem estar aumentadas; mas, em casos crônicos, estas concentrações igualmente podem estar dentro dos limites normais. A EMG com agulha concêntrica revela frequentemente focos espalhados de atividade espontânea anormal e velocidades de condução do nervo motor normais.

Na necrópsia, a atrofia do músculo global pode ser o único achado. A pneumonia aspiratória pode ocorrer secundária ao megaesôfago. Os achados histológicos dos músculos afetados são extremamente variáveis. Em casos agudos, fulminantes, os cortes de músculo estão preenchidos com células inflamatórias, predominantemente linfócitos (Fig. 15-48, *A*), embora os eosinófilos e os neutrófilos intersticiais também possam estar presentes. O grau de necrose da miofibra é variável. As fibras necrosadas nas fases iniciais são circundadas por linfócitos, que podem ser vistos por invadir miofibras intactas (Fig. 15-28, *B*). Semelhantemente à polimiosite humana, os linfócitos T CD8+ citotóxicos/supressores são as células infiltrantes primárias. A necrose é seguida pela regeneração, mas a lesão da lâmina basal é comum e resulta em algum grau de reparação por fibrose. Em casos mais crônicos e insidiosos, a única lesão consiste em linfócitos dispersos no tecido intersticial adjacente às miofibras com um grau variável de fibrose e de alteração miopática crônica (Fig. 15-48, *B*). Múltiplas amostras de músculos para exame histopatológico são recomendadas.

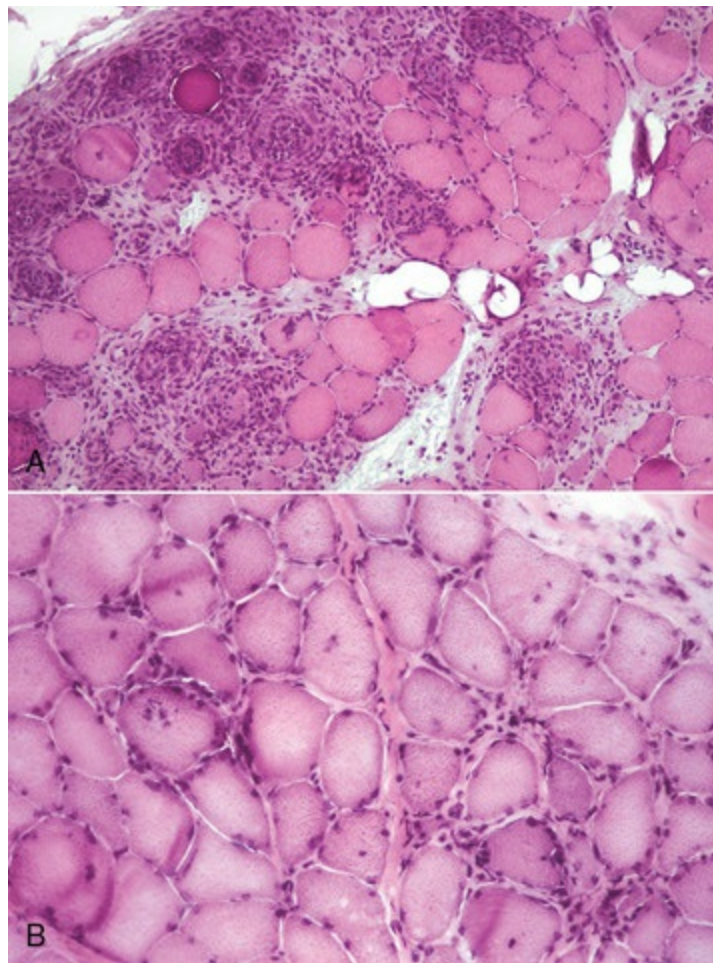



Fig. 15-48 Polimiosite canina, músculo esquelético, corte transversal, cão.

A, Polimiosite aguda. Densos infiltrados celulares inflamatórios mononucleares intersticiais e intramiofibras estão associados à necrose da miofibra. Corte congelado, coloração H&E. **B,** Polimiosite crônica. Nesta fase, há apenas infiltrados de células inflamatórias mononucleares intersticiais espalhadas, fibras degeneradas espalhadas e alteração miopática crônica (excessiva variação no tamanho da fibra, núcleos internos, fibrose de endomísio). Corte congelado, coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. L. Fuhrer, Clinic Vétérinaire de St. Avertin, França. **B** cortesia de Dr. B.A. Valentine, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

A polimiosite deve ser suspeitada com base nos achados clínicos, mas a identificação das mudanças características dentro dos cortes de músculo frequentemente é necessária para confirmar o diagnóstico. Um título de anticorpo antinuclear (ANA) circulante positivo é útil, mas não está sempre presente. O tratamento com medicamentos imunossupressores, como corticosteroides, pode ser curativo, mas os animais afetados podem necessitar de terapia por toda a vida.

Miosite Mastigatória (Miosite Eosinofílica; Miosite Atrófica)

As miofibras do tipo 2 nos músculos mastigatórios do cão contêm uma isoforma única da miosina (miosina do tipo 2M). Às vezes, anticorpos se formam para esta miosina, e o resultado é uma miopatia inflamatória confinada aos músculos temporal e masseter. Os casos agudos significativos apresentam inchaço bilateral simétrico e dor

naqueles músculos, e inabilidade para abrir inteiramente a mandíbula. Os cães afetados podem ter dificuldade em apreender o alimento. Casos mais crônicos ou mais insidiosos apresentam atrofia bilateral simétrica dos músculos temporal e masseter (Fig. 15-49), e mobilidade diminuída da mandíbula. A dor pode ou não ser evidente neste estágio. A EMG com agulha concêntrica revela frequentemente focos de atividade espontânea em casos ativos, mas pode ser normal em alguns casos mais crônicos. As concentrações séricas de CK e AST estão normais ou apenas levemente aumentadas.

Fig. 15-49 Miosite mastigatória crônica, músculo esquelético, cão. Observe a atrofia significativa dos músculos temporal e masseter.

(Cortesia de Dr. W. Hornbuckle, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Os músculos atrofiados significativamente contêm, com frequência, estrias pálidas. O grau e a natureza da inflamação são variáveis. Em casos agudos, infiltrados de linfócitos e plasmócitos, similares àqueles da polimiosite, estão presentes. Mas, em contraste com a polimiosite canina, as células infiltradas na miosite mastigatória são principalmente linfócitos B. Pode haver igualmente numerosos eosinófilos, que podem ser o tipo predominante de célula. Os neutrófilos são muito menos comuns. A inflamação é associada à necrose da miofibra. A regeneração pode restaurar as miofibras; mas, como a lâmina basal geralmente está danificada, a reparação pela fibrose é comum. A presença de fibrose é um indicador prognóstico importante porque a fibrose é uma alteração irreversível.

O diagnóstico é sugerido com base nos achados clínicos característicos. A miosite mastigatória deve ser diferenciada da polimiosite, que também pode ter grande envolvimento dos músculos temporal e masseter. O teste sorológico para detectar os

anticorpos de miosina do antitipo 2M específicos para miosite dos músculos mastigatórios está disponível, e o soro dos cães afetados se ligará às fibras do tipo 2M (Fig. 15-50). A EMG e a avaliação histopatológica de múltiplos músculos pode ajudar também a diferenciar estas duas desordens. O tratamento com doses imunossupressoras de corticosteroides em geral alivia a dor, e resulta em mobilidade aumentada da mandíbula e um aumento na massa muscular. Algum grau de atrofia e de perda da mobilidade completa da mandíbula pode persistir. Um único curso de corticosteroides pode ser curativo; entretanto, alguns casos exigem terapia prolongada.

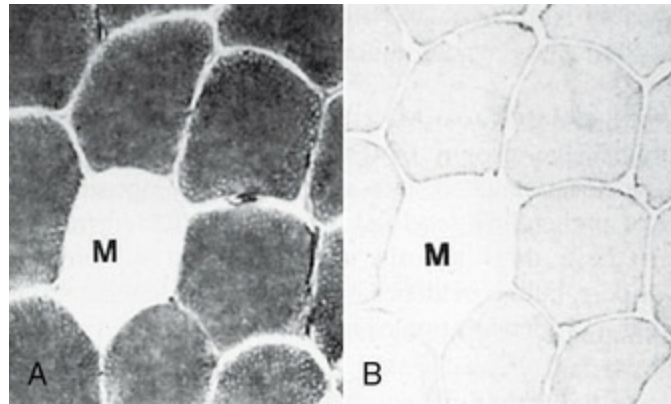



Fig. 15-50 Miosite mastigatória canina, músculo esquelético, músculo temporal, cortes transversais, cão normal.

A, Uma única fibra do tipo 1 *(coloração clara, M)* cercada por fibras do tipo 2 *(coloração escura).* Corte congelado, ATPase pH 9,8. **B,** Após incubação com soro de um cão com miosite mastigatória, as fibras do tipo 2 coram positivamente devido à ligação de anticorpos miosina antitipo 2M do cão afetado. Observe que a fibra do tipo 1 *(M)* não está corada. Corte congelado, peroxidase da proteína estafilocócica A.

(Cortesia de Dr. G.D. Shelton, University of California, San Diego.)

Miosite do Músculo Extraocular

Um ataque imunomediado dirigido especificamente aos músculos extraoculares é a causa suspeitada desta desordem. Início agudo de exoftalmia bilateral é observado. Os cães afetados geralmente têm menos de 2 anos de idade, e os cães Golden retriever parecem ser predispostos. Concentrações séricas de CK e AST em geral são normais.

Os músculos extraoculares, à exceção do músculo retrator do bulbo, ficam inchados e amarelo-pálidos. Uma inflamação predominantemente linfocítica que resulta em necrose da miofibra e regeneração é observada. Em virtude da dificuldade em obter uma amostra de biópsia dos músculos extraoculares, o diagnóstico geralmente tem como base os achados clínicos típicos. A terapia com corticosteroide é

eficaz, mas os episódios podem recorrer.

Desordens da Junção Neuromuscular

Miastenia Gravis

A patogênese da *miastenia gravis* é discutida na seção sobre desordens neuropáticas e da junção neuromuscular (Fig. 15-29). Na maioria dos casos, a *miastenia gravis* é uma doença adquirida, com anticorpos circulantes dirigidos aos receptores de acetilcolina da junção neuromuscular. Uma predisposição hereditária ao desenvolvimento da *miastenia gravis* adquirida tem sido relatada em cães Terra nova. Em alguns casos, o início da *miastenia gravis* ocorre em virtude de timoma ou, menos comumente, de hiperplasia tímica. A *miastenia gravis* associada ao hipotireoidismo também ocorre em cães, mas é rara. A *miastenia gravis* congênita deve-se ao desenvolvimento anormal da junção neuromuscular e é herdada como traço autossômico recessivo em Jack Russell terriers, Smooth fox terriers e Springer spaniels. A *miastenia gravis* congênita também ocorre em Dachshunds miniaturas de pelo curto. Os sinais típicos da doença adquirida são colapsos episódicos em cães adultos, com andar e força normal após descanso. Os sinais clínicos, entretanto, podem ser variáveis. O esôfago canino contém uma grande porcentagem de músculo esquelético por todo o comprimento da túnica muscular; por isso, megaesôfago é comum em cães com *miastenia gravis* e pode ser o único sinal de apresentação. Isso difere dos humanos, nos quais somente um terço proximal da musculatura do esôfago é completamente de músculo esquelético e o terço inferior é completamente de músculo liso. Em alguns casos, a fraqueza leve persiste entre os episódios. Os sinais clínicos da *miastenia gravis* congênita aparecem em uma idade precoce (6 a 8 semanas da idade) e nas raças mais afetadas são progressivos e geralmente muito significativos. Os Dachshunds afetados, entretanto, parecem recuperar-se aos 6 meses de idade. A estimulação repetitiva do nervo motor revela uma resposta inicial aguda decrescente seguida por potenciais relativamente uniformes de amplitude. As concentrações séricas de CK e AST são normais.

Nenhum achado é evidente na investigação *post mortem,* a menos que megaesôfago, ou anormalidades tímicas ou da tireoide, estejam presentes, e nenhuma anomalia muscular é observada no exame microscópico. As anomalias ultraestruturais das junções neuromusculares (simplificação da membrana pós-sináptica) podem estar presentes.

O diagnóstico é suspeitado com base em achados clínicos típicos e em resultados da estimulação repetitiva do nervo. Em pacientes com *miastenia gravis* adquirida, a melhora dramática transiente na força muscular após a administração intravenosa de inibidores da acetilcolinesterase, como o edrofônio (Tensilon), é observada, e o

diagnóstico é confirmado pela identificação de anticorpos circulantes para receptores de acetilcolina do músculo esquelético. Nos casos de *miastenia gravis* adquirida, a presença de anomalia tímica deve ser determinada, pois a remoção de um timoma ou de timo hiperplásico resulta na resolução dos sinais clínicos. Em outros casos, a terapia com inibidores de acetilcolinesterase de longa duração, combinada às vezes com a terapia de corticosteroides, frequentemente é benéfica. Não há nenhum tratamento eficaz para *miastenia gravis* congênita.

Paralisia do Carrapato

Em um cão com tetraparesia flácida, um diagnóstico da paralisia por carrapato deve ser considerado junto com a polirradiculoneurite (paralisia do Coonhound; Cap. 14) e botulismo. Os sinais clínicos da paralisia do carrapato aparecem 5 a 7 dias após a infestação com os carrapatos causadores, *Dermacentor* ou *Ixodes*. Os sinais clínicos iniciais são fraqueza dos membros pélvicos, com progressão ao decúbito dentro de 48 a 72 horas. A função dos nervos cranianos está normal. Os sinais clínicos de paralisia do carrapato são muito similares àqueles da paralisia do Coonhound (Cap. 14). O tratamento para a infestação por carrapato pode resultar na recuperação após alguns dias, embora a morte por paralisia do músculo respiratório ainda seja possível.

Botulismo

O botulismo ocorre em cães, tendo como resultado o início rápido de tetraparesia flácida, mas é raro. Os casos relatados de botulismo canino resultam mais frequentemente dos tipos C e D das neurotoxinas do *Clostridium botulinum*. O diagnóstico muitas vezes é presuntivo, com base em uma falha na identificação de outras causas de fraqueza neuromuscular difusa e, com sorte, no histórico de consumo de carcaça apodrecida. Tem sido relatada recuperação em cães com botulismo, embora muitos casos sejam fatais.

Outras Miopatias Caninas

Rabdomiólise por Esforço

A rabdomiólise aguda maciça associada ao esforço ocorre em galgos de corrida e cães de trenó. Os músculos das costas (longissimus) e da coxa (glúteos) são mais frequentemente afetados, e podem estar gravemente inchados. Os fatores predisponentes não estão claros, mas em cães de trenó uma alteração para uma dieta muito rica em gordura tem resultado em um decréscimo da lesão muscular induzida por exercício.

Hipertermia Maligna (HM)

A HM ocorre esporadicamente em cães, e estudos reprodutivos indicam herança autossômica dominante. A causa tem sido determinada como sendo um defeito genético no receptor de rianodina do músculo, que igualmente é a causa da HM em suínos e humanos. Episódios semelhantes à HM também podem ocorrer em qualquer cão após a ingestão do lúpulo usado na fabricação de cerveja.

Outras Miopatias Específicas por Raça

Um número de miopatias específicas por raça tem sido relatado em cães, incluindo dermatomiosite nos Collies e nos Pastores de Shetland; miopatia mitocondrial em Old English sheepdogs e outras raças; miopatia da parte central em Great danes; colapso induzido por exercícios em Labrador retrievers; e miopatia dos cães Bouvier des Flandres, Springer spaniel inglês e Rottweiler. Mioclonia e corpúsculos intramusculares semelhantes à Lafora ocorrem em Dachshunds miniaturas de pelo duro. Essas são discutidas com mais detalhes no Apêndice Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Atrofia Idiopática do Músculo Mastigatório

Os cães podem desenvolver uma atrofia progressiva dos músculos temporal e masseter que não está associada a dor ou dificuldade de abrir a mandíbula ou em apreender o alimento. O exame do músculo afetado destes cães revela leve atrofia generalizada das miofibras, mas não há nenhuma evidência de inflamação, degeneração, fibrose ou desnervação. A causa não é conhecida, e não há nenhum tratamento.

Doenças Desnervantes

Existem numerosas causas de desordens dos nervos periféricos hereditárias e adquiridas que causam dano axonal e desnervação resultante nos cães (Cap. 14). A doença do neurônio motor é mais frequentemente hereditária, como no Brittany spaniel e no Rottweiler. Tais desordens causam atrofia simétrica dos músculos afetados. As neoplasias que surgem nos nervos periféricos (neoplasias da bainha do nervo) causam compressão do nervo resultando na degeneração walleriana, que provoca anomalias progressivas do andar e, finalmente, atrofias por desnervação dos músculos do membro afetado.

Desordens de gatos

Relativamente poucas desordens musculares tem sido até aqui identificadas em gatos. Isso pode, em parte, ser o resultado das expectativas de baixo desempenho do gato

doméstico médio. É inteiramente possível que existam muitos gatos deitados por aí com distúrbios musculares que ainda não foram identificados.

Miopatias Hereditárias ou Congênitas

Distrofia Muscular Ligada ao X (Tipo de Duchenne)

Os gatos distróficos carecem da proteína citoesquelética muscular distrofina, que igualmente é a causa da distrofia de Duchenne em meninos e da distrofia muscular ligada ao X no cão. Os gatos afetados desenvolvem um andar rígido, progressivo, persistente associado à marcada hipertrofia muscular. A causa da notável hipertrofia muscular vista em gatos afetados, ao contrário da atrofia muscular vista no cão e em humanos e da pseudo-hipertrofia como resultado da infiltração gordurosa no músculo afetado que pode ocorrer em humanos, não é conhecida. A idade de início é de poucos meses a 21 meses de idade. Os gatos afetados têm dificuldade de se higienizar, saltar e deitar. A EMG com agulha concêntrica revela atividade espontânea anormal densa e sustentada similar aos achados no cão distrófico. As concentrações séricas de creatina quinase (CK), AST e ALT estão elevadas, geralmente em níveis muito altos. Os gatos afetados podem morrer sob anestesia ou depois de contenção ou sedação em virtude de uma síndrome semelhante à HM.

Na necrópsia, todos os músculos estão gravemente hipertrofiados e podem conter áreas pálidas. Áreas pálidas ou gredosas focais no miocárdio geralmente são encontradas. Histologicamente, os músculos mostram uma gama de mudanças. A mionecrose segmentar e a regeneração concomitante da miofibra (necrose polifásica) são características. As mudanças miopáticas crônicas, encontradas em alguns animais mais velhos, incluem hipertrofia acentuada da miofibra, atrofia da miofibra, núcleos internos e fibrose endomisial leve a moderada. As lesões miocárdicas consistem na necrose multifocal e na mineralização das miofibras cardíacas e fibrose, primeiramente na parede livre ventricular esquerda, nos músculos papilares e no septo. Os gatos afetados podem ter uma expectativa de vida relativamente normal, embora a morte inesperada durante a anestesia ou contenção forçada seja comum. A causa exata não está clara.

O diagnóstico é suspeitado com base nos achados clínicos, clinicopatológicos e histopatológicos característicos em um gato jovem macho. A confirmação depende de ensaio de amostras musculares para a distrofina ou procedimento imuno-histoquímico para a distrofina em cortes congelados.

Outras Miopatias Felinas Hereditárias ou Congênitas

Uma forma de distrofia muscular autossômica recessivamente herdada devido à

deficiência da proteína do complexo da distrofina α-distroglicano ocorre em gatos Sphinx e Devon rex. A glicogenose do tipo IV (defeito na GBE) que afeta o músculo esquelético é vista como uma desordem hereditária em gatos Noruegueses da Floresta. Uma condição histológica similar ocorre, ocasionalmente, em outras raças. A miopatia nemalínica felina é uma miopatia congênita rara no gato. Esses distúrbios são discutidos em mais detalhes no Apêndice Web 15-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Miopatias Causadas por Anormalidades de Eletrólitos (Hipocalemia e Hipernatremia)

Similar ao gado, gatos com anomalias significativas de eletrólitos podem mostrar sinais de fraqueza neuromuscular que podem ser causadas por miopatia degenerativa. Embora a miopatia degenerativa tenha sido relatada secundária ao aumento das concentrações do sódio do sangue (hipernatremia), a miopatia hipocalêmica ocorre muito mais frequentemente.

A causa da fraqueza e necrose da miofibra associada às anomalias eletrolíticas é complexa e envolve o metabolismo energético anormal do músculo esquelético e a possível isquemia por causa da vasoconstrição. A hipocalemia (concentração de potássio sérico menor que 3,5 mEq/L) pode ocorrer em virtude da entrada dietética diminuída ou da excreção urinária aumentada de potássio. Nos gatos, a hipocalemia frequentemente é uma consequência da doença renal crônica. Pode, igualmente, ocorrer secundária à doença gastrointestinal ou à fluidoterapia inapropriada. O hipertireoidismo tem sido associado ao desenvolvimento de miopatia hipocalêmica nos gatos. A miopatia hipernatrêmica é menos comum, mas foi relatada em um gato de 7 meses de idade com hidrocefalia e hipopituitarismo transiente.

Os gatos afetados mostram grande fraqueza generalizada com notável ventroflexão do pescoço. A EMG com agulha concêntrica demonstra frequentemente focos de atividade espontânea anormal. As concentrações séricas de CK, AST e ALT com frequência estão aumentadas, às vezes significativamente. Os casos clinicamente diagnosticados de hipocalemia e hipernatremia podem ser confirmados determinando se o potássio sérico é baixo ou se o sódio sérico é alto, respectivamente.

Nenhum achado patológico macroscópico específico está presente exceto em gatos com hipocalemia como resultado de doença renal crônica, em que os rins são pequenos e fibrosados. Na miopatia hipocalêmica, a necrose da miofibra e a regeneração de intensidade variada estão presentes concomitantemente (necrose polifásica). A doença renal crônica é comumente devido à nefrite intersticial crônica. Nenhuma anomalia foi detectada em biópsia muscular de gato com miopatia hipernatrêmica, embora a concentração sérica levemente aumentada de CK e EMG

anormal sugiram leve e, talvez, necrose da miofibra e regeneração transientes.

O diagnóstico é fundamentado nos achados clínicos característicos de fraqueza e hipocalemia ou hipernatremia concomitante. O tratamento de gatos afetados tem sido muito bem-sucedido. A fluidoterapia imediata é usada para corrigir a anomalia eletrolítica, seguida pela mudança da dieta para manter concentrações normais dos eletrólitos. Se há hipertireoidismo subjacente, este deve ser igualmente tratado.

Desordens Imunomediadas

Uma miosite imunomediada tem sido descrita em gatos infectados com o vírus da imunodeficiência felina. A concentração sérica de CK apresenta-se moderadamente aumentada, mas os sinais clínicos da disfunção muscular não são aparentes. A infiltração do músculo por linfócitos $CD8^+$, similar à polimiosite associada ao vírus da imunodeficiência (HIV) em humanos, é característica.

Desordens da Junção Neuromuscular

Miastenia Gravis

A *miastenia gravis* adquirida e congênita felina é similar a estas desordens no cão, mas ocorre menos comumente.

Botulismo

Embora teoricamente possível, nós não estamos cientes de casos confirmados ou altamente suspeitados de botulismo em gatos. Isto provavelmente reflete a resistência inerente à toxina botulínica e o típico apetite fastidioso felino.

Doenças Desnervantes

As desordens que afetam os nervos motores periféricos são muito menos comuns em gatos quando comparadas com cães. Uma polineurite reincidente crônica que afeta primariamente as raízes ventrais da medula espinal tem sido vista em gatos adultos jovens, a qual pode causar atrofia por desnervação nos músculos afetados. O diabetes melito pode igualmente resultar em neuropatia periférica nos gatos.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

* Nota da Revisão Científica: *ALP*, Adutor Longo do Polegar; *B*, Braquial; *BB*, Bíceps Braquial; *BF*, Bíceps Femoral; *C*, Cleidobraquial; *EDC*, Extensor Digital Comum; *EDL*, Extensor Digital Lateral; *EDLA*, Extensor Digital Lateral; *EDLO*,

Extensor Digital Longo; *ERC*, Extensor Radial do Carpo; *EUC*, Extensor Ulnar do Carpo; *FDP*. Flexor Digital Profundo; *FDS*, Flexor Digital Superficial; *FL*, Fibular Longo; *FRC*, Flexor Radial do Carpo; *FUC*, Flexor Ulnar do Carpo; *G*, Grácil; *GAL*, Gastrocnêmio, cabeça lateral; *GAM,* Gastrocnêmio, cabeça medial; *GD*, Grande Dorsal; *P*, Poplíteo; *PE*, Pectíneo; *PP*, Peitoral Profundo; *PQ*, Pronador Quadrado; *PR*, Pronador Redondo; *PS*, Peitoral Superficial; *RF*, Reto Femoral; *SCD*, Sartório, parte caudal; *SCR*, Sartório, parte cranial; *SM*, Semimembranoso; *ST*, Semitendinoso; *TBA*, Tríceps Braquial, cabeça acessória; *TBLA*, Tríceps Braquial, cabeça lateral; *TBLO*, Tríceps Braquial, cabeça longa; *TBM*, Tríceps Braquial, cabeça medial; *TC*, Tibial Cranial; *TFA*, Tensor da Fascia do Antebraço; *VI*, Vasto Intermédio; *VL*, Vasto Lateral; *VM*, Vasto Medial.

* Nota da Revisão Científica: Sudeste e Centro-oeste no Brasil.

Capítulo 16

Ossos, Articulações, Tendões e Ligamentos

Cathy S. Carlson, Steven E. Weisbrode

O esqueleto consiste em ossos, articulações e estruturas de sustentação responsáveis por suportar e proteger o corpo, além de permitir a movimentação promovida pelos músculos e iniciada pelo sistema nervoso. O esqueleto pode ser classificado em axial (cabeça, vértebras, costelas e esterno) e apendicular (membros torácicos e pélvicos). As informações sobre os métodos de exame necroscópico e avaliação do esqueleto estão reunidas no Apêndice Web 16-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Estrutura e função do osso

O osso no nível celular

A estrutura e a função podem ser discutidas no nível orgânico tecidual e celular. Nesta seção, a estrutura normal e a função são brevemente revisadas, iniciando-se pelo nível celular incluindo a matriz e porção mineral dos ossos. As células envolvidas diretamente na integridade estrutural do osso são os osteoblastos, os osteócitos e os osteoclastos (Quadro 16-1).

Quadro 16-1 Funções das Células Ósseas

Osteoblastos: Originam-se de células-tronco estromais residentes da superfície óssea responsáveis pela síntese de matriz óssea e iniciação da mineralização e a reabsorção óssea (através da sinalização aos osteoclastos) em resposta a estímulos fisiológicos.

Osteócitos: Osteoblastos circundados por matriz óssea. Estas células detectam alteração óssea pressórica (força aplicada ao osso) e tensional (deformação estrutural em resposta à força), sinalizando aos osteoblastos, seja para a síntese óssea ou iniciação da reabsorção; podem mobilizar cálcio do osso através de osteólise osteocítica.

Osteoclastos: Células formadas pela fusão de células da linhagem celular monocítica-macrofágica; atuam reabsorvendo a matriz óssea mineralizada.

Os osteoblastos são células presentes em qualquer superfície óssea (periosteal, endosteal, trabecular, intracortical) responsáveis por produzir osteoide, iniciar a mineralização da matriz óssea (deposição de hidroxiapatita) e, aparentemente, de maneira paradoxal, iniciar a reabsorção dessa matriz pelos osteoclastos. Os osteoblastos originam-se de células-tronco mesenquimais. Os osteoblastos ativos são arredondados (Fig. 16-1), com citoplasma basofílico abundante, rico em retículo endoplasmático rugoso, aparelho de Golgi proeminente e numerosas mitocôndrias (consulte a Figura Web 16-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os osteoblastos inativos têm formato elíptico com pouco citoplasma devido ao número reduzido de organelas necessárias à síntese e à secreção da matriz (Fig. 16-2 e consulte a Figura Web 16-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os osteoblastos interagem com os osteócitos para ajudar no controle pormenorizado da homeostasia do cálcio, na detecção da utilização mecânica e lesão microscópica ao osso, como discutido posteriormente. As mensurações indiretas da atividade dos osteoblastos são refletidas nas concentrações sanguíneas da isoforma óssea da enzima fosfatase alcalina localizada na membrana celular de osteoblastos, e pela proteína não colagenosa osteocalcina secretada pelos osteoblastos e presente na matriz óssea. Presume-se que ambas possuam funções na mineralização e na homeostase dos íons cálcio.

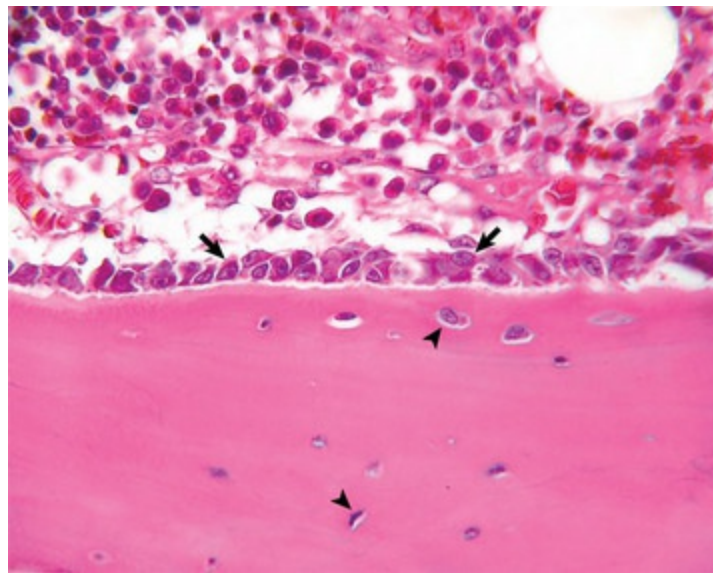



Fig. 16-1 Osteoblastos e osteócitos, osso longo, cão jovem.

Osteoblastos proeminentes cuboidais (*setas*) revestem a superfície endosteal. A medula óssea hematopoética está presente (*acima da superfície endosteal*). Osteócitos maduros (senis) estão presentes na parte interna do córtex (*abaixo da superfície endosteal*) e são reconhecidos como pequenas células elípticas (*pontas de seta*) residindo na lacuna. Os osteócitos recentemente embebidos estão em lacunas maiores próximas à superfície endosteal. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

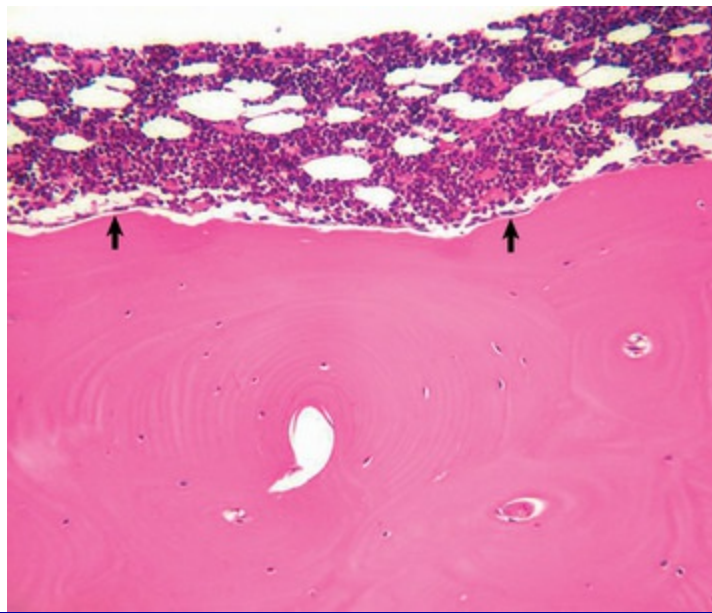



Fig. 16-2 Osteoblastos, vértebra, cão adulto.

Osteoblastos quiescentes *(setas)* sobre a superfície endosteal são fusiformes com pouco citoplasma e formam uma camada discreta entre o osso cortical *(abaixo da superfície endosteal)* e a medula hematopoética ativa *(sobre a superfície endosteal)* do esqueleto axial adulto. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Os osteócitos são osteoblastos que foram envoltos por matriz óssea mineralizada (consulte a Figura Web 16-3 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult) e representam as células ósseas mais numerosas e que apresentam maior sobrevida. Ocupam pequenos espaços ósseos denominados lacunas e estão em contato com osteoblastos e outros osteócitos por intermédio de longos processos citoplasmáticos que passam através de delgados túneis ósseos denominados *canalículos.* Em condições de extremo estresse à homeostasia do cálcio, os osteócitos têm a capacidade de reabsorver a matriz e o mineral perilacunar, aumentando, dessa forma, a lacuna (osteólise osteocítica). O processo é aparentemente raro e provavelmente não contribui significativamente para o desenvolvimento das lesões ósseas. Os osteócitos também retêm uma capacidade limitada de formação óssea, sendo intensamente sensíveis às tensões mecânicas associadas ao estresse de cisalhamento. A considerável especulação em relação às outras funções desempenhadas por essas células será apresentada posteriormente nas interações osteoblasto-osteócito.

Os osteoclastos são células multinucleadas derivadas de células-tronco hematopoéticas da série granulocítica-monocícita responsáveis pela reabsorção óssea (Fig. 16-3). Elas possuem citoplasma eosinofílico abundante e uma borda em escova especializada ao longo da margem da célula adjacente à superfície óssea que está sendo reabsorvida (consulte a Figura Web 16-4 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). A reabsorção óssea só é possível quando os osteoclastos ganham acesso a superfície óssea mineralizada, geralmente coberta por

osteoblastos, ligando-se à receptores transmembrânicos em suas zonas de fechamento. Esses receptores se combinam a ligantes específicos na matriz, que provavelmente residem nas proteínas não colagenosas. Os osteoclastos não são capazes de se ligar à matriz óssea não mineralizada, mesmo que ela contenha os mesmos ligantes. Uma vez ligado à matriz, o osteoclasto reabsorve o osso em dois estágios. Inicialmente, o mineral é dissolvido pela secreção de íons hidrogênio, por uma bomba de prótons localizada na borda em escova. Os íons hidrogênio se originam do ácido carbônico produzido pelo osteoclasto, a partir da água e do dióxido de carbono, pela ação da enzima anidrase carbônica. No segundo estágio, o colágeno da matriz é clivado em fragmentos polipeptídicos pela ação da cisteína, metaloproteinases e catepsinas, principalmente catepsina K, liberadas dos numerosos lisossomos no osteoclasto, e secretadas através da borda em escova. A concavidade óssea gerada pela reabsorção da matriz óssea é denominada *lacuna de Howship* ou lacuna de reabsorção. Fisiologicamente, a ativação do osteoclasto é controlada pelos osteoblastos e células estromais da medula óssea (descrita adiante na discussão sobre o tema interações). A calcitonina é um inibidor sistêmico dos osteoclastos. Os osteoclastos apresentam receptores para a calcitonina e respondem a esse hormônio involuindo sua borda em escova e destacando-se da superfície óssea. A atividade dos osteoclastos pode ser mensurada indiretamente pela determinação das concentrações sanguíneas dos produtos de degradação do colágeno (ligações cruzadas de piridinolina e desoxipiridinolina) ou pela atividade da fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP). A TRAP consiste em uma metaloenzima monomérica glicosilada marcadamente expressa pelos osteoclastos. A coloração pela TRAP também pode ser utilizada como marcador citoquímico dos osteoclatos em cortes histológicos (consulte a Figura Web 16-5 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

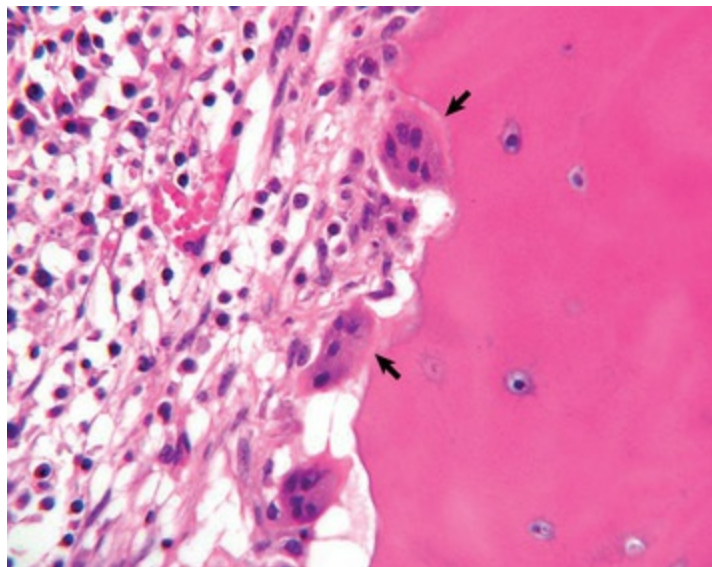



Fig. 16-3 Osteoclastos, osso longo, cão jovem.

Várias células multinucleadas (osteoclastos) *(setas)* estão reabsorvendo o osso endocortical e criando uma aparência "recortada" da superfície. As cavidades de osso reabsorvido são denominadas *lacunas de Howship* (ou erosão). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

As interações osteoblasto-osteócito são evidentes graças às interconexões por meio de processos citoplasmáticos finos e tortuosos. A malha de osteoblastos e osteócitos forma uma membrana funcional que separa o fluido extracelular que permeia as superfícies ósseas do fluido extracelular geral, além de regular o fluxo de íons cálcio e fosfato para dentro e para fora do compartimento de fluido ósseo (Fig. 16-4). A extensa área de superfície do osso perilacunar e canalicular disponível para a troca iônica rápida permite a transferência de quantidades significativas de cálcio do compartimento de fluido ósseo para o compartimento de fluido extracelular, sem alterações estruturais ósseas. Além disso, a malha permite aos osteócitos detectar alterações no fluxo de fluido do compartimento extracelular ósseo. Acredita-se que o fluxo contribua para as correntes elétricas chamadas de *potenciais de fluxo.* Alterações nesses potenciais de fluxo causadas por estresse e tensão sobre o osso ou ainda a ruptura desses potenciais por microfissuras (fraturas ósseas visíveis apenas microscopicamente) poderiam ser detectadas pelos osteócitos, os quais sinalizariam aos osteoblastos sobrejacentes que iniciariam a síntese ou a reabsorção óssea.

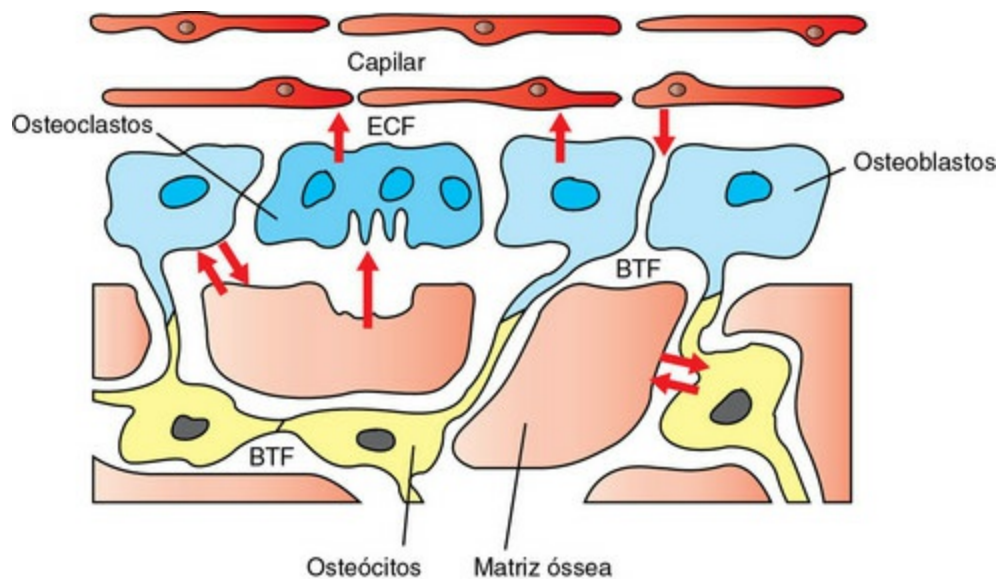



Fig. 16-4 Diagrama esquemático da dinâmica do cálcio.

O hipotético movimento intracelular e extracelular do cálcio *(setas)* no osso e a relação entre osteoblastos *(azul, núcleos simples)*, osteócitos *(amarelo)*, e osteoclastos *(azul, núcleos múltiplos)* e os vasos sanguíneos, fluido extracelular *(ECF)* e fluido do tecido ósseo *(BTF)* são mostrados nos compartimentos.

(Readaptado de Matthews JL, Vander Wiel C, Talmage RV: Adv Exp Med Biol 103:456, 1978.)

As interações osteoclasto-osteoblasto/célula estromal são necessárias à reabsorção óssea fisiológica. A superfície óssea é protegida da reabsorção osteoclástica por uma camada contínua de osteoblastos e também por uma camada muito fina de matriz óssea não mineralizada normalmente presente abaixo dos osteoblastos em repouso (lâmina limitante) (consulte a Figura Web 16-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os osteoclastos não conseguem se ligar à matriz óssea não mineralizada. A reabsorção óssea é iniciada pela ligação do paratormônio (PTH) a receptores presentes no osteoblasto (os osteoclastos em geral não expressam receptores para o PTH). Após a ligação, os osteoblastos se retraem e secretam colagenases, que digerem a camada não mineralizada da matriz, permitindo que os osteoclastos tenham acesso à superfície óssea mineralizada. Além disso, os osteoblastos e as células estromais, ativados pela ligação ao PTH e em resposta a uma variedade de outros estímulos para a reabsorção óssea (1,25 di-hidroxi vitamina D_3; interleucina [IL]-1, IL-6, e IL-11; fator de necrose tumoral-α [TNF-α]; prostaglandina E_2 [PGE_2]; e glicocorticoides) expressarão ou secretarão o fator ligante de ativação do receptor para o fator nuclear κ B (RANKL) *também denominado fator de diferenciação osteoclástico (ODF)*. O RANKL liga-se aos receptores RANK nos osteoclastos e ativa o processo de reabsorção. Os osteoblastos e as células do estroma da medula óssea também podem secretar osteoprotegerina (OPG), um homólogo RANK que atua se ligando ao RANKL, bloqueando dessa forma a interação RANK-RANKL, inibindo a diferenciação dos precursores osteoclásticos em osteoclastos maduros. A expressão de OPG pode ser estimulada pelo fator de crescimento transformador-β (TGF-β). Portanto, os osteoblastos e as células estromais têm a capacidade de regular a reabsorção óssea osteoclástica, aumentando-a ou diminuindo-a (Fig. 16-5). Em condições de inflamação ou necrose, mediadores inflamatórios, tais como a IL-1 e o TNF-α, podem estimular diretamente os osteoclastos causando reabsorção óssea, independentemente da presença de osteoblastos viáveis.

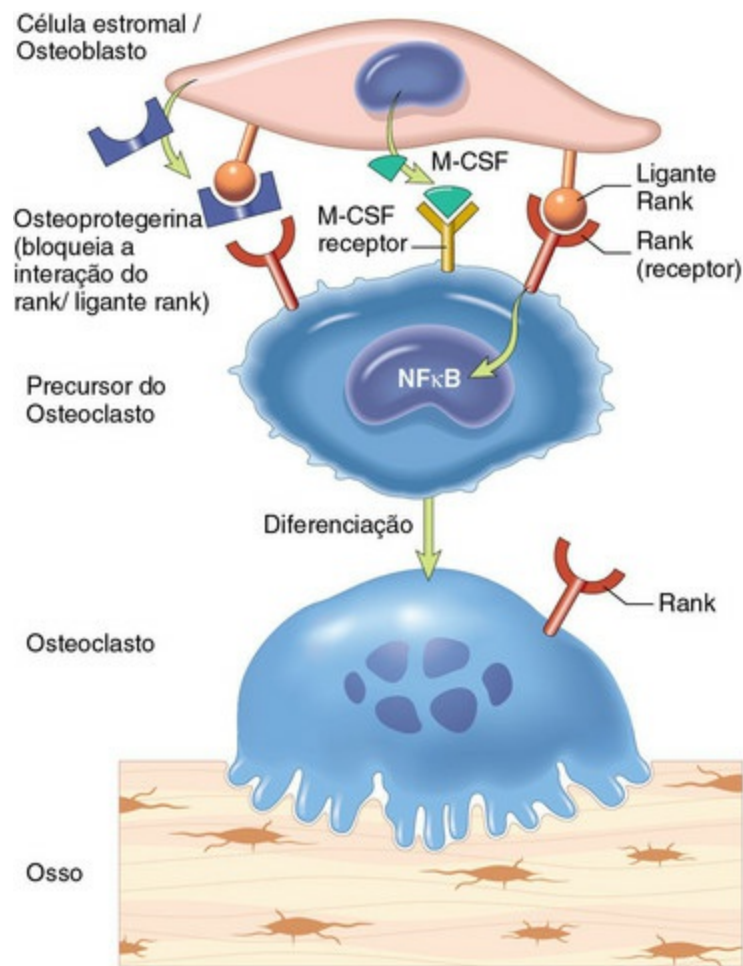



Fig. 16-5 Diagrama esquemático exibindo a interação entre as células do estroma/osteoblastos e os osteoclastos/precursores dos osteoclastos.

As células estromais e os osteoblastos produzem o “ligante RANK”, que se liga ao receptor “RANK” no osteoclasto e seus precursores; essa ligação estimula a osteoclasia. Opostamente, os osteoblastos e as células estromais podem inibir a ativação dos osteoclastos pela secreção da osteoprotegerina, que pode se ligar ao “ligante RANK” e bloquear sua ligação ao “receptor RANK”. *M-CSF,* Fator estimulante de colônia de macrófagos *NF κ B,* fator nuclear κ B.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, 8ª edição, Filadélfia, 2009, Saunders.)

O osso no nível da matriz orgânica e mineral

A matriz óssea mineralizada confere estabilidade aos órgãos. A matriz óssea orgânica consiste em colágeno tipo I e “substância fundamental” (a matriz extracelular não colagenosa: água, proteoglicanos, glicosaminoglicanos, proteínas não colagenosas e lipídios, discutidos adiante). Os polímeros do colágeno tipo I são secretados pelos osteoblastos e organizados em fibrilas que são cobertas pela substância fundamental e então mineralizados. O colágeno tipo I é uma molécula composta por três cadeias de aminoácidos entrelaçadas, para a qual a forma hidroxilada do aminoácido prolina (hidroxiprolina) é exclusiva. As moléculas de colágeno tipo I apresentam extensas

ligações cruzadas entre as cadeias de aminoácidos e entre as moléculas adjacentes. As moléculas de colágeno são depositadas em linhas e separadas por intervalos; as linhas são escalonadas de forma que as moléculas se sobreponham em um quarto de seu comprimento. O arranjo específico das moléculas de colágeno e das ligações cruzadas contribui para a estabilidade e insolubilidade do componente fibroso da matriz óssea. Nas regiões em que não há deposição óssea rápida (tecido ósseo encontrado em trabéculas primárias, no período de desenvolvimento precoce fetal e condições patológicas tais como o reparo de fraturas), as fibras colágenas estão dispostas em lamelas pararelas (singular: lamela) e o tecido é denominado *osso lamelar*. No osso cortical (compacto) as lamelas estão dispostas em arranjo concêntrico (Fig. 16-6). No osso trabecular as lamelas em geral estão dispostas paralelamente à superfície. O conteúdo de colágeno do osso e sua disposição lamelar conferem ao osso força e flexibilidade. A substância fundamental do osso, também sintetizada pelos osteoblastos, consiste em proteínas não colagenosas, proteoglicanos e lipídios. Muitas das proteínas não colagenosas são citocinas capazes de influenciar a atividade das células ósseas. As citocinas tais como a TGF-β podem desempenhar papéis essenciais no controle da extensão da formação e da reabsorção ósseas em condições normais e nas doenças (Fig. 16-7). Além disso, entre as proteínas não colagenosas, existem enzimas que podem atuar na degradação do colágeno (p. ex., metaloproteinases da matriz) e que podem degradar inibidores da mineralização (p. ex., pirofosfatases). Outras proteínas não colagenosas na matriz podem funcionar como moléculas de adesão e auxiliar nas ligações célula a célula, células-matriz e mineral-matriz. A osteonectina e a osteocalcina podem ser citadas como exemplos. O papel dos proteoglicanos na matriz óssea é incerto; contudo, existem evidências de que influenciam a diferenciação celular óssea e a atividade de proliferação. Os lipídios podem auxiliar nas ligações do cálcio às membranas celulares e na promoção da calcificação.

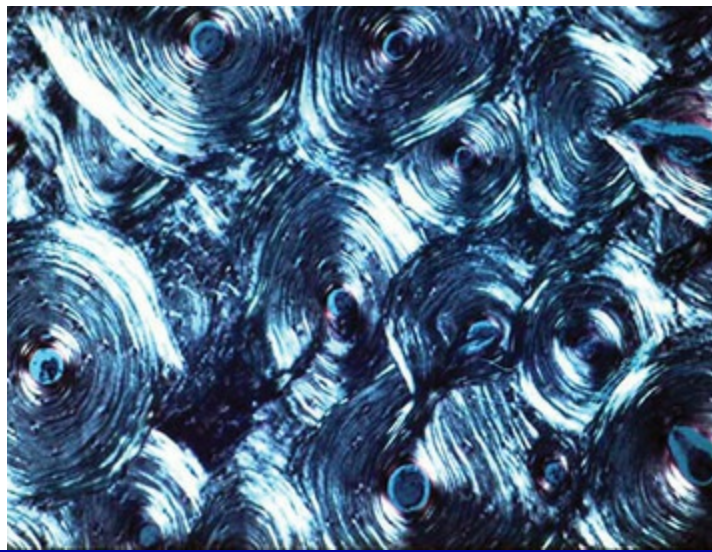



Fig. 16-6 Remodelação osteonal, osso cortical. A superfície endocortical do osso sofreu remodelagem osteonal extensa.

As fibras colágenas são birrefringentes quando observadas no plano apropriado sob luz polarizada; lamelas alternadas polarizam-se quando visualizadas no mesmo plano. O padrão alternado de birrefringência demonstra a disposição paralela das camadas de colágeno no osso lamelar. A maioria do córtex foi remodelada em osso osteonal (camadas concêntricas delimitando um canal central com vasos e nervos), porém existem algumas poucas áreas do córtex que permanecem não osteonizadas (não remodeladas). Sem coloração e totalmente mineralizado. Micrografia sob luz polarizada.

(Cortesia de Dr. L.P. Krook, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

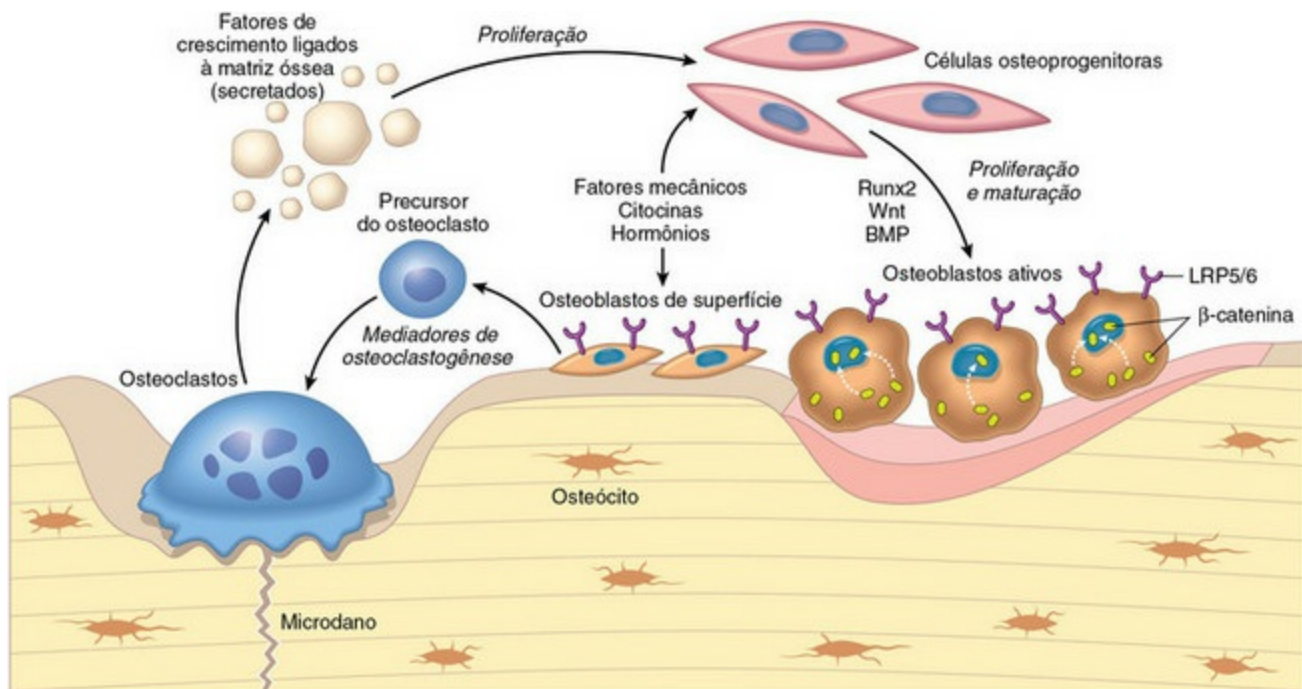



Fig. 16-7 Diagrama esquemático da relação entre os osteoclastos, osteoblastos e fatores de crescimento.

Os osteoclastos podem liberar e ativar fatores de crescimento da matriz que são estimulatórios das células progenitoras osteoblásticas e capazes de associar ambos os processo de lise óssea osteoclástica e subsequente síntese de osso.

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, 8ª edição, Filadélfia, 2009,

Saunders.)

O mineral ósseo apresenta-se na forma de cristais denominados *hidroxiapatita*. O osso completamente mineralizado corresponde a aproximadamente 65% do peso ósseo e consiste em cálcio, fósforo, carbonato, magnésio, sódio, manganês, zinco, cobre e fluoreto. O conteúdo mineral confere rigidez ao osso. A produção de osteoide (matriz orgânica não mineralizada) pelos osteoblastos é seguida por um período de maturação, e finalmente troca do componente aquoso por mineral. No osso trabecular, a mineralização inicia-se nas vesículas citoplasmáticas (vesículas da matriz) dos osteoblastos na matriz osteoide (consulte a Figura Web 16-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). O início da mineralização envolve a concentração intravesicular de cálcio, fósforo e outros elementos da matriz em um nível capaz de causar a precipitação do mineral na vesícula na forma de hidroxiapatita amorfa (ainda não cristalina). As vesículas da matriz contêm fosfolipídios e enzimas tais como a fosfatase alcalina e a adenosina trifosfatase em suas membranas. Especula-se que os fosfolipídios da membrana atraiam cálcio e fósforo para a superfície da vesícula e que as enzimas fosfatase alcalina e adenosina trifosfatase atuem no bombeamento desses íons para dentro da célula contra um gradiente de concentração.

O mineral amorfo, ao alcançar massa crítica, torna-se cristalino. A hidroxiapatita cristalina penetra na membrana lipídica da vesícula da matriz e estende-se para os intervalos (lacunas) entre as moléculas de colágeno. Os cristais de mineral são inicialmente depositados nesses intervalos entre o colágeno. Para que a mineralização dissemine-se além desses intervalos entre as moléculas de tropocolágeno é necessário que os inibidores da mineralização de ocorrência natural, tais como o pirofosfato inorgânico, sejam degradados. Os pirofosfatos inorgânicos são subprodutos normais do metabolismo celular, depositados na matriz não mineralizada pelos osteoblastos. As enzimas fosfatases, descritas previamente na seção de vesículas da matriz, têm a capacidade de clivar os pirofosfatos inorgânicos e degradar esses inibidores. Uma vez que os intervalos estejam preenchidos com mineral e os inibidores da mineralização degradados, o processo continua até que finalmente as superfícies das fibras de colágeno, bem como os espaços entre essas fibras, estejam mineralizadas. O início da mineralização do osso lamelar pode não exigir vesículas da matriz uma vez que as glicoproteínas, tais como a sialoproteína e a osteonectina, podem atuar como um ninho para o processo de mineralização.

O osso como um tecido

O tecido ósseo cortical e subjacente à cartilagem articular (osso subcondral) é

organizado em ósteons (também denominados *sistemas Harvesianos)* que consistem em cilindros de camadas lamelares concêntricas dispostos em orientação paralela ao eixo longitudinal do osso e contêm vasos e nervos localizados centralmente (Fig. 16-8; Fig. 16-6). O osso entre os ósteons é denominado de *lamela intersticial.* Camadas de osso orientadas paralelamente à circunferência interna e externa do osso (abaixo das superfícies periosteal e endosteal) são denominadas de *lamelas circunferenciais*. O sistema osteonal fornece canais para o suporte vascular cortical e também atua como cabos fortemente unidos, conferindo força e flexibilidade limitada ao osso cortical. O sistema osteonal também é importante por limitar a propagação de microfissuras ósseas, por meio do desvio das fissuras ao longo das linhas de cemento pobres em colágeno e das fendas ricas em proteoglicanos entre as unidades de modelagem ou remodelagem adjacentes (adiante, discussão sobre o tema). As linhas de cemento aparecem como linhas basofílicas em secções histológicas de osso descalcificado coradas pelo H&E.

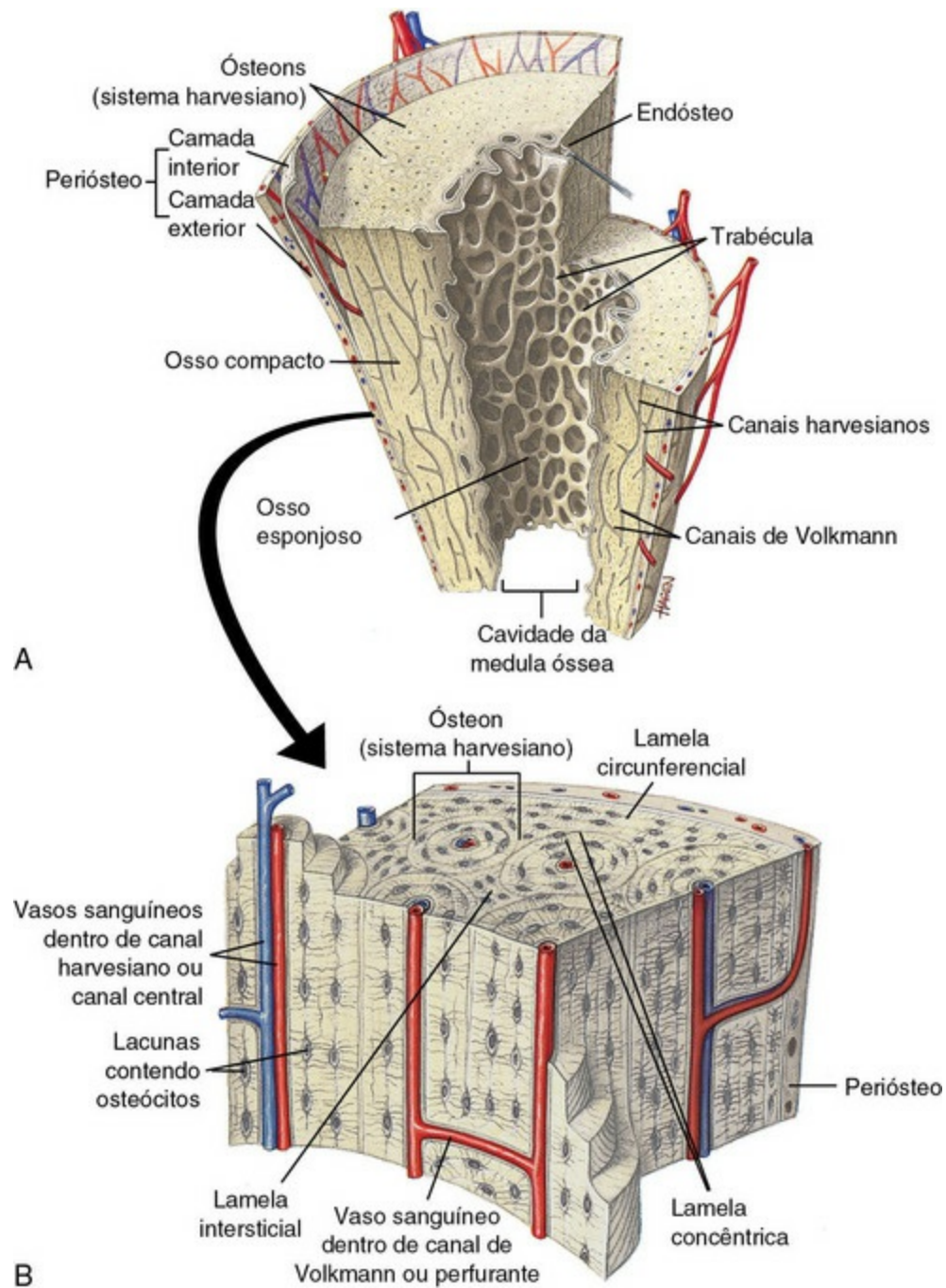
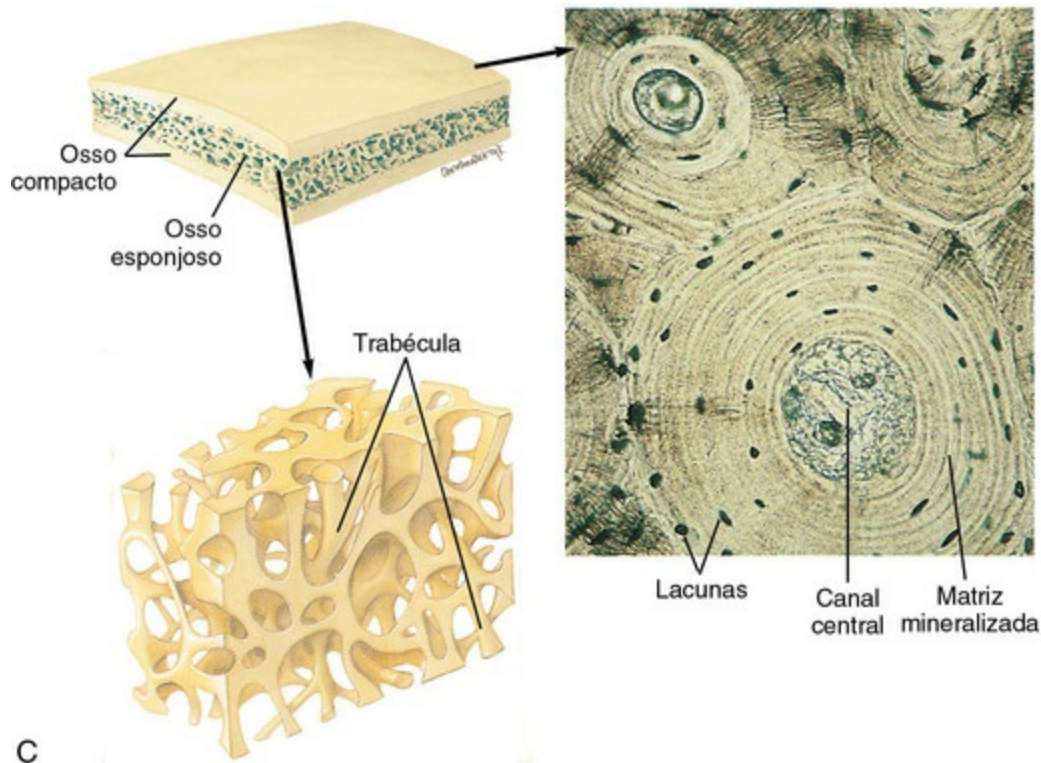



Fig. 16-8 Diagrama esquemático da estrutura do osso compacto e esponjoso. **A,** Secção longitudinal de um osso longo mostrando o osso esponjoso e o compacto. **B,** Ampliação do osso compacto. **C,** Seção de um osso plano. Camadas externas de osso compacto circundam o osso esponjoso localizado centralmente. A estrutura delgada do osso compacto e osso esponjoso mostrada em ampliação.

(De Thibodeau GA, Patton KT: Anatomy and physiology, ed 6, St Louis, 2007, Mosby.)

Em contraste ao denso osso compacto do córtex e às placas ósseas subcondrais, o osso na cavidade medular apresenta-se disposto em placas anastomóticas ou bastões e é chamado de *osso trabecular* ou *osso esponjoso* (Figs. 16-8 e 16-10). A orientação das trabéculas em geral reflete a adaptação (modelagem) aos estresses mecânicos aplicados ao osso. Tal fato é aparente ao examinar as trabéculas no colo femoral que estão dispostas em linhas e arcos perpendiculares ao estresse aplicado e são mais espessas e numerosas no aspecto ventral (lado da compressão) comparado ao aspecto dorsal (lado tensional). As lamelas no interior de uma trabécula estão usualmente dispostas paralelamente à superfície da trabécula; não estão dispostas em tubos ou ósteons, como no osso cortical.

Na maioria das espécies, e no nível basal, o osso é submetido a constantes trocas denominadas *remodelagem óssea*, na qual o tecido ósseo antigo é reabsorvido e substituído por novo. O nível basal da atividade de remodelagem (número de sítios no esqueleto submetidos a remodelagem simultânea) é provavelmente "programado" de acordo com a espécie em questão. Entretanto,o número de sítios ativos de remodelagem pode estar marcantemente aumentado ou diminuído em resposta ao uso mecânico alterado (adiante, discussão sobre o tema). A renovação óssea, isto é, a

substituição de osso antigo por osso novo, permite a reparação de lesões ósseas microscópicas acumuladas (microfraturas). Na remodelagem óssea normal, a quantidade de osso reposto é ligeiramente inferior à quantidade removida, resultando em um discreto saldo negativo na massa óssea a cada ciclo de remodelagem, o que explica parcialmente a redução na massa óssea de animais idosos. Em doenças como o hiperparatireoidismo, a reabsorção óssea está frequentemente aumentada e a formação diminuída, induzindo a um significativo balanço ósseo negativo. Interessantemente, em animais pequenos e de expectativa de vida menor tais como o camundongo e o rato, o osso cortical não é remodelado. Além disso, nem todas as áreas ósseas são submetidas a remodelagem nas espécies maiores.

A unidade de remodelagem do osso cortical e trabecular é denominada *ósteon e unidade estrutural básica*, respectivamente. O ósteon apresenta formato cilíndrico; contudo, a unidade estrutural básica tem o contorno de uma vala rasa preenchida com lamelas paralelas. O tempo necessário compreendido entre o início e o término dessas unidades de remodelagem (início da remoção óssea efetuada pelos osteoclastos até o preenchimento completo do defeito pelos osteoblastos), independe do tipo ósseo e é estimado em três a quatro meses em humanos. As linhas de cemento basofílico que assinalam o limite de atividade reabsortiva prévia são ligeiramente “recortadas” e seguem o contorno das lacunas de Howship criadas pelos osteoclastos sendo denominadas *linhas de reversão* (nas quais houve reversão do processo, isto é, parada na reabsorção e indução da formação) (Fig. 16-9). As linhas do cemento também podem ocorrer quando cessa a formação de osteoblastos com subsequente parada, sendo denominadas “linhas de descanso”. Usualmente, as linhas de descanso são suaves e seguem o contorno da superfície subjacente.

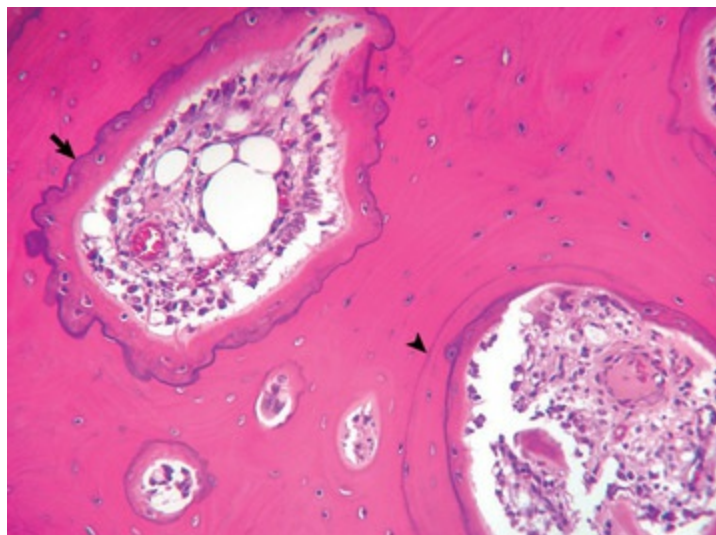



Fig. 16-9 Remodelagem no osso subcondral compacto adjacente a uma articulação com infecção bacteriana, osso, equino.

O cemento de descanso aparece como linhas lisas basofílicas, indicando o local no qual a síntese foi

interrompida temporariamente *(ponta da seta)*. As linhas reversas são linhas basofílicas recortadas *(seta)* indicando o local no qual a reabsorção foi interrompida e seguida pela síntese. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

O termo *modelagem* é utilizado para descrever a alteração na forma ou no contorno de um osso em resposta ao crescimento normal, ao uso mecânico alterado ou à doença. Na modelagem, as superfícies ósseas (periosteal, endosteal, intracortical e trabecular) podem seguir diretamente do estado de descanso para a síntese ou reabsorção na dependência do estímulo. O processo permite a alteração na forma ou tamanho do osso, aumento da cavidade medular e que o formato geral do osso seja mantido enquanto estiver em fase de crescimento. A modelagem contrasta com a remodelagem normal, na qual a reabsorção deve preceder a síntese para manter constantes a massa e a forma ósseas.

O osso como um órgão

Os ossos do esqueleto, individualmente, apresentam variação no seu modo de formação, crescimento, estrutura e função. Os ossos planos do crânio se desenvolvem pelo processo de ossificação intramembranosa, no qual as células mesenquimais se diferenciam em osteoblastos e produzem osso diretamente na ausência do modelo de cartilagem preexistente. Ao contrário, a maioria dos ossos se desenvolve a partir de modelos cartilaginosos primários pelo processo de ossificação endocondral, no qual a cartilagem é invadida por vasos e mineralizada, formando centro primários (diafiseais) e secundários (epifiseais) de ossificação. Os ossos oriundos da ossificação endocondral, tais como os ossos longos apendiculares e os corpos vertebrais são divididos anatomicamente em epífises, placas de crescimento metafisárias (fises), metáfises e diáfises (Fig. 16-10).

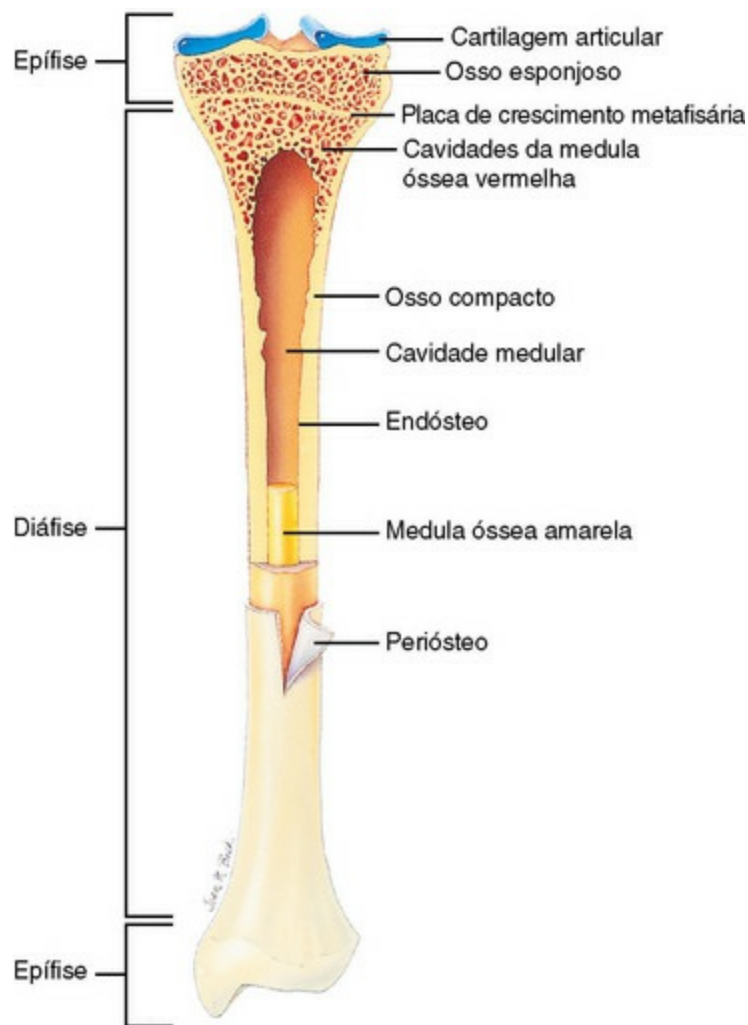



Fig. 16-10 Diagrama esquemático de uma secção longitudinal de osso longo (tíbia) mostrando o osso esponjoso e compacto, bem como as denominações das regiões ósseas.

(De Thibodeau GA, Patton KT: Anatomy and physiology, ed 6, St Louis, 2007, Mosby.)

Suprimento sanguíneo ósseo

O sangue arterial oriundo da circulação sistêmica entra nos ossos através das artérias nutrícias, metafisárias, periosteais e epifisárias (Fig. 16-11). As artérias nutrícias penetram o córtex diafisário através de um forame nutrício revestido por ligamentos fasciais protetores fortes; uma vez na medula, essas artérias se dividem nos ramos intramedulares proximal e distal. Outras artérias que penetram o córtex são as artérias metafisárias, proximal e distal, que são menores e mais numerosas do que as artérias nutrícias que penetram o córtex e se anastomosam com os ramos terminais das artérias nutrícias na cavidade medular, protegendo contra infartos no caso de obstrução de uma das artérias nutrícias.

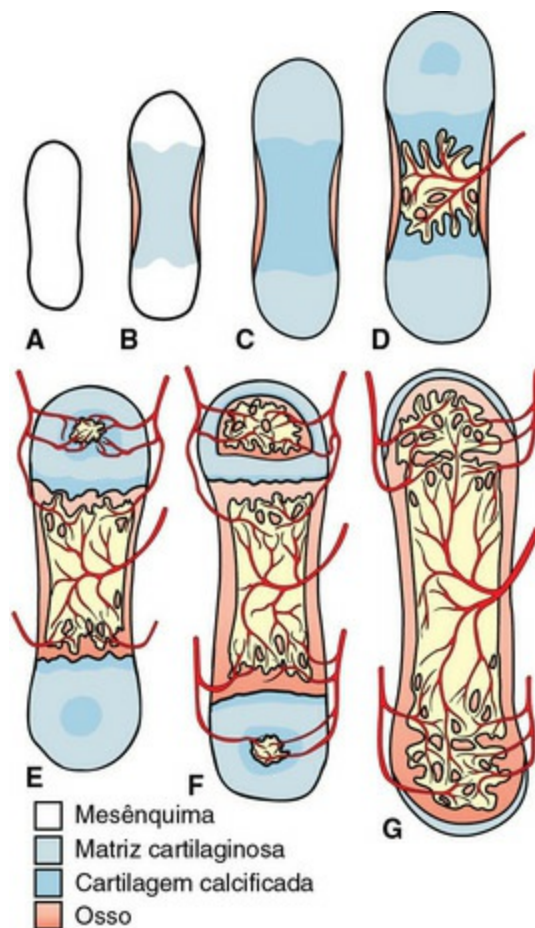



Fig. 16-11 Correlação entre desenvolvimento e vascularização do osso longo.

O mesênquima primitivo, que caracteriza os primórdios do esqueleto não contém vasos sanguíneos **(A).** O mesênquima se condensa e sofre mineralização central, e uma faixa óssea se forma no periósteo da diáfise (**B** e **C**). A artéria nutrícia entra no tecido cartilaginoso mineralizado da diáfise, trazendo os precursores osteogênicos e osteoclásticos, permitindo que a ossificação endocondral ocorra (centro primário de ossificação) **(D).** De forma similar, as artérias epifisárias trazem essas células para os centros secundários de ossificação nas epífises **(E).** Anastomoses extensas se desenvolvem conforme o osso continua a se desenvolver e conforme as placas de crescimento se fecham (**F** e **G**).

(Redesenhado de Banks WJ: Applied veterinary histology, ed 3, St Louis, 1993, Mosby.)

As artérias periosteais pequenas também passam através do córtex diafisário nos sítios de ligação fascial e podem suprir de um quarto a um terço do córtex externo. O restante do córtex é suprido pela artéria nutrícia e por seus ramos anastomóticos. Esse fluxo sanguíneo é centrífugo (da medula para o periósteo) por causa das pressões maiores nos vasos intramedulares. Os condrócitos da fise mais próxima da epífise são nutridos por artérias epifisárias, enquanto os condrócitos da fise mais próxima da metáfise são nutridos por ramificações das artérias metafisária e nutrícia. À medida que os capilares desses vasos se aproximam do lado metafisário da fise, os mesmos realizam voltas abruptas (*loops*), caracterizando os locais predispostos à embolização bacteriana na sepse neonatal, eventualmente resultando em osteomielite.

Crescimento ósseo

O osso aumenta em comprimento por meio de crescimento intersticial nas placas de crescimento metafisárias (Fig. 16-12). Os septos longitudinais mineralizados das placas de crescimento servem como suporte sobre os quais o osso é depositado, um processo denominado *calcificação endocondral*. A placa de crescimento metafisária é responsável primariamente pelo crescimento do comprimento ósseo, sendo dividida em uma reserva ou zona de descanso, zona proliferativa e zona hipertrófica (Fig. 16-13). A zona hipertrófica é, algumas vezes, também, subdividida em zonas de maturação, degeneração e calcificação. A zona de reserva ou descanso serve como uma fonte de células para a zona proliferativa, na qual as células se multiplicam, armazenam glicogênio, produzem matriz e dispõem-se em colunas longitudinais. Na zona hipertrófica, os condrócitos secretam macromoléculas que modificam a matriz para permitir a invasão dos capilares e iniciar a mineralização da matriz. Os condrócitos da zona hipertrófica eventualmente morrem. O crescimento do osso em comprimento, no geral, é devido à proliferação e hipertrofia dos condrócitos. A calcificação inicia-se nos septos longitudinais da matriz cartilaginosa entre as colunas de condrócitos. As vesículas da matriz derivadas dos condrócitos (análogas àquelas descritas anteriormente para a mineralização óssea) formam-se na zona hipertrófica, iniciando o processo de mineralização. Os processos de mineralização e invasão vascular das placas de crescimento são eventos codependentes. O fornecimento de sais para a mineralização é dependente de um aporte sanguíneo próximo e da invasão vascular (etapa crítica na ossificação endocondral) não tendo lugar nas placas de crescimento dos mamíferos, a menos que haja a mineralização do septo longitudinal. Os vasos sanguíneos da metáfise invadem a placa de crescimento avançada, fornecendo uma via de entrada para os osteoblastos que formam o osso nas espículas da cartilagem (Fig. 16-13). A junção condro-óssea na metáfise é uma rede frágil de espículas de cartilagem calcificada revestidas por osso (trabéculas primárias). À medida que a placa de crescimento avança e alonga a metáfise, as trabéculas mais maduras e mais profundas na metáfise tornam-se mais escassas e espessas (trabéculas secundárias e terciárias) e frequentemente retêm fragmentos residuais da cartilagem.

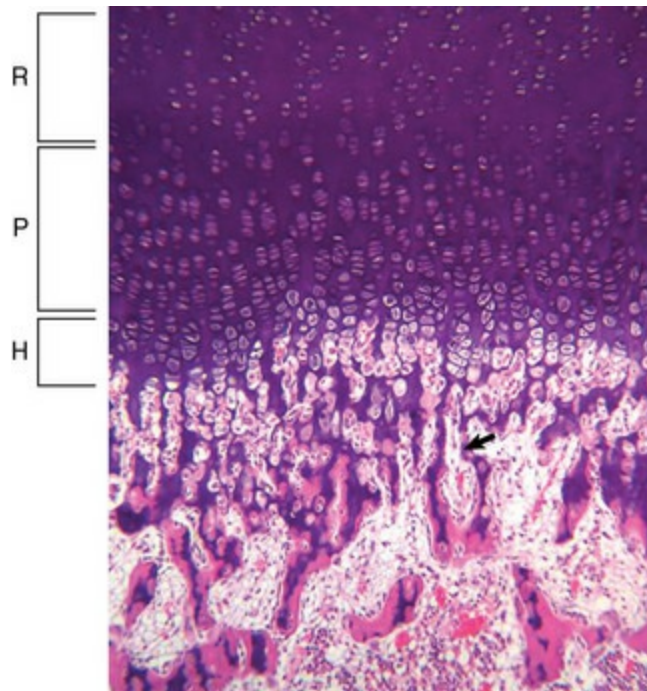



Fig. 16-12 Placa de crescimento, osso longo, cão.

As zonas de descanso *(R),* proliferação *(P)* e hipertrófica *(H)* da placa de crescimento são visíveis. Os condrócitos apoptóticos são liberados de suas lacunas pela invasão de vasos e condroclastos, deixando somente os septos longitudinais *(seta)* como uma base sobre a qual o osso será depositado para formar uma trabécula primária. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

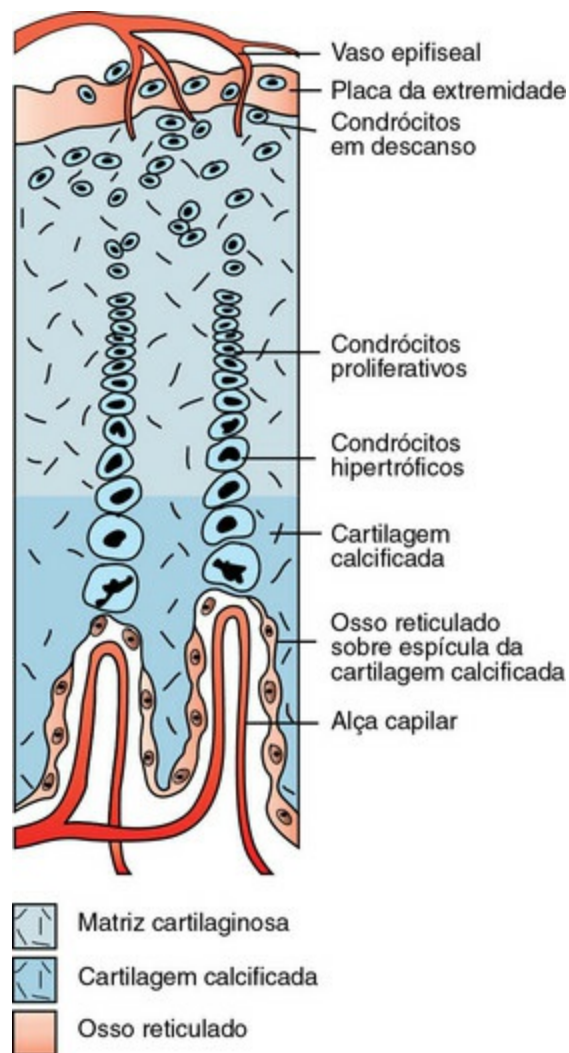



Fig. 16-13 Diagrama esquemático do suprimento sanguíneo principal para a fise. Ramos da artéria epifisária suprem as zonas de descanso da placa de crescimento. Ramos da artéria metafisária formam alças capilares na extremidade metafisária da fise, na qual está ocorrendo ossificação endocondral.

(Redesenhado de Banks WJ: Applied veterinary histology, ed 3, St Louis, 1993, Mosby.)

As placas de crescimento são mais espessas quando o crescimento é mais rápido; conforme o crescimento torna-se mais lento, a placa torna-se fina e “fecha” (sendo substituída por osso) na maturidade do esqueleto A idade na qual uma placa de crescimento fecha varia, dependendo do local, espécie e sexo. As fises das vértebras, por exemplo, em geral permanecem abertas por mais tempo do que as fises dos ossos longos. Os andrógenos e estrógenos desempenham um importante papel na determinação do tempo de fechamento da placa de crescimento, e a castração precoce do cão resulta em atraso no fechamento da placa de crescimento com subsequente comprimento aumentado dos ossos comparados aos indivíduos intactos.

O crescimento da epífise contribui para o crescimento geral do osso e para o formato das extremidades dos ossos. O crescimento é realizado pela ossificação endocondral do complexo articular epifiseal (AEC). O AEC é composto por cartilagem

articular permanente, assim como por uma cartilagem de crescimento/epifiseal temporária subjacente que é vascularizada e contém as mesmas zonas de placa de crescimento (Fig. 16-14). Em indivíduos maduros, a ossificação endocondral não ocorre mais no AEC. Embora a cartilagem articular permaneça por toda a vida, a cartilagem epifiseal é totalmente substituída por osso quando o crescimento cessa (Fig. 16-15). O osso cresce em largura por ossificação intramembranosa. Excetuando as superfícies articulares (incluindo as extremidades dos corpos vertebrais), as superfícies dos ossos são revestidas por periósteo. O periósteo consiste em uma membrana fina frouxamente ligada ao osso subjacente, exceto nas ligações fasciais espessas sobre as proeminências ósseas e nas inserções dos tendões, no qual as ligações são fortes e associadas a grandes vasos que penetram o osso subjacente. Microscopicamente, o periósteo é composto de uma camada fibrosa externa que fornece suporte estrutural e por uma camada interna osteogênica ou de câmbio, capaz de formar osso lamelar normal por aposição no córtex dos ossos em crescimento e osso reticulado anormal em resposta à agressão (Fig. 16-16). O periósteo é bem suprido com vasos linfáticos e finas fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas que contribuem para a dor intensa quando o periósteo é lesado.

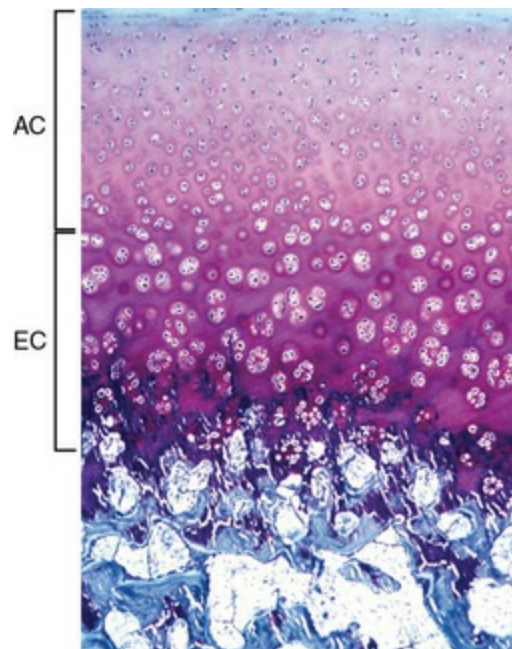



Fig. 16-14 Complexo articular-epifiseal *(AEC),* osso, suíno imaturo.

O AEC é composto de uma camada de cartilagem articular *(AC)* e uma camada subjacente de cartilagem de crescimento (epifiseal) *(EC)*. A cartilagem de crescimento está presente apenas em indivíduos imaturos, sendo sua estrutura e função similares à da fise. Comparar com a Figura 16-15.Corante azul de toluidina.

(Cortesia de Dr. CS Carlson, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota.)

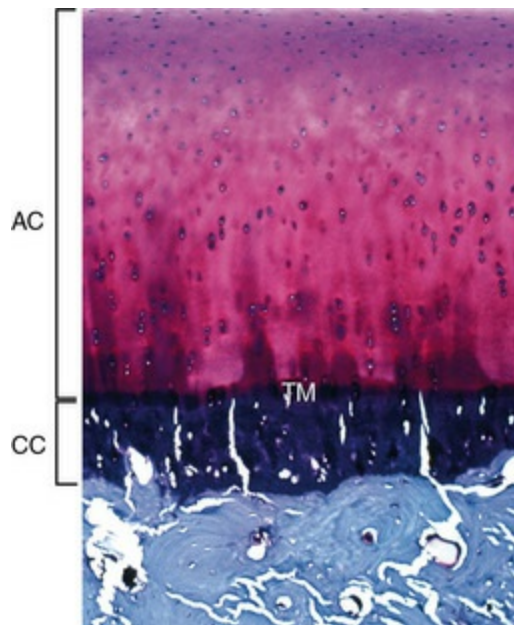



Fig. 16-15 Cartilagem articular, osso, cão adulto.

A cartilagem articular está presente por toda a vida; contudo, a cartilagem de epífise está ausente nos adultos. Em adultos, a ossificação endocondral cessou e a marca de crescimento *(TM)* delimita a divisa entre a cartilagem articular não calcificada *(AC)* e a cartilagem calcificada *(CC)*. Comparar à Figura 16-14.Corante azul de toluidina.

(Cortesia de Dr. CS Carlson, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota.)

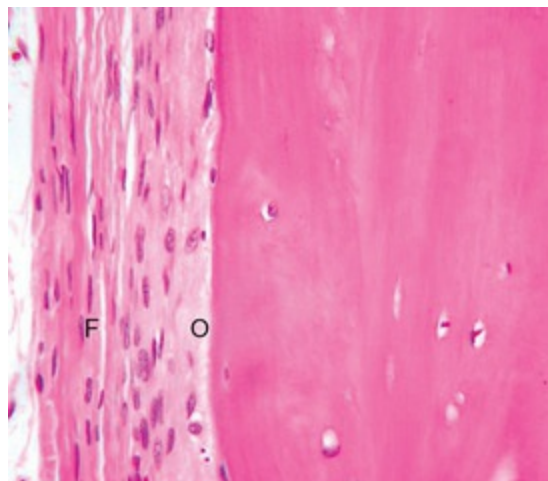



Fig. 16-16 Perióst eo, osso cão.

A camada fibrosa externa *(F)* e a camada osteogênica interna *(O)* revestem a superfície periosteal. A camada osteogênica consegue depositar rapidamente osso reticulado em resposta a uma agressão não específica. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

O periósteo que recobre a fise é denominado *anel pericondral*. O anel pericondral adiciona nova cartilagem à periferia da fise, permitindo que a fise se expanda em largura à medida que o animal cresce. O córtex metafisário imediatamente adjacente ao anel pericondral é normalmente muito fino no osso em crescimento, uma vez que

suas superfícies são sítios de reabsorção óssea osteoclástica extremamente ativas. Estruturalmente, o córtex metafisário é a parte mais frágil do osso.

Estrutura e função das articulações

As articulações unem estruturas do esqueleto, permitem movimento e, em alguns casos, têm função de absorver choques. Esta seção do capítulo é dedicada primariamente às articulações sinoviais, também denominadas *articulações móveis* ou *diartrodiais*.

As articulações sinoviais ocorrem tanto no esqueleto axial quanto no apendicular. Tais articulações permitem diferentes graus de movimentação e, anatomicamente, são compostas de duas extremidades ósseas unidas por uma cápsula fibrosa e ligamentos. A superfície interna da cápsula articular é revestida por uma membrana sinovial e as extremidades ósseas são cobertas pela cartilagem articular. O espaço articular contém fluido sinovial e meniscos ou discos fibrocartilaginosos estão presentes em alguns sítios (p. ex., articulações femorotibial e temporomandibular). As articulações sinoviais trabalham com coeficientes de atrito muito baixos e são autolubrificantes. A cartilagem articular serve como substância de sustentação, e o osso subcondral, como material de suporte. A cartilagem articular funciona para minimizar a fricção criada pelo movimento, para transmitir forças mecânicas ao osso subjacente e para maximizar a área de contato da articulação sob tensão. As articulações recebem e absorvem energia de impacto. Tanto a cartilagem articular quanto o osso subcondral se deformam sob pressão, mas é o osso subcondral que apresenta as mais importantes propriedades atenuantes.

Cartilagem articular

A cartilagem articular (hialina) é normalmente um material de coloração branca a branca-azulada com uma superfície lisa e úmida. A espessura da cartilagem atinge seu máximo nos jovens e nos sítios de sustentação máxima de peso. O adelgaçamento e a coloração amarelada ocorrem na senilidade. Nas suas margens, a cartilagem articular liga-se à superfície periosteal, que é revestida por tecido fibroso contíguo à membrana sinovial. As fossas sinoviais são depressões normais nas superfícies cartilaginosas articulares que não sustentam peso (Fig. 16-17) e se desenvolvem bilateralmente nas articulações apendiculares maiores dos equinos, suínos e ruminantes. As fossas sinoviais não estão presentes ao nascimento, mas estão completamente formadas no esqueleto maduro. A função das fossas sinoviais não é conhecida; contudo, elas são significativas por serem frequentemente confundidas

com lesões. A cartilagem articular não contém nervos, vasos sanguíneos ou linfáticos, e seus nutrientes são obtidos por difusão a partir do fluido sinovial e, em menor extensão, a partir dos vasos subcondrais. No esqueleto imaturo, a cartilagem articular recobre a cartilagem epifisária temporária (cartilagem epifisária), ainda em crescimento. A cartilagem da epífise é altamente dependente de uma rede de vasos sanguíneos que se originam do pericôndrio e no osso subcondral. De forma similar à fise, a cartilagem epifisária sofre ossificação endocondral, contribuindo desta forma para o crescimento/desenvolvimento da epífise. Na maturidade do esqueleto, a cartilagem da epífise foi totalmente substituída por osso, sendo a cartilagem articular adulta a única cartilagem restante que inclui uma delgada zona subjacente de cartilagem mineralizada. Em indivíduos com o esqueleto maduro, a junção entre a cartilagem articular não mineralizada e a cartilagem com mineralização profunda forma uma delgada linha basofílica em secções coradas pelo H&E, denominadas *marcas de mineralização* (Fig. 16-15). À medida que os animais envelhecem, múltiplas linhas de mineralização podem se formar, indicando um avanço (espessamento) da camada mineralizada da cartilagem articular e adelgaçamento da cartilagem articular não mineralizada sobrejacente. A cartilagem mineralizada serve para fixar a cartilagem articular no osso subcondral e limita a difusão de substâncias entre o osso e a cartilagem.

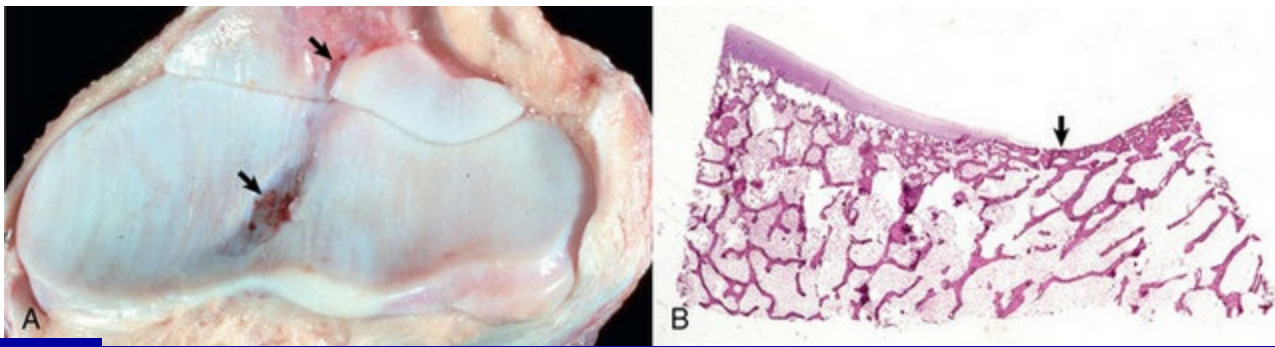



Fig. 16-17 Fossa sinovial, articulação, rádio e ulna, osso, extremidade proximal, equino adulto. **A,** As fossas sinoviais são depressões na cartilagem nas superfícies não sustentadoras de peso da crista sagital do rádio e na incisura semilunar da ulna *(seta)*. Os sulcos lineares paralelos visíveis na superfície de sustentação do peso (cartilagem articular) do rádio são resultado de doença articular degenerativa. **B,** Histologicamente, a superfície da fossa sinovial é recoberta por uma membrana fibrosa delgada *(seta)* em vez de cartilagem articular. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

A cartilagem articular possui de 70 a 80% de seu peso em água. Consiste em um gel viscoelástico, hidratado e reforçado por fibras, que contém condrócitos, fibras de colágeno (principalmente tipo II), proteínas não colagenosas e agregados de proteoglicanos. O principal proteoglicano na cartilagem articular é a agrecana,

substância composta por glicosaminoglicanos hialurônicos não polissulfatados imensamente longos, nos quais as proteínas centrais se ligam em disposição perpendicular, como cerdas de uma escova. De forma similar, glicosaminoglicanos polissulfatados menores (sulfato de condroitina e sulfato de queratano) se ligam a essas proteínas centrais. O grande conteúdo de cadeias de polissacarídeos com carga negativa no agregado de agrecana é responsável pela pressão osmótica de intumescimento extremamente alta da cartilagem. A pressão de intumescimento gerada pela agrecana é compensada pela resistência das fibras de colágeno tipo II intactas, fornecendo à cartilagem suas propriedades características de resistência às forças de compressão e tensão. As fibras de colágeno estão dispostas em arcadas de forma que os topos das arcadas são paralelos à superfície articular e os lados são perpendiculares à superfície e paralelos à zona intermediária ou radial de condrócitos. Funcionalmente, a zona superficial de cartilagem articular resiste às forças de cisalhamento, a zona média funciona na absorção de choques e a zona profunda mineralizada da cartilagem serve para ligar a cartilagem articular ao osso subcondral por suas interfaces irregulares (e que, portanto, se entrelaçam). Eletromicrografias de varredura mostram que a superfície da cartilagem articular não é lisa, mas apresenta numerosas depressões que podem servir como reservatórios para o fluido sinovial.

A cartilagem articular contém uma população única de células denominadas *condrócitos* que são responsáveis pela produção, manutenção e renovação das substâncias intercelulares. Em cortes histológicos rotineiros, os condrócitos aparentam estar presentes dentro de lacunas. Contudo, apesar de as lacunas dento das quais os osteócitos residem conterem espaços de fluidos, foi demonstrado claramente que as lacunas aparentes dos condrócitos são resultado de artefatos de retração. De fato, a membrana celular dos condrócitos está em contato direto com a matriz pericelular, contendo receptores de superfície para os componentes da matriz (exemplo: hialurônio).

A renovação normal da matriz é enzimática, e balanceada por inibidores enzimáticos. As proteases capazes de degradar as agrecanas são denominadas *agrecanases,* e são membros da família de proteínas ADAM (disintegrina A e metaloprotease), enquanto as proteases capazes de clivar as ligações peptídicas no colágeno são denominadas *colagenases*. Alterações patológicas ocorrerão se houver aumento na degradação ou diminuição na síntese dos componentes da matriz. É importante ressaltar que, comparada ao osso que normalmente se renova por remodelação, a cartilagem articular possui capacidade regenerativa extremamente pobre. Apesar de existir evidência da síntese de proteoglicano na cartilagem articular normal, as renovações celular e do colágeno tipo II apresentam taxa de ocorrência

extremamente baixa. De forma correspondente, a celularidade das cartilagens articulares declina com a idade.

Cápsula articular/sinóvia/fluido sinovial

A cápsula articular consiste em uma camada fibrosa externa e tecido sinovial interno. A camada externa é uma pesada bainha que contribui para a estabilidade articular e que em sua inserção liga-se ao osso nas margens da articulação, confinando, desse modo, um segmento de osso de comprimento variável na cavidade articular. A cápsula articular é bem suprida por vasos sanguíneos e terminações nervosas. A camada tecidual sinovial interna é denominada *membrana sinovial,* a qual recobre todas as superfícies internas das articulações, exceto a superfície da cartilagem articular. A membrana sinovial é normalmente muito delgada, não apresenta membrana basal e é de difícil visualização macroscópica. A coleta da membrana sinovial normal para avaliação histológica deve ser realizada imediatamente após a abertura da articulação, caso contrário ocorrerá sua retração, tornando difícil sua localização. A superfície interna da membrana sinovial pode ser lisa ou conter pequenas projeções (vilosidades). A íntima sinovial ou a camada de células de revestimento composta por uma a quatro células forma uma camada superficial descontínua, que inclui dois tipos de células: (1) Células A, que consistem em macrófagos responsáveis pela remoção de micro-organismos e resíduos resultantes do desgaste normal das articulações (Fig. 16-18) e (2) Células B, que consistem em células similares a fibroblastos e que produzem fluido sinovial. O fluido sinovial normal contém ácido hialurônico, lubricina (uma glicoproteína solúvel em água), proteinases e colagenases, sendo claro, incolor e viscoso. Além da lubrificação das superfícies das articulações, o líquido sinovial fornece oxigênio e nutrientes, removendo o dióxido de carbono e resíduos metabólicos dos condrócitos da cartilagem articular. A subíntima sinovial pode ser classificada conforme o tipo de tecido predominante (areolar, adiposo ou fibroso), contendo vasos sanguíneos e linfáticos que nutrem e drenam as estruturas intra-articulares. O tecido adiposo algumas vezes se acumula nas camadas profundas da sinóvia, formando coxins de gordura que servem como almofadas macias nas cavidades articulares (p. ex., o corpo adiposo infrapatelar do joelho e articulação).

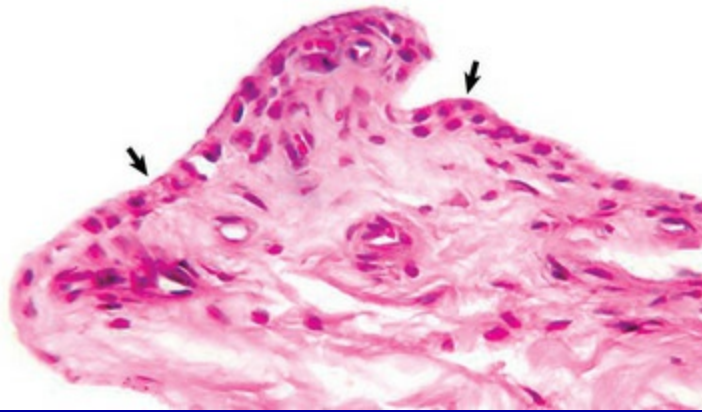



Fig. 16-18 Membrana sinovial, articulação, cão.

A membrana sinovial normal *(setas)* consiste em uma camada incompleta de histiócitos (células fagocíticas) e fibrócitos com tecido fibroso frouxo e/ou fibroadiposo subjacente. O lúmen articular está no topo da figura. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

A lubrificação da articulação depende das características microscópicas de aspereza, elasticidade e hidratação, além da presença de ácido hialurônico e glicoproteína no fluido sinovial. As propriedades lubrificantes da lubricina dependem de sua capacidade em se ligar à cartilagem articular, na qual a molécula é capaz de reter uma camada protetora de moléculas de água. Ao contrário, o ácido hialurônico, molécula que torna o fluido sinovial viscoso, foi amplamente excluído como um lubrificante entre cartilagens articulares e, em vez disso, foi classificado como um lubrificante da superfície de contato sinovial e cartilagínea. Durante a aplicação de pressão na articulação (p. ex., no ato de sustentar o peso), o fluido pressurizado presente na superfície articular é responsável por suportar a maior parte da carga. O fluido sob pressão é o líquido sinovial misturado à água liberada da cartilagem subjacente mediante a pressão de sustentação de peso. Quando a carga é removida, a água retorna à cartilagem, graças às propriedades hidrofílicas dos proteoglicanos. Esse fluxo de entrada e saída de água da cartilagem articular permite que os nutrientes e os produtos de degradação adentrem e sejam removidos, respectivamente.

Osso subcondral

O osso subcondral atua na sustentação da cartilagem sobrejacente e na dissipação das forças de choque para o osso cortical periférico (Fig. 16-19). A espessura da placa óssea subcondral varia em proporção ao grau de sustentação de peso. O aumento na espessura do osso subcondral é uma constatação patológica comum na osteoartrite. O osso subcondral de animais de grande porte (espécies não roedoras), frequentemente é composto por osso osteonal compacto em vez de osso trabecular.

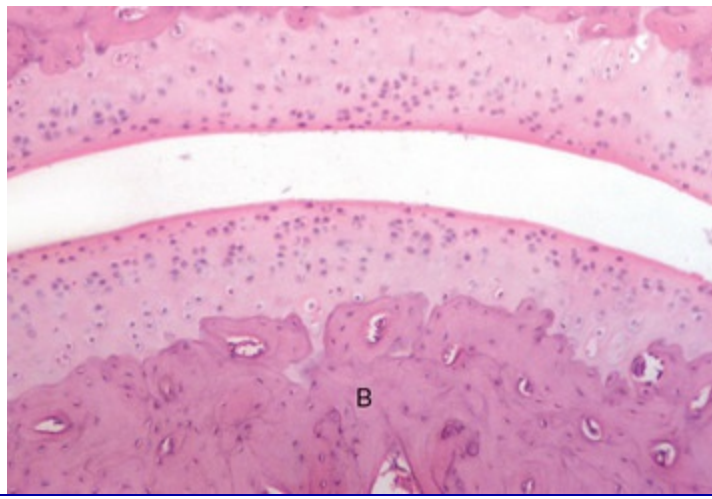



Fig. 16-19 Rato.

O osso compacto *(B)* sustenta a cartilagem articular no animal adulto quando não há mais ossificação endocondral ativa no complexo articular epifisário. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Estrutura e função de tendões e ligamentos

O tendão consiste em uma unidade de tecido musculoesquelético que transmite a força do músculo ao osso. Morfologicamente, os tendões são similares às fáscias e aos ligamentos Contudo, os ligamentos unem ossos a ossos, e as fáscias ligam músculos a músculos. A unidade músculo-tendão é composta predominantemente por arranjos paralelos de fibras compactas de colágeno e células fusiformes ou em formato de haste (tenócitos) similares a fibroblastos dentro de uma matriz extracelular bem-ordenada (Fig. 16-20). As fibrilas de colágeno estão agrupadas em feixes de fibras grandes, que se tornam evidentes através do tendão e visíveis ao microscópio comum como um padrão ondulado ou senoidal, fato que facilita o alongamento do tendão em 1% a 3%. O alongamento das fibras individuais serve como uma reserva tendinosa destinada às cargas mecânicas repentinas. O conteúdo em água representa aproximadamente 55% do peso do tendão, estando presente principalmente na matriz extracelular. Acredita-se que o alto teor de água auxilie na redução do atrito, facilitando o deslizamento das fibrilas em resposta à carga mecânica. O principal componente fibrilar do tendão é o colágeno tipo I, que representa aproximadamente 80% do peso seco do tecido, ao passo que o colágeno tipo III está presente no endotendão e no epitendão. O restante dos componentes do tendão inclui elastina, proteoglicanos e componentes inorgânicos. O colágeno é sintetizado pelos tenócitos e constitui a unidade estrutural básica do tendão. Os polipeptídeos do colágeno formam uma hélice tripla e se organizam sozinhos em fibrilas de colágeno com ligações cruzadas intermoleculares entre as hélices adjacentes. Os polipeptídeos do colágeno e

a hélice tripla posterior são sintetizados dentro da célula, secretados na matriz extracelular e organizados em unidades microfibrilares que constituem as fibras de colágeno. Esta etapa é promovida por uma enzima especializada denominada *lisil oxidase,* que promove a formação da ligação cruzada – um processo que envolve o estabelecimento de ligações cruzadas estáveis intra e intermoleculares. A formação da ligação cruzada é uma etapa crítica que fornece às fibras de colágeno sua resistência. O tendão é mais forte por unidade de área que o músculo, sendo sua resistência tênsil igual à do osso, apesar de mais flexível e ligeiramente extensível. A disposição paralela das fibras de colágeno tendíneas resiste à tensão, de forma que a energia contrátil da transmissão do músculo ao osso não é perdida. As propriedades mecânicas dos tendões dependem do diâmetro e da orientação das fibras de colágeno; contudo, os componentes proteoglicanos dos tendões também são importantes para as propriedades mecânicas. Enquanto as fibrilas de colágeno permitem aos tendões resistir ao estresse tênsil, os proteoglicanos permitem a resistência ao estresse de compressão.

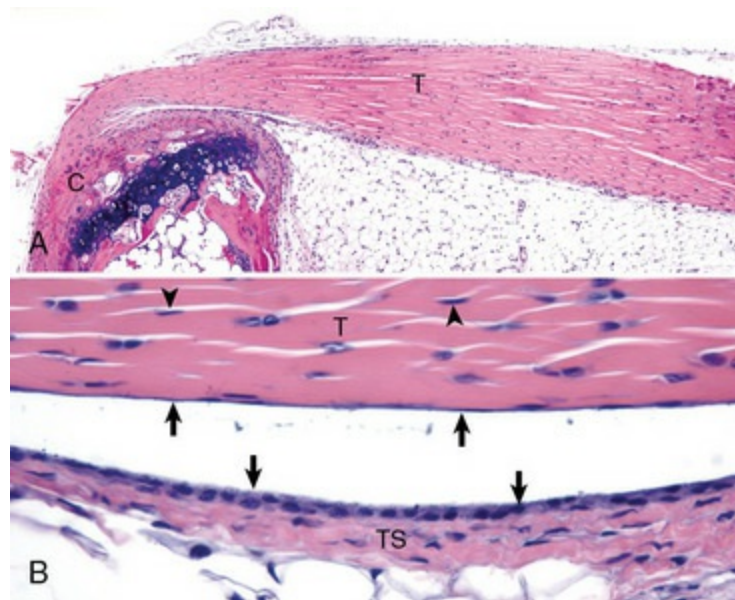



Fig. 16-20 Tendão, articulação, rato.

A, Tendão gastrocnêmio *(T)*. O tendão é composto por linhas paralelas de fibras de colágeno agregadas e baixo número de células similares a fibroblastos denominadas *tenócitos* (ampliação em **B**; *pontas de seta*). O tendão é coberto por sinoviócitos planos (ampliação em **B)**, de forma que pode deslizar suavemente sobre os sinoviócitos da bainha do tendão. **C**, Inserção calcânea. Coloração H&E. **B,** Amplificação da bainha do tendão. A estrutura de envelope que encapsula o tendão é a bainha do tendão *(TS),* delineada por sinoviócitos *(setas)*. *T,* Tendão Gastrocnêmio. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Os ligamentos do esqueleto são definidos como bandas densas de tecido colagenoso que atravessam as articulações, ancorando-se ao osso em qualquer

extremidade. Os ligamentos variam em tamanho, forma, orientação e localização. Os locais de aderência aos ossos são denominados *inserções*. Bioquimicamente, os ligamentos são compostos por dois terços de água e um terço de estruturas sólidas. O colágeno tipo I consiste em 85% do colágeno total (os outros tipos de colágeno incluem o III, VI, V, XI e XIV) e é responsável por aproximadamente 75% do peso seco do osso, sendo o restante composto por proteoglicanos, elastina e outras proteínas. Apesar de os ligamentos aparentarem consistir em uma estrutura única, algumas fibras parecem estirar ou afrouxar durante o movimento da articulação dependendo da posição dos ossos e das forças aplicadas, o que ratifica a complexidade dessas estruturas. Histologicamente, os ligamentos são compostos por fibroblastos rodeados por matriz. Os fibroblastos, apesar de escassos, são responsáveis pela síntese da matriz e representam uma pequena porcentagem do volume total dos ligamentos. Estudos recentes indicaram que células normais dos ligamentos podem se comunicar através de extensões citoplasmáticas proeminentes que se estendem por longas distâncias, conectando as extensões citoplasmáticas de células adjacentes, formando assim uma estrutura tridimensional elaborada. Além disso, junções do tipo *gap* também foram detectadas em associação a essas conexões celulares, gerando a hipótese de que há a possibilidade de comunicação intercelular e o potencial para coordenar respostas celulares e metabólicas teciduais. Similarmente aos tendões, a microestrutura dos ligamentos revela feixes de colágeno alinhados e exibe uma ondulação subjacente ao longo do eixo maior do ligamento.

Acredita-se que a ondulação desempenhe um papel biomecânico, possivelmente relacionado à sustentação de carga pelos ligamentos. Provavelmente, a carga aumentada resulta em áreas sem ondulação permitindo que o estiramento do ligamento não cause danos. Uma das principais funções dos ligamentos é a estabilização passiva das articulações (função mecânica), auxiliando a orientar as articulações através da faixa normal de movimento mediante a aplicação de carga tênsil. Outra função dos ligamentos se relaciona ao comportamento viscoelástico que auxilia na homeostase articular. A deformação constante dos ligamentos induz a um estado de “relaxamento sob tensão”, situação na qual há considerável redução nas cargas/tensões no interior dos ligamentos. Uma terceira função dos ligamentos é seu papel na propriocepção. Na articulação do joelho, a propriocepção é fornecida principalmente pelas articulações, músculos e receptores cutâneos. A tensão nos ligamentos evoca sinais neurológicos que ativam a contração muscular que aparenta desempenhar papel na sensação de posição da articulação.

Os tendões e os ligamentos se aderem ao osso através de junções osteostendíneas ou osteoligamentosas, respectivamente. As junções também são denominadas *enteses,* sendo diferenciadas como fibrosas e fibrocartilaginosas conforme o tipo de tecido

presente no local da adesão. Nas enteses fibrosas, o tendão ou ligamento adere diretamente ao osso ou indiretamente através do periósteo. As enteses fibrocartilaginosas são locais nos quais a condrogênese ocorreu, contendo comumente quatro tipos de tecido: tecido conjuntivo fibroso denso, fibrocartilagem não calcificada, fibrocartilagem calcificada e osso.

Respostas do osso às lesões

As forças mecânicas que podem afetar o osso são tanto internas quanto externas. As forças internas associadas a extremos, no trabalho ou no exercício, podem influenciar a modelagem ou a remodelagem (ver discussão prévia sobre o tema) e ocasionalmente causar fratura (falência óssea). Forças externas (trauma) estão mais comumente associadas a uma lesão na superfície periosteal ou a uma fratura do córtex e/ou osso trabecular.

Agentes hormonais, particularmente o calcitriol e o paratormônio, acessam o osso pela corrente sanguínea, como foi descrito anteriormente. Os agentes infecciosos serão discutidos posteriormente na seção Inflamação Óssea.

A defesa contra as forças mecânicas inclui a estrutura do osso e sua habilidade em modelar e remodelar para se adaptar às alterações crônicas geradas pelas forças aplicadas. O osso denso do córtex confere resistência à maioria das forças externas. A formação de ósteons e de linhas de cemento no córtex (remodelagem primária) facilita a dissipação de microfissuras e o curvamento do osso em resposta ao estresse.

A defesa contra agentes hormonais capazes de reabsorção óssea inclui a cobertura protetora sobre as superfícies mineralizadas pela lâmina limitante e pelos osteoblastos. Além disso, a sinalização hormonal para reabsorção óssea é realizada pelos osteoblastos que têm a capacidade de modular o sinal para reabsorção. A defesa contra os agentes infecciosos será discutida posteriormente na seção Inflamação Óssea.

O tecido duro do osso pode ser comparado aos anéis em uma árvore que deixam sinais de sua história entalhados em sua rígida estrutura. A interpretação desses sinais requer o conhecimento das vias de resposta óssea, singulares às lesões (Quadro 16-2).

Quadro 16-2 Reações Específicas do Osso à Agressão

1. A falha da ossificação endocondral afeta a trabécula metafisária.
2. O osso altera sua forma para se adaptar à lesão e ao uso anormal.
3. O osso altera sua massa em resposta à doença sistêmica e à alteração no uso.

4. O osso depositado rapidamente é reticulado em vez de lamelar
5. Em geral, o periósteo lesionado responde formando osso.

A interrupção da ossificação endocondral pode alterar a aparência das trabéculas primárias. Entre os principais exemplos estão a treliça (rede) de retardo do crescimento e as linhas de parada do crescimento. As linhas de parada do crescimento podem ser vistas em casos de deficiências nutricionais múltiplas, como nas doenças debilitantes ou desnutrição geral. A placa de crescimento torna-se estreita (o crescimento é prejudicado) e a face metafisária da placa pode ser fechada por uma camada de osso resultante da trabeculação transversa (o osso trabecular se forma paralelamente à placa de crescimento, imediatamente subjacente à placa de crescimento). Nos casos em que há parada na ossificação endocondral, esta camada do osso se torna separada da fise e torna-se posicionada mais próxima em relação à metáfise (Fig. 16-21, *A* e *B*). A trabécula óssea paralela à placa de crescimento que também pode ser vista macroscópica e radiograficamente é denominada *linha de parada de crescimento.*

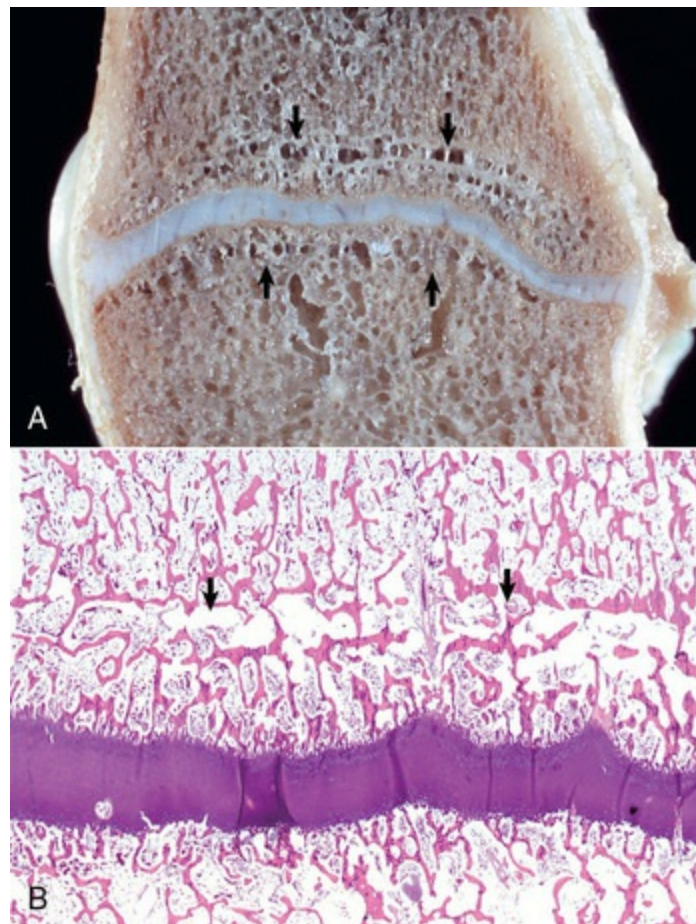



Fig. 16-21 Linhas de parada de crescimento, osso longo, metáfise, zebra jovem.

Aparência macroscópica **(A)** e microscópica **(B)** das linhas de parada de crescimento. A zebra estava com infecção renal bacteriana e tornou-se anoréxica. O animal apresentou breve recuperação clínica antes da eutanásia. O período de inapetência é responsável pelas linhas horizontais paralelas de osso

nas linhas de parada de crescimento na metáfise (*setas*). Essas linhas são resultado da orientação transversa (horizontal) das trabéculas durante o período de crescimento lento. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

A falha adquirida na reabsorção osteoclástica das trabéculas primárias causa retenção das trabéculas primárias e a formação de uma treliça de retardo do crescimento. As trabéculas são alongadas devido à ossificação endocondral contínua. A retenção das trabéculas primárias resulta em uma banda densa de osso trabecular orientado verticalmente e localizado em posição subjacente à placa de crescimento, denominado *treliça de retardo do crescimento* (Fig. 16-22). A faixa é aparente devido à falha no processo de modelagem normal que reabsorve completamente a maioria das trabéculas primárias e molda as restantes em um número menor de trabéculas secundárias e terciárias mais espessas. As doenças que causam a treliça de retardo de crescimento incluem a cinomose canina e a diarreia viral bovina, nas quais a infecção dos osteoclastos resulta em defeitos na função celular. Similarmente, a lesão tóxica dos osteoclastos, como ocorre na intoxicação por chumbo, pode causar treliça de retardo do crescimento (linha de chumbo). A retenção anormal das trabéculas primárias também pode ser vista nos defeitos congênitos da função dos osteoclastos (adiante na discussão sobre osteopetrose). O nome *treliça de retardo do crescimento* é perpetuado aqui porque é de uso comum, mas é importante entender que o que ocorre é mais uma lesão na modelagem das trabéculas do que uma redução no crescimento longitudinal. O enfraquecimento ou a destruição da matriz da cartilagem fisária, como ocorre nos animais com hipervitaminose A e com deficiência de manganês, pode induzir o fechamento prematuro das placas de crescimento. Nos casos em que a placa inteira é afetada, não há mais possibilidade de crescimento longitudinal futuro. Nos casos em que há o fechamento focal, como após uma inflamação localizada ou dano traumático aos vasos, o restante da placa de crescimento continua a manter a ossificação endocondral, resultando em deformidade angular.

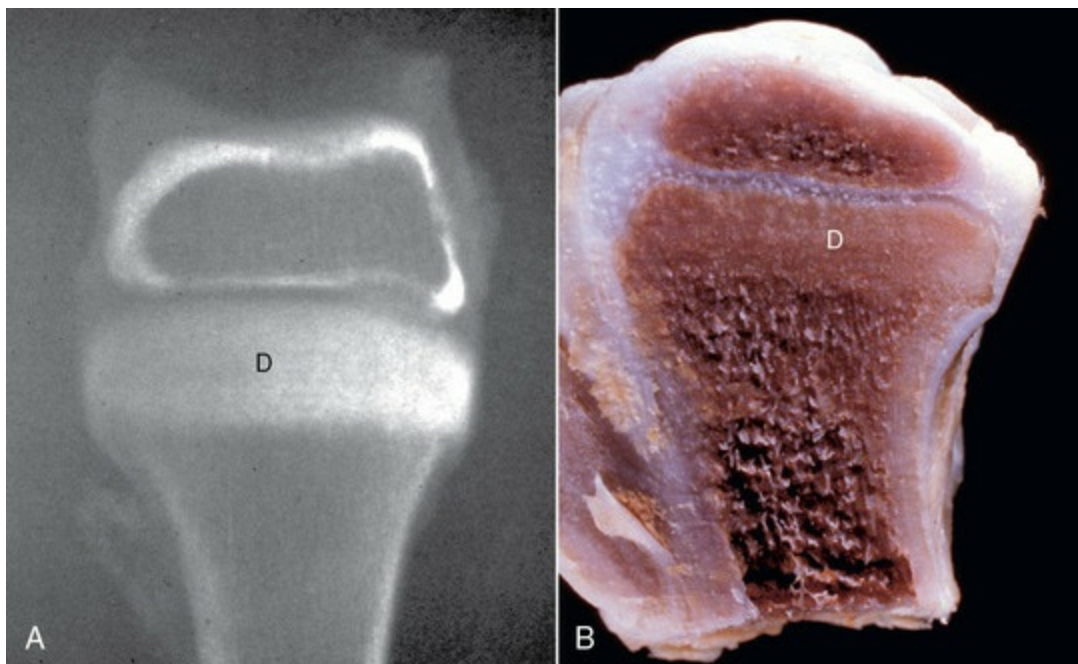



Fig. 16-22 Treliça de retardo do crescimento, osso, rádio, extremidade distal, cão. Radiografia **(A)** e secção longitudinal **(B)** de uma treliça de retardo do crescimento. A densidade óssea aumentada *(D)* da metáfise representa a incapacidade dos osteoclastos em reabsorver as trabéculas primárias desnecessárias. Neste caso, a incapacidade de reabsorção osteoclástica foi causada por infecção dos osteoclastos pelo vírus da cinomose canina.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

A osteocondrose é um exemplo importante de doença causada pela interrupção da ossificação endocondral e será discutida posteriormente nos distúrbios da ossificação endocondral.

A habilidade do tecido ósseo em alterar sua forma e tamanho (modelagem) para se ajustar ao uso mecânico anormal é chamada de *Lei de Wolff* (Fig. 16-23). A tensão e a compressão são importantes fatores mecânicos que afetam a modelagem óssea, sendo que a formação é favorecida nos sítios de tensão. Além disso, o osso trabecular se alinha ao longo das linhas de estresse. Atualmente, não se sabe com precisão quais são as formas pelas quais as células ósseas detectam o uso mecânico anormal; provavelmente, a detecção ocorra pela entrada de informações de uma variedade de sinais, incluindo os receptores de estiramento nas células ósseas, potenciais de fluxo e atividade piezoelétrica. Os potenciais de fluxo são correntes elétricas no osso causadas por fluxo de fluidos através dos espaços canaliculares e são detectados pela rede de osteócitos-osteoblastos. A atividade piezoelétrica refere-se à produção de correntes elétricas no osso resultantes da deformação das fibras de colágeno e dos cristais de minerais. As correntes elétricas podem afetar a função das células (formação e reabsorção ósseas) e, assim, influenciar a modelagem óssea. De fato, diversos tipos de dispositivos portáteis que foram projetados para a produção de corrente elétrica estão disponíveis para uso em humanos, promovendo a cicatrização

de fraturas.

Fig. 16-23 Displasia de quadril, osso, cabeça e colo femorais, cão.
A cabeça femoral está marcadamente plana e o osso novo periosteal e os osteófitos coalescentes formaram um colo femoral maciçamente espessado. Amostra macerada e branqueada.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

A massa óssea pode ser alterada para acomodar o uso mecânico. O uso mecânico normal reprime a atividade de reabsorção óssea programada. O uso mecânico diminuído reduz essa inibição (permitindo que a reabsorção prossiga) e também reprime a formação óssea. O efeito final do uso mecânico diminuído é a diminuição óssea por causa da reabsorção aumentada e síntese diminuída (Fig. 16-24). Em contraste, o uso mecânico aumentado reprimirá a reabsorção óssea e permitirá que a massa óssea aumente (Fig. 16-25). Entretanto, a supressão crônica da remodelagem, pode resultar na retenção de osso antigo, levando à formação de microfissuras acumuladas, que, por sua vez, podem interromper a supressão e estimular a remodelagem nas regiões das microfissuras.

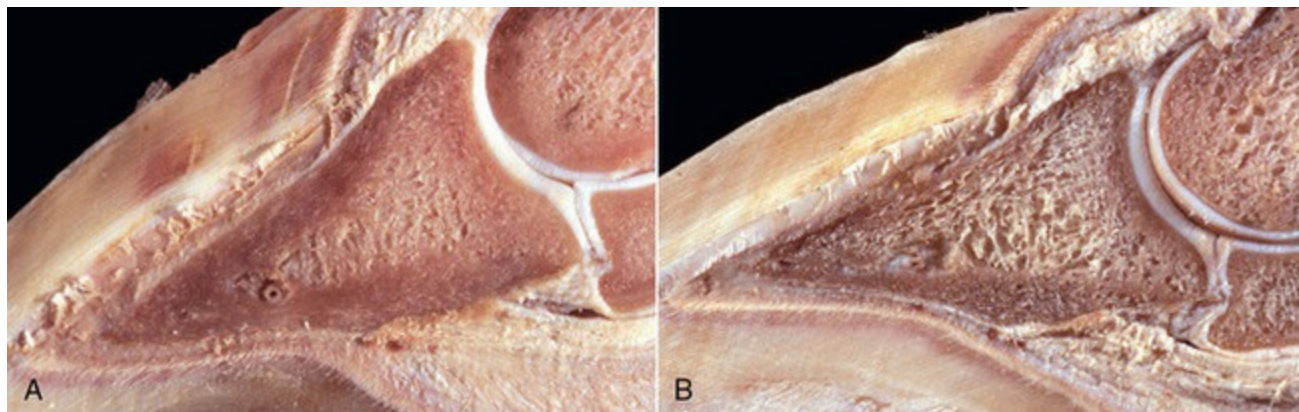



Fig. 16-24 Osso, terceira falange, membro pélvico esquerdo, potro.

O membro esteve em um dispositivo por dois meses para tratar de uma avulsão dos músculos glúteos em suas inserções. **A,** Terceira falange direita normal. **B,** Terceira falange esquerda. Há pronunciada osteopenia por desuso (atrofia), comparada à falange à esquerda mostrada em **A.** O aumento na reabsorção e a diminuição na formação associados ao desuso resultaram em marcante porosidade do osso cortical e subcondral. O córtex agora apresenta a aparência de osso trabecular (trabeculação do córtex).

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Fig. 16-25 Osteoesclerose, osso, vértebras, cão.

A osteoesclerose (aumento de osso por unidade de área) é evidente na quarta vértebra no centro da coluna vertebral. O osso esponjoso das cavidades medulares foi obliterado por osso compacto recentemente formado. A osteoesclerose ocorre em resposta ao estresse mecânico aumentado nos corpos das vértebras, como resultado da degeneração e perda dos discos intervertebrais entre essas vértebras.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

O osso reticulado consiste em osso recém-formado, hipercelular, depositado em reação à lesão. Apesar de estar normalmente presente em indivíduos imaturos, sua presença no esqueleto adulto é considerada patológica. As fibras de colágeno do osso reticulado estão dispostas de forma irregular/aleatória, ao contrário do padrão lamelar orientado, uma alteração que é mais bem visualizada com a utilização de um microscópio de luz polarizada (Fig. 16-26). Além disso, os osteócitos são maiores e mais numerosos por unidade de área quando comparados ao osso lamelar, e não há orientação preferencial de suas lacunas. No osso lamelar, o alinhamento das lacunas elípticas é paralelo às lamelas. Ao longo do tempo, o osso reticulado é remodelado em osso lamelar.

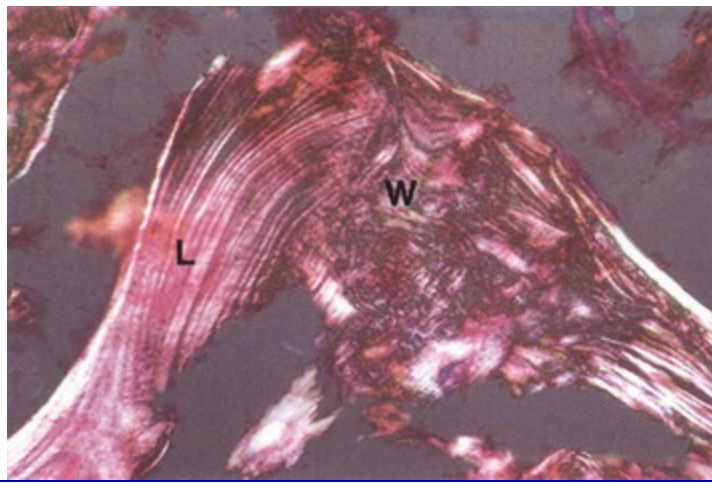



Fig. 16-26 Osso esponjoso e osso reticulado, microscópio polarizado.

Uma espícula de osso composta de áreas de osso lamelar *(L)* e reticulado *(W)*. O osso reticulado, que pode representar o local de uma fratura em cicatrização, exibe uma orientação desorganizada das fibras de colágeno em comparação ao osso lamelar adjacente, onde as fibras de colágeno estão dispostas em camadas paralelas. Sem coloração e totalmente mineralizado. Micrografia sob luz polarizada.

(De Burkitt HG, Young B, Heath JW: Wheater's functional histology: a text and color atlas, ed 3, New York, 1993, Churchill Livingstone.)

O periósteo é programado para responder à agressão com a produção de osso reticulado que geralmente está orientado perpendicularmente ao eixo longo do córtex. Embora novas formações ósseas periosteais nodulares sejam algumas vezes denominadas de *osteófitos,* o termo deve ser restrito às novas formações periarticulares que ocorrem em resposta à lesão/instabilidade da articulação. O osso reticulado periosteal reativo pode estar misturado à cartilagem hialina, eventualmente sendo composto predominantemente por cartilagem. Acredita-se que a extensão da produção de cartilagem pelo periósteo seja resultado da disponibilidade de oxigênio. A baixa disponibilidade de oxigênio induz a proliferação de cartilagem; contudo, na oferta de oxigênio normal, pode não haver a presença de cartilagem. A cartilagem produzida em tais circunstâncias poderá, eventualmente, sofrer ossificação endocondral. Além disso, o osso reticulado produzido pelo periósteo pode ser remodelado em osso lamelar ou pode ser removido por reabsorção osteoclástica. Além da produção de osso reticulado em resposta à lesão, o periósteo também é capaz de produzir osso lamelar durante os estágios lentos do crescimento aposicional da diáfise, estando também sujeito à reabsorção osteoclástica. Durante o crescimento, as regiões da zona de redução da metáfise, nas quais o osso tem seu diâmetro diminuído desde a fise até o diâmetro mais estreito da diáfise, apresentam marcante reabsorção óssea osteoclástica na superfície óssea periosteal. A inflamação periosteal de origem infecciosa pode levar a uma acentuada reabsorção óssea osteoclástica na superfície óssea periosteal.

Respostas das articulações à lesão

Cartilagem articular

Embora a cartilagem articular contenha células metabolicamente ativas, os padrões de resposta à agressão limitados e a capacidade de reparo mínima são características relacionadas à falta de um fornecimento de sangue. Os defeitos superficiais da cartilagem (erosão da cartilagem) que não penetram o osso subcondral, persistem por longos períodos com pouca ou nenhuma alteração histológica. Grupos ou clones dos condrócitos (evidência de replicação local dos condrócitos em resposta à lesão) podem estar presentes, particularmente ao longo das margens do defeito, mas são ineficazes em repará-lo. A progressão da lesão, com degeneração da matriz e eventual perda da cartilagem articular restante, pode ocorrer ao longo do tempo, particularmente caso exista a presença de osso subcondral espessado (esclerótico) subjacente ao defeito. Entretanto, se um defeito cartilaginoso se estender para o osso subcondral (ulceração da cartilagem), permitindo o acesso de células mesenquimais ao defeito, o mesmo será rapidamente preenchido por tecido fibroso vascularizado, que frequentemente sofre metaplasia fibrocartilagínea, mas raramente hialina. A formação de fibrocartilagem pode ser acelerada por meio de exercício ou movimento passivo prolongado naqueles defeitos em que ocorre lesão em toda a espessura da cartilagem. A lesão à cartilagem articular é indolor a menos que a sinóvia ou o osso subcondral estejam envolvidos. A cartilagem articular não participa diretamente na resposta inflamatória por não apresentar suprimento sanguíneo, mas é sensível à inflamação da sinóvia, osso subcondral ou cartilagem de crescimento subarticular (vascularizada) da epífise nos animais jovens. A compressão e a liberação alternadas da sustentação normal do peso facilitam a difusão do fluido com nutrientes para o interior e dos produtos de degradação metabólica para o exterior da cartilagem articular. A compressão constante ou a perda da sustentação do peso leva à atrofia (diminuição) da cartilagem articular.

A lesão estéril da cartilagem pode ser consequência de traumas, instabilidade articular ou falhas na lubrificação secundárias às alterações no fluido sinovial, membrana sinovial ou incongruência das superfícies articulares. A destruição da cartilagem articular em resposta à lesão estéril e inflamação de origem infecciosa é mediada pela combinação de digestão enzimática da matriz e falha na produção de matriz quando os condrócitos se tornam degenerados ou necróticos. Essas alterações podem ser iniciadas por dano direto à cartilagem ou indiretamente de forma secundária por lesões sinoviais.

As metaloproteinases da matriz são enzimas capazes de digerir a matriz; são

constituintes normais, mas estão presentes na forma inativa. De modo geral, as metaloproteinases da matriz podem ser categorizadas em gelatinases, colagenases e estromelisinas. As colagenases digerem principalmente as fibras de colágeno; as gelatinases digerem o colágeno tipo I e os colágenos da membrana basal, mas são menos eficazes contra o colágeno tipo II da cartilagem. As estromelisinas degradam as proteínas não colagenosas. As metaloproteinases da matriz podem ser ativadas por produtos de degeneração ou condrócitos reativos e células inflamatórias. Os inibidores teciduais das metaloproteinases (TIMPs) estão presentes na matriz e atuam no controle dos efeitos degradativos das metaloproteinases ativadas. Conforme mencionado anteriormente, as proteases capazes de degradar as agrecanas são denominadas agrecanases, sendo membros da família de proteínas ADAM. A perda dos proteoglicanos da cartilagem altera sua permeabilidade hidráulica, interferindo dessa forma na lubrificação da articulação e gerando uma futura lesão cartilaginosa mecanicamente induzida. A perda dos proteoglicanos, com subsequente lubrificação inadequada da superfície articular, leva à ruptura das fibras de colágeno na superfície da cartilagem articular. Macroscopicamente, as superfícies das áreas articulares acometidas são castanho-amareladas e têm aspecto desbotado, levemente rugoso.

À medida que mais proteoglicanos são perdidos, as fibras de colágeno se condensam e se desgastam (fibrilação), com múltiplas rachaduras e/ou fissuras se formando ao longo do eixo vertical das arcadas de fibras de colágeno (Figs. 16-27 e 16-28). O eixo vertical das fibras de colágeno nessas arcadas é perpendicular ao plano de movimento da articulação. A fibrilação é acompanhada por perda da superfície da cartilagem (erosão) e, no final, adelgaçamento da cartilagem articular. Após a fibrilação e a erosão, a necrose de condrócitos individuais ocorre na zona radial, tornando a cartilagem restante hipocelular. Em resposta à fibrilação, erosão e necrose dos condrócitos, os condrócitos remanescentes podem sofrer hiperplasia regenerativa (formação de grupos ou clones); entretanto, a tentativa de regeneração é quase sempre ineficaz uma vez que a capacidade mitótica no adulto é limitada. A perda de cartilagem articular pode ser total, resultando em exposição do osso subcondral (ulceração) que usualmente sofre eburnação (espessado/esclerótico) (Fig. 16-29).

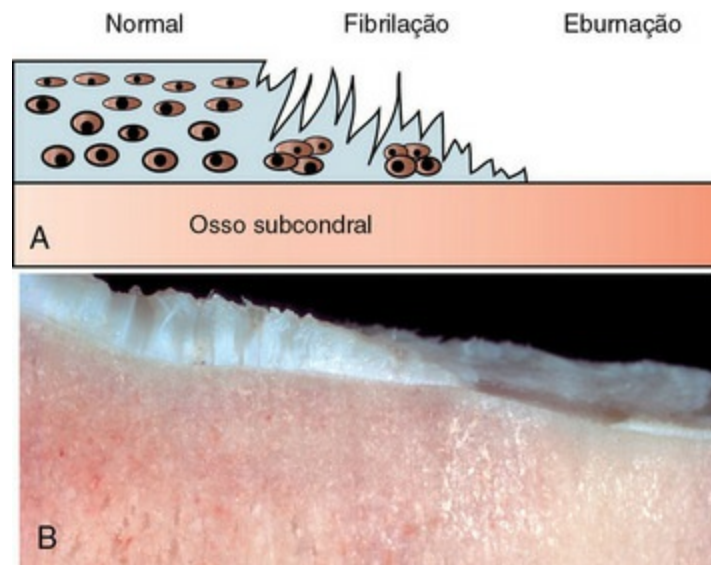



Fig. 16-27 Fibrilação.

A, Diagrama esquemático mostrando as alterações estruturais que caracterizam a fibrilação e a perda da cartilagem articular, bem como a eburnação do osso subcondral adjacente. Na área de eburnação falta cartilagem e o osso subcondral exposto tem densidade aumentada. **B,** Fibrilação e ulceração, doença articular degenerativa, tíbia, cartilagem articular proximal, secção sagital, touro. À esquerda, a cartilagem está desgastada (fibrilação) e sua superfície tem a aparência de um tapete de pelúcia. À direita da região fibrilada existe uma úlcera (perda na espessura total da cartilagem articular). A cartilagem à direita da úlcera é muito delgada, indicando erosão.

*(**B** Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)*

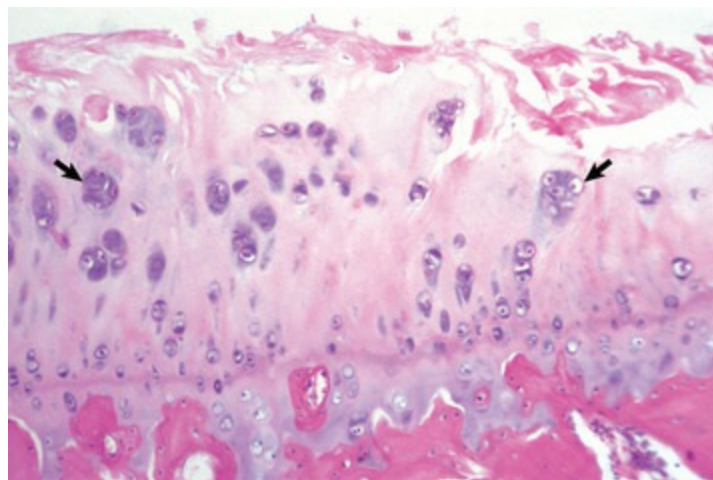



Fig. 16-28 Doença articular degenerativa, displasia do quadril, cabeça do fêmur, cartilagem articular, cão.

A cartilagem superficial está fibrilada e hipocelular (necrose) com grupos de condrócitos *(setas)* representando tentativas ineficazes de reparação. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

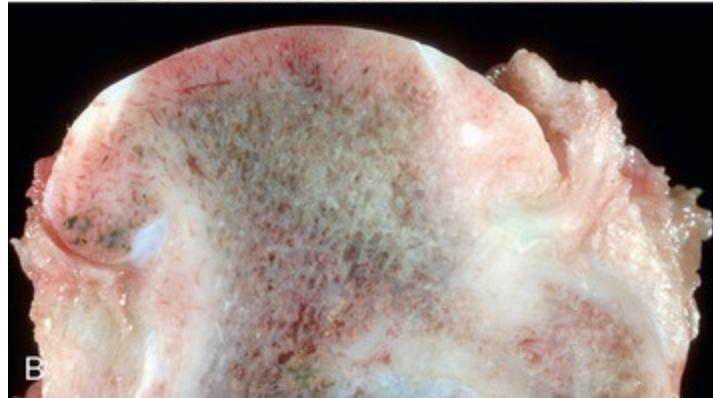
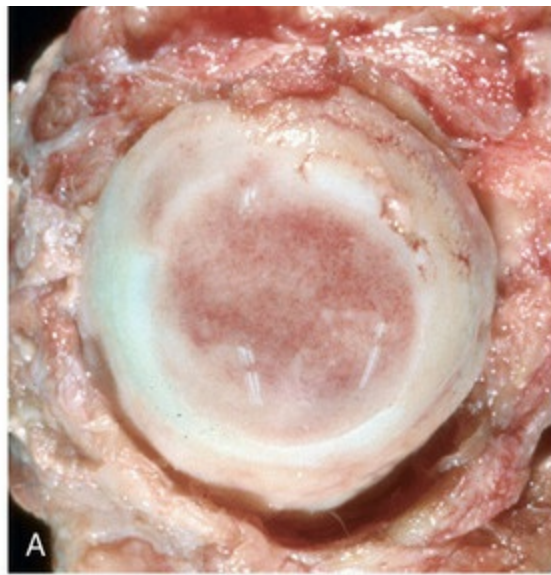



Fig. 16-29 Doença articular degenerativa, displasia do quadril, osso, cabeça do fêmur, com eburnação, cão.

Cabeça femoral vista do aspecto medial **(A)** e em um plano sagital **(B).** A cabeça está plana e ulcerada. A região ulcerada parece mais escura devido à congestão dos vasos sanguíneos nos espaços medulares do osso subcondral. A zona de conexão do ligamento redondo com a cabeça do fêmur foi destruída. Observar em **A** como o osso subcondral se tornou liso e brilhante (eburnação).

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Cápsula articular/sinóvia/fluido sinovial

As prostaglandinas intra-articulares, óxido nítrico, TNF-α, IL-1 e neurotransmissores — como a substância P, entre outras citocinas e quimiocinas — estão aumentados na doença articular inflamatória e degenerativa. As prostaglandinas e o óxido nítrico inibem a síntese dos proteoglicanos na sinóvia e nos condrócitos; essa redução na quantidade de proteoglicanos pode levar à degeneração e perda da cartilagem (tema discutido previamente). IL-1 e TNF-α são citocinas secretadas por macrófagos ativados (células sinoviais tipo A ou macrófagos da subíntima) e promovem a secreção de prostaglandinas, óxido nítrico e proteases neutras dos condrócitos e fibroblastos sinoviais. Concentrações aumentadas desses agentes diminuem a síntese de matriz e aumentam a destruição da matriz. As citocinas e os fatores de crescimento

que podem ser anabólicos à cartilagem incluem IL-6, TGF-β e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF).

As enzimas dos lisossomos (colagenase, catepsinas, elastase, arilsulfatase) e as proteases neutras, que são capazes de degradar os proteoglicanos ou o colágeno, podem ser derivadas das células inflamatórias, células de revestimento sinovial e condrócitos.

A membrana sinovial comumente responde à agressão com hipertrofia e hiperplasia vilosas, hipertrofia e hiperplasia dos sinoviócitos (Fig. 16-30) e formação de *pannus* (adiante na discussão). A hipertrofia vilosa ocorre com ou sem sinovite. As proporções de células A (macrófagos) e B (tipo fibroblastos) na sinóvia também podem mudar em vários processos patológicos. Fragmentos da cartilagem articular podem aderir à sinóvia, na qual são circundados por macrófagos e células gigantes. Fragmentos maiores destacados da cartilagem (como na osteocondrose) podem flutuar livremente e permanecer como fragmentos condrais ou osteocondrais, ficando viáveis pelo fornecimento de nutrientes no líquido sinovial.

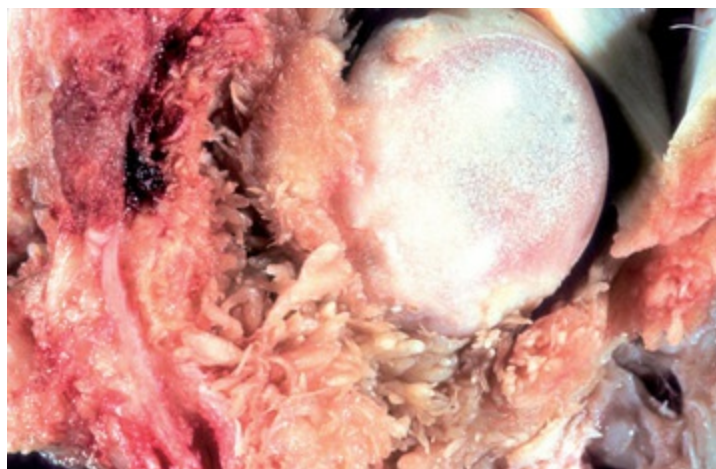



Fig. 16-30 Hiperplasia de vilosidade sinovial, displasia do quadril, articulação coxofemural, cápsula articular e cabeça do fêmur, cão.

Há hiperplasia sinovial vilosa acentuada. A extensão da proliferação é extraordinariamente grave para displasia do quadril. Microscopicamente, a hiperplasia sinovial vilosa é rotineiramente acompanhada de inflamação linfoplasmocitária variável, que independe da causa do dano articular.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

As células inflamatórias que infiltram (discussão sobre artrite infecciosa e não infecciosa na seção Lesões Inflamatórias) na membrana sinovial podem prejudicar a drenagem de fluido da articulação, e o fluido pode perder parte de suas propriedades lubrificantes porque o ácido hialurônico pode ser degradado pelos sistemas de geração do superóxido dos neutrófilos.

O *pannus* pode se desenvolver em associação à sinovite fibrinosa infecciosa

crônica e a algumas doenças imunomediadas, como a artrite reumatoide, que é um exemplo clássico. O *pannus* é um tecido fibrovascular e histiocítico (também denominado *tecido de granulação inflamatório*) que se origina da membrana sinovial e se espalha sobre a cartilagem articular como uma membrana aveludada (Figs. 16-31 e 16-32). No *pannus*, os monócitos e histiócitos teciduais que se originam da medula óssea se transformam em macrófagos e, juntamente com as colagenases dos fibroblastos, causam lise e destruição da cartilagem subjacente (Fig. 16-33). Com o tempo, se ambas as superfícies cartilaginosas opostas estiverem envolvidas, o tecido fibroso poderá uni-las, causando anquilose fibrosa (fusão da articulação). Em alguns casos de artrite imunomediada, o *pannus* está presente na medula óssea subcondral (*pannus* da medula óssea), bem como na sinóvia, podendo penetrar na cartilagem articular subjacente.

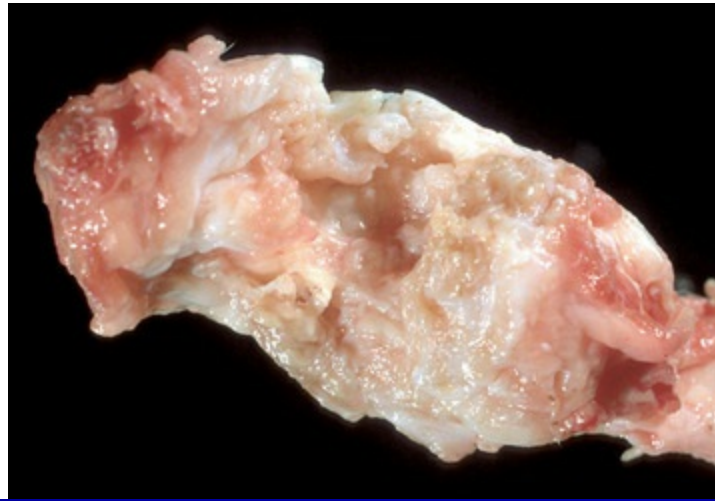



Fig. 16-31 Pannus, artrite reumatoide-símile, rádio e ulna, extremidade proximal, cão.
O tecido fibrovascular (*pannus*) cobre todas as superfícies articulares.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

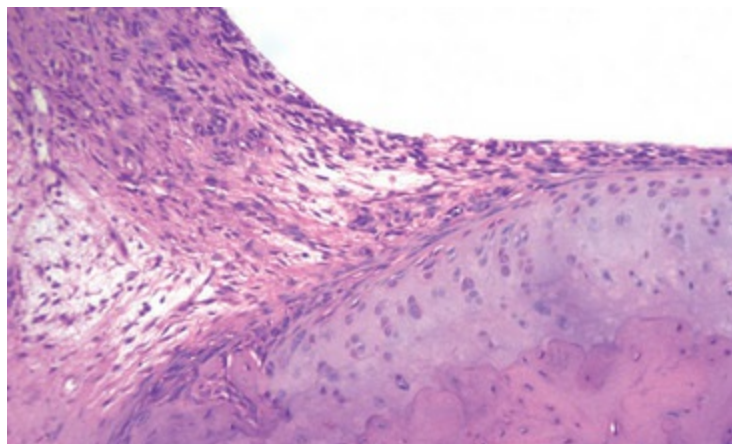



Fig. 16-32 Pannus, artrite reumatoide-símile (induzida experimentalmente), cartilagem articular distal, tíbia, rato.

A artrite reumatoide-símile experimentalmente induzida foi produzida pela injeção de adjuvante de

Freund e *Mycobacterium butyricum* no tecido subcutâneo na base da cauda. A patogênese da "artrite adjuvante" é incerta, diferentemente daquela que aparenta ser mediada por linfócitos T. Aqui, tecido de reparo fibrovascular (*pannus*) é observado surgindo da sinóvia *(esquerda)* e crescendo na superfície da cartilagem articular, que está relativamente não danificada neste estágio da doença. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

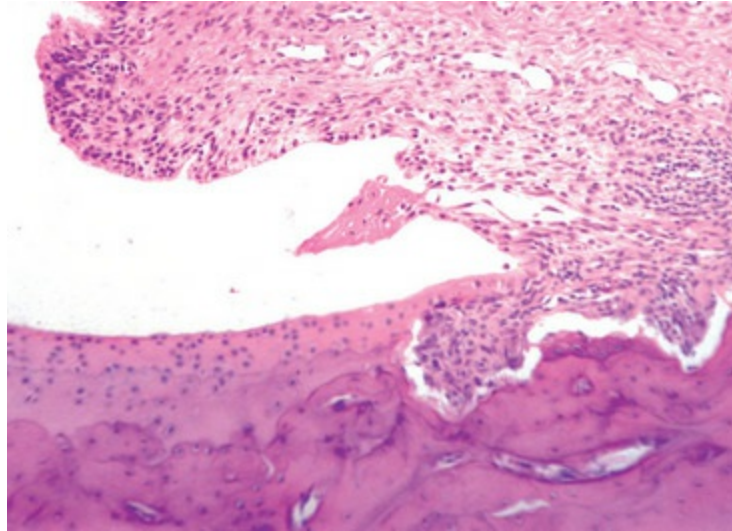



Fig. 16-33 Pannus, artrite tipo reumatoide (induzida experimentalmente), cartilagem articular, tíbia distal, rato.

O *pannus*, originando-se da sinóvia *(direita)* está invadindo e destruindo a cartilagem articular e o osso subcondral. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

As alterações degenerativas estéreis da cartilagem articular são frequentemente acompanhadas pela formação de osteófitos periarticulares (Fig. 16-34) e por algum grau de hiperplasia e inflamação sinovial secundárias. A sinovite é caracterizada pela presença de números variáveis de plasmócitos, linfócitos e macrófagos na subíntima sinovial (abaixo das camadas de sinoviócitos) e por hiperplasia e hipertrofia das células sinoviais de revestimento. A patogênese dessa sinovite não é conhecida, mas existe suspeita de que seja resultado em parte da presença de resíduos de cartilagem degenerada na articulação. A patogênese dos osteófitos também não está esclarecida. Os osteófitos podem originar-se das células mesenquimais com potencial condro-ósseo no interior da membrana sinovial, na junção da membrana sinovial com o pericôndrio/periósteo, perifericamente à cartilagem articular ou na superfície do osso, onde a cápsula articular e o periósteo se misturam. Os osteófitos não crescem continuamente, mas, uma vez formados, persistem como múltiplos esporões ósseos periarticulares. Esses esporões podem estar confinados à cavidade articular, caso originem-se do pericôndrio, ou podem ser protrusões da superfície periosteal do osso,

caso originem-se no sítio de inserção da cápsula articular com o periósteo. Os osteófitos podem resultar de instabilidade mecânica na articulação, causando estiramento ou rompimento das inserções da cápsula ou ligamentos articulares, ou podem se formar a partir da estimulação por citocinas, como a TGF-β liberada das células mesenquimais reativas ou degeneradas no interior da articulação.

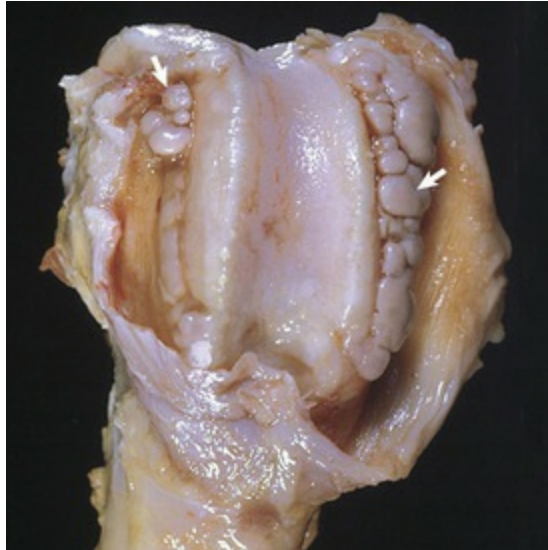



Fig. 16-34 Osteófitos, doença articular degenerativa, fêmur distal, cão.
Observe o grande número de osteófitos *(setas)* ao longo das margens laterais e mediais das cristas trocleares.

(Cortesia de Dr. H. Liepold, College of Veterinary Medicine, Kansas State University, e Noah's Archive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Os glicocorticoides, devido o efeito anti-inflamatório, são injetados nas articulações de forma terapêutica. Apesar de usualmente resultar em redução da dor e da inflamação, a injeção de glicocorticoide eventualmente é seguida de uma rápida progressão de alterações degenerativas na articulação, denominada "artropatia esteroide". As alterações degenerativas estão relacionadas aos efeitos antianabólicos dos glicocorticoides nos condrócitos, reduzindo a síntese de matriz cartilaginosa, exaurindo os proteoglicanos, retardando o reparo e reduzindo a resistência mecânica da cartilagem.

Osso subcondral

A perda da matriz de proteoglicanos da cartilagem articular degenerada faz com que forças concussivas maiores sejam transmitidas ao osso subcondral. O osso responde ao uso mecânico aumentado diminuindo a reabsorção e aumentando a formação, resultando em um aumento líquido da quantidade de osso por unidade de área (densidade aumentada do osso subcondral ou esclerose subcondral). A superfície do

osso subcondral denso pode se tornar lisa e brilhante como o marfim (eburnação) (Fig. 16-29, *A*) nos casos em que há ulceração da cartilagem articular e utilização contínua. Há considerável interesse no papel que o osso subcondral possa desempenhar no início do dano à cartilagem na doença articular degenerativa. Alguns estudos relatam um aumento na espessura/densidade do osso subcondral previamente ao desenvolvimento de lesões da cartilagem articular. Alguns autores acreditam que o osso denso é menos eficaz em dissipar as forças de choque normais fazendo com que parte do impacto seja desviada para a cartilagem articular, causando lesão aos condrócitos.

Resposta dos tendões e ligamentos às lesões

O local de inserção de um ligamento ou tendão é denominado *entese,* mas também pode ser chamado de *local de inserção* ou junção *osteotendinosa* ou *osteoligamentosa.* A entese é vulnerável às lesões agudas ou relacionadas ao uso excessivo em esportes resultantes de acúmulo de estresse na interface do tecido duro e macio. Os osteófitos localizados nestas regiões são denominados *entesófitos*.

O estágio inicial do reparo dos tendões e ligamentos envolve a formação de tecido de cicatrização que confere continuidade ao local da lesão. A mobilidade, particularmente nos tendões, deve ser mantida durante a cicatrização para prevenir ou ao menos reduzir a formação de adesões e aumentar a resistência. A sequência de reparação inclui três fases: (1) inflamação tecidual, (2) proliferação celular e da matriz e (3) remodelação e maturação. O estágio inflamatório usualmente envolve a formação de um hematoma, que ativa a liberação de fatores quimiotáticos, incluindo TGF-β, IGF-1, fator de crescimento derivado de plaquetas (PDFG) e fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF). As células inflamatórias são atraídas dos tecidos vizinhos para fagocitar e reabsorver coágulos, resíduos celulares e materiais estranhos. Os fibroblastos são recrutados para o local e iniciam a síntese de componentes da matriz extracelular e fatores angiogênicos que são liberados durante esta fase, iniciando a formação de uma rede vascular. Na fase de proliferação celular há o recrutamento e a proliferação contínuos de fibroblastos responsáveis pela síntese de colágeno, proteoglicanos e outros componentes da matriz extracelular, os quais estão inicialmente dispostos aleatoriamente. Neste ponto do processo de reparo, a matriz extracelular é composta principalmente de colágeno tipo III. Ao final do estágio de proliferação, o tecido de reparo é altamente celular, contendo quantidades relativamente grandes de água e abundância de componentes da matriz extracelular. O estágio de remodelação começa de seis a oito semanas após a lesão e é

caracterizado por redução da celularidade, síntese reduzida de matriz, diminuição de colágeno tipo III e aumento da síntese de colágeno tipo I. As fibras de colágeno tipo I estão organizadas longitudinalmente ao longo do eixo do tendão e são responsáveis pela resistência mecânica do tecido em regeneração. Apesar das múltiplas fases progressivas da remodelação, o tecido de reparo jamais atinge as características do tendão normal.

Portas de entrada ósseas

Os agentes infecciosos podem adentrar o osso diretamente, através do periósteo e do córtex, ou através da vasculatura. Os agentes podem ganhar acesso através do periósteo por meio de trauma, que pode ou não fraturar o osso, ou por extensão de inflamação adjacente, como no tecido periodontal (periodontite, tornando-se osteomielite maxilar ou mandibular) ou na orelha média (otite média estendendo-se para o osso e evoluindo para osteomielite da bula timpânica). Os vasos sanguíneos acessam a cavidade medular da diáfise e da metáfise através do forame nutrício. O fornecimento primário de sangue à epífise em animais jovens é realizado pela artéria epifiseal, com múltiplas ramificações que arborizam na placa de crescimento, fornecendo vascularização à zona de proliferação. Em animais recém-nascidos a infecção óssea bacteriana pode ter origem na via umbilical ou mais usualmente na orofaríngea. Teoricamente, a osteomielite hematógena pode ter início em qualquer leito capilar ósseo, no qual localizam-se as bactérias. A osteomielite hematógena ocorre com maior frequência em animais jovens, estando localizada tipicamente na zona de invasão vascular sobre o lado metafiseal da placa de crescimento (Fig. 16-35) ou imediatamente subjacente ao AEC (Fig. 16-36), na qual os capilares de ambos os lados realizam curvas fechadas para se unir às veias medulares (Fig. 16-37). A predisposição à colonização bacteriana nestes locais, é facilitada aparentemente pela lentidão do fluxo e turbulência do sangue, menor capacidade fagocitária e descontinuidade do revestimento endotelial. Além disso, a ausência de anastomoses vasculares nessa região predispõe à colonização bacteriana secundária, à trombose capilar local e ao infarto ósseo. A partir deste ninho, a inflamação pode se estender para outras estruturas, incluindo a cavidade da articulação subjacente em caso de lesões da AEC (Fig. 16-36), e epífise, periósteo ou cavidade articular em lesões da físe (Fig. 16-38; Fig. 16-37).

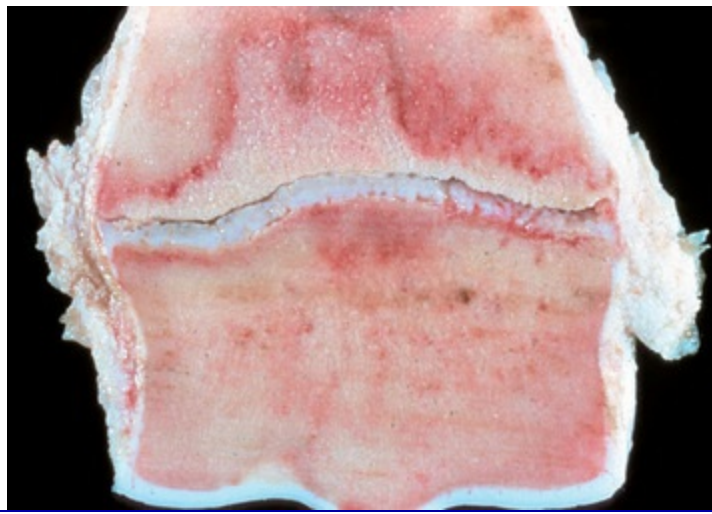



Fig. 16-35 Osteomielite e fisite embólicas (supurativas), osso rádio, extremidade distal, potro.

A região pálida na metáfise se estendendo para cima em direção à margem superior média da ilustração representa uma área de inflamação supurativa e necrose. A área é delineada por uma borda vermelha de hiperemia ativa. Uma fissura (o espaço linear e horizontal ao longo da margem metafisária da placa de crescimento) e a porosidade *(regiões mais escuras na placa de crescimento, à direita)* são resultados da lise óssea (trabéculas primárias) causada pela infecção.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

A

B

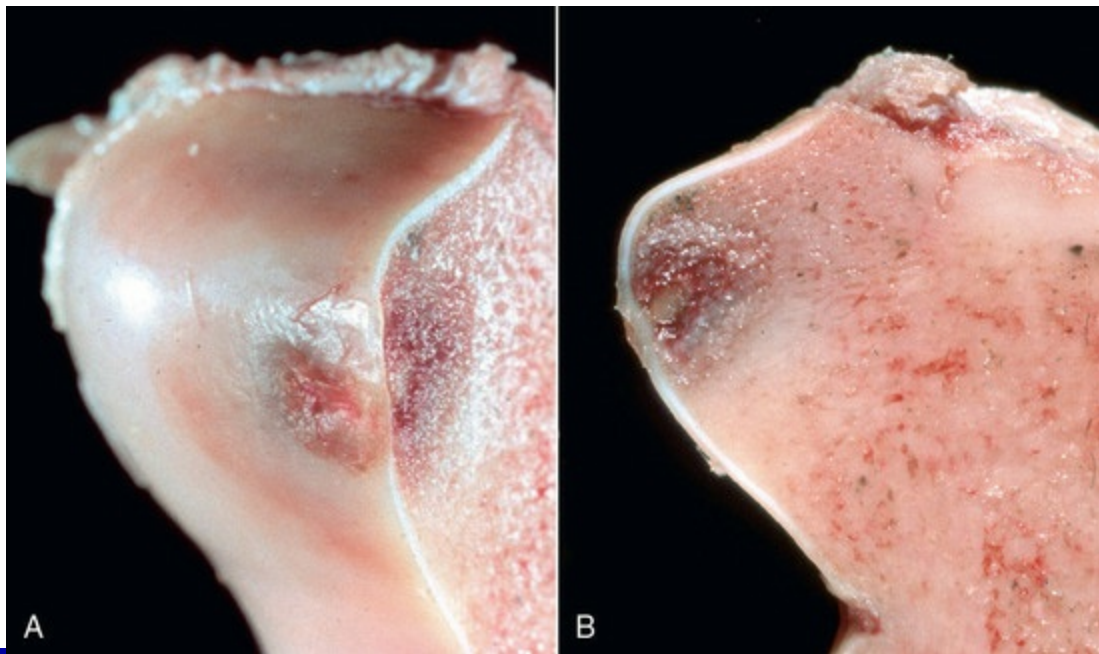



Fig. 16-36 Osteomielite embólica (supurativa), osso, fêmur distal, crista troclear medial, secção transversal, equino.

A, Vista oblíqua da cartilagem articular e secção transversal. **B,** A osteomielite supurativa estendeu-se de seu sítio de origem no osso esponjoso para o interior do complexo articular epifisário, resultando em colapso e fragmentação da cartilagem articular.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

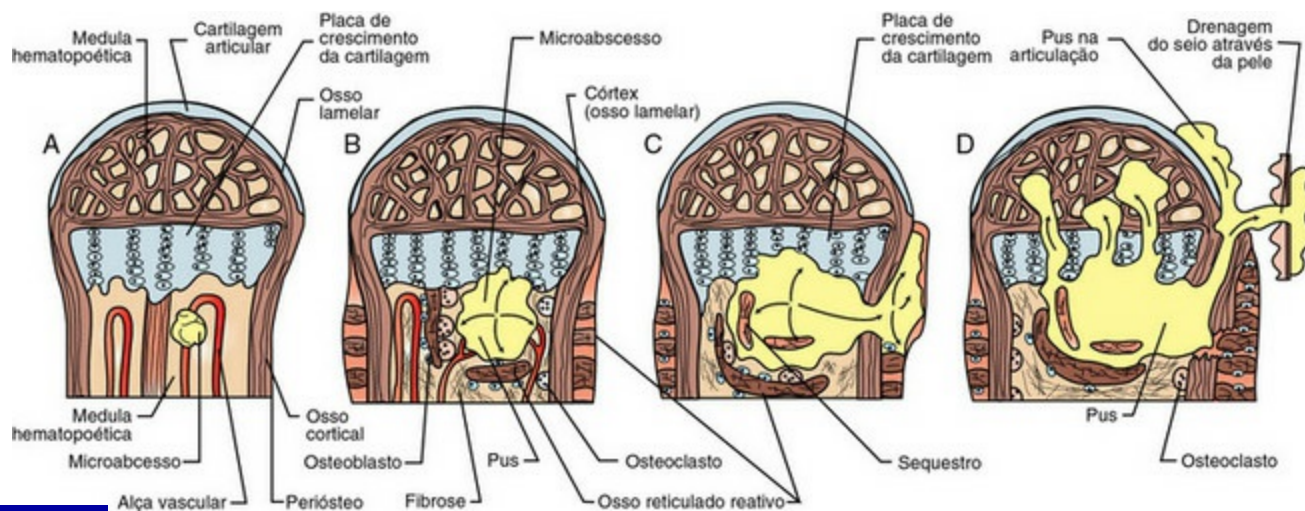



Fig. 16-37 Diagrama esquemático mostrando padrões de disseminação da osteomielite embólica a partir da fise.

O êmbolo séptico se aloja nas alças capilares no lado metafiseal na fise **(A).** A inflamação causa lise do osso metafiseal e da cartilagem da placa de crescimento, o que pode ocasionar instabilidade mecânica, à qual o periósteo responde produzindo osso reativo **(B).** Os exsudatos podem lisar o córtex em seu ponto mais delgado (a zona metafisária reduzida) e se estender para o interior do periósteo (periostite) ou da articulação (artrite) (**C** e **D**).

(Redesenhado de Rubin E: Essential pathology, ed 3, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.)

Fig. 16-38 Fisite bacteriana embólica, osteomielite, periostite, primeira falange proximal e artrite, articulação metacarpofalangeana, equino.

A inflamação de origem bacteriana destruiu a fise e se estendeu para o periósteo e a cavidade articular *(esquerda)*.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Portas de entrada articulares

Os micro-organismos e outros agentes entram nas articulações via corrente

hematógena (Fig. 16-39). Por exemplo, a bacteriemia neonatal secundária à onfalite ou acesso pela via orointestinal leva comumente à poliartrite. As bactérias também podem alcançar a articulação por inoculação direta, como em um ferimento perfurante, por extensão direta de tecidos moles periarticulares ou ossos adjacentes.

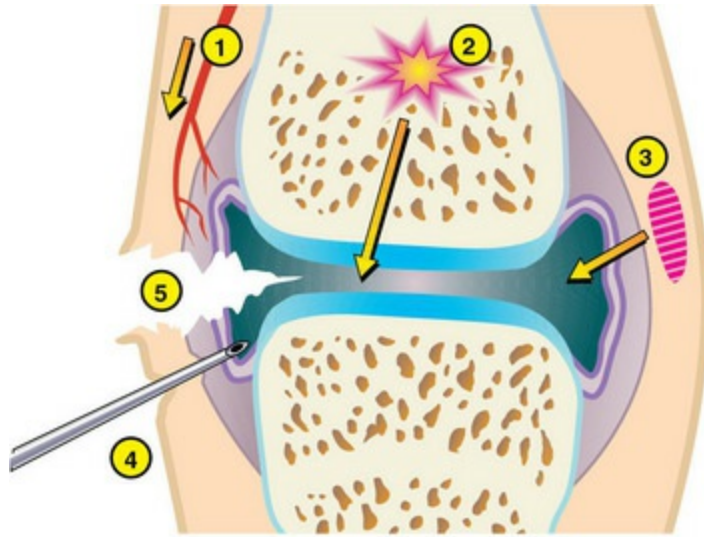



Fig. 16-39 Diagrama esquemático das vias de infecção articulares em um adulto. *1,* Rota hematógena. *2,* Extensão a partir da osteomielite. *3,* Dispersão a partir de uma infecção de tecido mole adjacente. *4,* Diagnóstico ou procedimentos terapêuticos. *5,* Dano penetrante por perfuração ou corte.

(De Huether SE, McCance KL: Understanding pathophysiology, ed 4, St Louis, 2008, Mosby.)

Portas de entrada em tendões/ligamentos

As infecções dos tendões e ligamentos normalmente exigem uma laceração ou ferimento perfurante uma vez que tais estruturas são revestidas por tecido conjuntivo denso (*epitenon* e *epiligamentum*, respectivamente). A extensão de infecção cutânea ou de alguma articulação adjacente é a rota que apresenta menor frequência de ocorrência. As sequelas da infecção bacteriana dos tendões e ligamentos incluem frequentemente adesões, acompanhadas de perda da função.

Mecanismos de defesa do osso

As defesas ósseas contra agentes infecciosos não são diferentes de outros tecidos. Entretanto, as consequências da resposta inflamatória podem ter grande efeito na estrutura e na função do osso. Diversos mediadores inflamatórios solúveis podem aumentar tanto a formação quanto a reabsorção do osso, resultando em vários graus de formação óssea reativa e lise óssea. O exsudato associado a algumas infecções

agudas na medula pode aumentar a pressão nesta região e causar compressão da artéria nutrícia, resultando em necrose isquêmica. O osso pode se tornar instável caso haja substituição do osso cortical por tecido fibroso de reparação.

Mecanismos de defesa das articulações

As defesas celulares e humorais articulares contra os agentes infecciosos não são diferentes de outros tecidos. Entretanto, como a inflamação é capaz de interferir na capacidade da sinóvia em fornecer nutrientes e líquido sinovial à cartilagem, aliada à degradação e à limitada capacidade de regeneração cartilagínea, há a possibilidade de progressão para doença articular degenerativa.

Mecanismos de defesa dos tendões/ligamentos

As defesas celulares e humorais dos tendões e ligamentos contra agentes infecciosos não são diferentes de outros tecidos.

Doenças ósseas em animais domésticos (cavalos, ruminantes [bovinos, ovinos e caprinos] , suínos, cães e gatos)

Anormalidades do crescimento e do desenvolvimento

Distúrbios da Reabsorção Óssea

Osteopetrose

A osteopetrose é um grupo heterogêneo de condições hereditárias que resulta em osteosclerose difusa (matéria óssea aumentada por unidade de área) causada por defeito na reabsorção osteoclástica. Os ossos podem se tornar mais frágeis, apesar do aumento da densidade mineral. Fraturas patológicas são relatadas em animais que sobrevivem ao nascimento. A causa da fragilidade não é determinada, porém acredita-se que seja provavelmente devido à falha da modelagem óssea normal tanto no córtex como na medula. A doença ocorre em humanos e em diversas espécies animais, incluindo cães, ovinos, equinos (raça Peruvian Paso), gado (raças Angus e Herefords), ratos e diversos gêneros de camundongos. Os reguladores imunes e fatores de crescimento específicos que influenciam a ontogenia dos osteoclastos e/ou ativação foram implicados na patogênese de algumas mutações de ocorrência natural associadas à osteopetrose em animais. Nas formas severas de osteopetrose, a

cavidade insuficiente de medula óssea é incapaz de suportar a hematopoese, resultando em trombocitopenia, anemia e complicações infecciosas. O transplante de medula óssea (no qual os componentes da medula de um doador normal são injetados) é curativo para alguns tipos de osteopetrose em humanos uma vez que os osteoclastos surgem de precursores hematopoéticos.

Placa de crescimento: Não há lesões primárias na placa de crescimento na osteopetrose.

Osso trabecular: Os osteoclastos são incapazes de reabsorver e modelar as trabéculas primárias (Fig. 16-40). Como resultado, espículas de osso com núcleos centrais de cartilagem calcificada preenchem a cavidade medular. Esse processo afeta todos os ossos que se desenvolvem em um modelo cartilaginoso (alongado por ossificação endocondral de uma placa de crescimento). Os ossos acometidos são densos e não têm cavidade medular. O defeito em bovinos Angus é hereditário, com caráter autossômico recessivo. Os bezerros acometidos são tipicamente natimortos prematuros de poucas semanas e também têm braquignatia inferior, dentes molares impactados e arcos cranianos deformados que comprimem o cérebro.

A B C

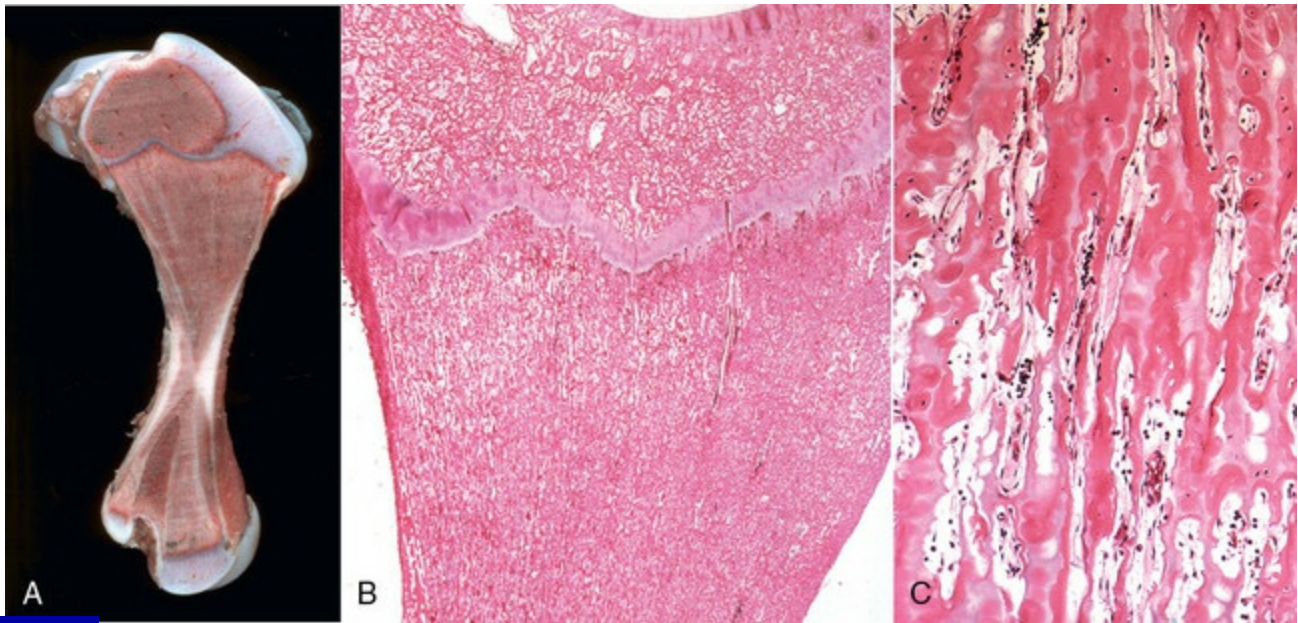



Fig. 16-40 Osteopetrose, osso, fêmur, bezerro (Aberdeen Angus).

A, As trabéculas primárias estão retidas e preenchem a totalidade da cavidade medular. **B** e **C,** Trabéculas não remodeladas retas retidas em centros cartilaginosos preenchem a cavidade medular. Coloração H&E.

*(**A** Cortesia de Dr. H. Leipold, College of Veterinary Medicine, Kansas State University. **B** e **C** Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)*

Osso cortical: As lesões do osso cortical na osteopetrose não são relatadas de forma consistente, mas podem variar do córtex excessivamente fino até

inadequadamente compacto em animais com crescimento ósseo cortical plexiforme (laminar).

Distúrbios da Formação Óssea

Osteogênese Imperfeita

A osteogênese imperfeita é uma doença de osteopenia (massa óssea reduzida) hereditária, caracterizada clinicamente por fraturas múltiplas, frouxidão das articulações e dentina defeituosa. É a doença conjuntiva hereditária mais comum em humanos, sendo descrita na literatura veterinária em bezerros, cordeiros, filhotes de gatos e de cães. Os tecidos envolvidos incluem osso, dentina, tendões, esclera e os sinais clínicos incluem fraturas ósseas, frouxidão de articulações, anormalidades dentárias e esclera azul. Em humanos, a doença é mais comumente causada por mutações em um ou mais genes que codificam o colágeno tipo I, sendo também relatada em animais. A codificação dos genes para as enzimas responsáveis pela modificação pós-translacional do colágeno sofrem mutação com menos frequência. As formas mais leves da doença, em razão da inativação de um alelo de um dos genes, resultam em quantidades reduzidas de colágeno normal. Em oposição, as mutações que causam substituições nos aminoácidos críticos, necessários à formação e à ligação cruzada da hélice do colágeno, podem resultar em produção de quantidades normais de colágeno estruturalmente inferior. É interessante notar que as manifestações clínicas dessas mutações estão, em geral, limitadas aos ossos, dentes e olhos, mesmo que o colágeno tipo I seja também o principal colágeno estrutural da pele. A mutação no gene *SERPINH1* foi relatada na osteogênese imperfeita em cães da raça Dachshund. O *SERPINH1* está presente em alta concentração no retículo endoplasmático e se liga especificamente para estabilizar as hélices triplas do colágeno em formação.

Placa de crescimento: As placas de crescimento não são afetadas na osteogênese imperfeita (o colágeno primário da cartilagem hialina é o colágeno tipo II).

Osso trabecular: Nos casos graves, há muito menos osso trabecular do que o normal e não há evidência de acentuada osteoclase ou proliferação de tecido fibroso, como poderia ser esperado nos casos graves de osteodistrofia fibrosa (discussão adiante). Os osteoblastos podem parecer normais ou pequenos. Em alguns casos, a quantidade de osso e seu aspecto microscópico são normais, mas há evidência de fratura. Essas fraturas podem ocorrer *in utero*, sendo reconhecidas ao nascimento pela formação de calos. A fragilidade óssea, nos casos com massa e morfologia ósseas normais, ocorre principalmente por erros na formação da hélice ou reação cruzada das moléculas de tropocolágeno. Estes indivíduos podem apresentar osteopenia com

a idade, possivelmente resultante do uso mecânico diminuído secundário à dor óssea das fraturas.

Osso cortical: Existe atraso na compactação do osso cortical. Durante o desenvolvimento normal, os espaços espécie dependentes de tamanhos e contornos variados permanecem entre o osso reticulado e o laminar no córtex em desenvolvimento. O preenchimento desses espaços por osso para solidificar o córtex é chamado de *compactação*. Os córtices na osteogênese imperfeita podem ser compostos de osso reticulado contendo grandes espaços vasculares que permanecem vazios. Caso o animal sobreviva, os espaços vasculares podem, no final, ser preenchidos por osso e formar osso cortical compacto.

Dentes: Em alguns casos, os ossos podem estar estruturalmente normais, exceto pela presença de fraturas; o exame dos dentes pode ser importante para se obter um diagnóstico de osteogênese imperfeita morfologicamente. Macroscopicamente, os dentes, nos casos de osteogênese imperfeita, podem se apresentar rosados devido à visibilidade da polpa dental através da coroa fina. Também pode haver presença de fraturas dentais. Histologicamente, os túbulos dentais são curtos, tortuosos e, algumas vezes, podem estar ausentes. A desorganização da dentina é uma alteração qualitativa que permite a confirmação do diagnóstico sem a necessidade de um animal-controle de idade determinada.

Distúrbios da Modelagem Óssea

Hiperosteose Cortical Congênita

A hiperosteose cortical congênita é uma doença hereditária autossômica recessiva de suínos recém-nascidos caracterizada pela formação anormal de osso periosteal nos ossos longos maiores. As lesões podem ser consequência da desorganização do sulco de ossificação pericondral (a membrana condrogênica que circunda a placa de crescimento e permite sua expansão em diâmetro) e um ou mais membros podem ser afetados. Os leitões são natimortos ou morrem rapidamente após o nascimento devido a outros defeitos; a fisiopatologia das lesões ósseas não é compreendida.

Placa de crescimento: As placas de crescimento não estão envolvidas.

Osso trabecular: O osso trabecular não está envolvido.

Osso cortical: O córtex subjacente se apresenta normal; contudo, as trabéculas do osso reticulado estão orientadas perpendicularmente ao eixo longo do córtex e irradiam em direção centrífuga. Essas trabéculas originam-se da camada osteogênica interna do periósteo e, exceto pela extensão da alteração, são típicas da reação não específica do periósteo à agressão, descrita previamente.

Osteopatia Craniomandibular

A osteopatia craniomandibular, também conhecida como *mandíbula de leão,* ocorre tipicamente como uma condição recessiva autossômica nos terriers brancos West Highland; contudo, relatos isolados descrevem lesões similares em outras raças, podendo também estar associadas à deficiência das moléculas de adesão leucocitárias em uma colônia de filhotes de setter Irish com osteopatia metafiseal concorrente (discussão sobre inflamações não infecciosas na seção Inflamações Ósseas). As lesões são bilateralmente simétricas, resultando em espessamento irregular geral da mandíbula, ossos occipital e temporal e, ocasionalmente, outros ossos do crânio (Fig. 16-41). As bolhas timpânicas em geral estão gravemente acometidas. Menos comumente, a doença pode afetar o esqueleto apendicular. A doença costuma se tornar aparente entre quatro a sete meses de idade e pode regredir. Nos cães acometidos, a mastigação é dolorosa e difícil e os músculos do crânio tornam-se atróficos pelo desuso. A etiopatogênese dessa doença é desconhecida. Uma doença similar autolimitante foi recentemente relatada na calota craniana de Bull mastiffs jovens.

Fig. 16-41 Osteopatia craniomandibular, osso, crânio, cão (West Highland white terrier). Formação extensa de osso novo periosteal nas superfícies laterais do corpo e ramos da mandíbula, maxilar caudolateral, bula timpânica e côndilo occipital. Amostra macerada e branqueada.

(Cortesia de Dr. H. Leipold, College of Veterinary Medicine, Kansas State University.)

Placa de crescimento: As placas de crescimento não estão envolvidas.

Osso trabecular: Nas cavidades medulares dos ossos do crânio e da mandíbula, as trabéculas tornam-se osteoescleróticas (densidade óssea aumentada por unidade de área), por causa da proliferação dos osteoblastos do endósteo e síntese de osso reticulado, com subsequente modelagem e remodelagem (a seguir discussão sobre osso cortical).

Osso cortical: No crânio e na mandíbula, os córtex estão espessados em consequência da proliferação do osso reticulado pelo periósteo. As características da

doença são modelagem e remodelagem desorganizadas e rápidas desse osso, causando um mosaico de linhas de cemento reversas, com regiões de osso lamelar adjacentes às regiões de osso reticulado.

Distúrbios de Ossificação Endocondral

Condrodisplasias

As condrodisplasias (também denominadas *condrodistrofias)* são distúrbios do crescimento ósseo resultantes de lesões primárias na cartilagem de crescimento. A cartilagem de crescimento está presente na fise (responsável pelo crescimento ósseo longitudinal) e na cartilagem da epífise do AEC (cartilagem que nasce nas extremidades dos ossos longos em crescimento; responsável pelo desenvolvimento da epífise), ambas sendo substituídas por osso em indivíduos adultos. As condrodisplasias podem resultar em nanismo desproporcional. Os animais acometidos, em geral, têm membros curtos e cabeças de tamanho normal porque os ossos da calota craniana (mas não o maxilar e o mandibular) têm origem intramembranosa em vez de endocondral. O nanismo primordial, no qual os membros são proporcionais ao corpo, pode ocorrer de forma secundária às doenças endócrinas (nanismo pituitário) ou má nutrição, mas também pode apresentar determinação genética. Ambos os tipos de nanismo são representados por raças distintas. Por exemplo, cães Dachshund, Pekingese e Basset são exemplos de nanismo condrodisplásico e poodles miniatura, Schnauzers miniatura e pinschers miniatura são exemplos de nanismo primordial.

Os mecanismos de condrodisplasias em animais estão se tornando mais compreendidos através dos estudos genéticos, que, com frequência, envolvem erros herdados em genes de controle da condrogênese. Em humanos, o nanismo mais comum é chamado de *acondroplasia* (um nome impróprio porque a cartilagem de crescimento está presente). A condição é hereditária, com caráter autossômico dominante, causada por uma mutação pontual única no gene do receptor 3 do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR3), consistindo em um regulador negativo do fator de crescimento ósseo. A mutação resulta na ativação constante desse receptor, causando infrarregulação da proliferação de condrócitos. De modo inverso, a síndrome do “cordeiro aranha”, que ocorre em carneiros Suffolk e Hampshire é resultado de uma alteração de base simples no domínio da tirosina quinase II do FGFR3, que remove a inibição da proliferação de condrócitos induzida pelo FGFR3, resultando em alongamento dos membros e na presença de centros secundários múltiplos de ossificação na epífise (Fig. 16-42). Recentemente, a mutação genética da condrodisplasia clássica foi reconhecida em raças caninas condrodisplásicas,

incluindo Dachshund, Pekingese e Basset com um retrogene do fator 4 (*fgf*4) de crescimento de fibroblastos conservado no cromossomo canino 18 que provavelmente surgiu antes da divisão dos cães ancestrais nas raças modernas. A expressão atípica do FGF4 transcrito nos condrócitos pode causar a ativação inapropriada de um ou mais receptores FGF, como o FGFR3.

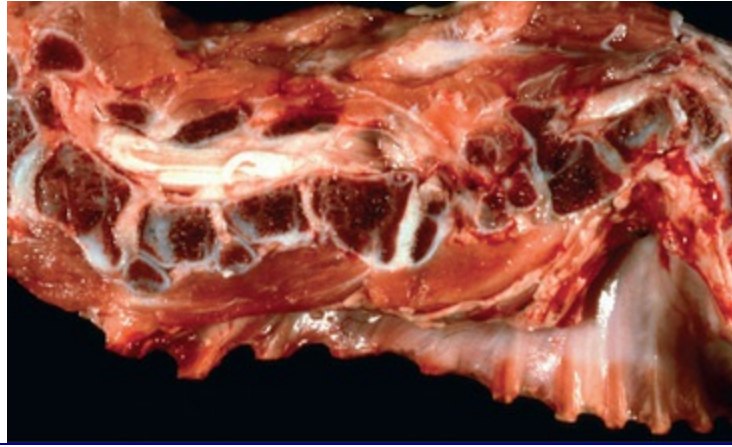



Fig. 16-42 Condrodisplasia do "cordeiro aranha", espinha dorsal, secção longitudinal. Cordeiro de Suffolk.

A coluna vertebral possui centros de ossificação múltiplos, desorganizados, resultando em variação de tamanho, forma e orientação das vértebras.

(Cortesia de Dr. Cathy Carlson, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota.)

As displasias do esqueleto também foram relatadas nos animais com doenças hereditárias de depósito lisossômico, como a mucopolissacaridose e a gangliosidose. Nestes indivíduos, os condrócitos podem estar vacuolizados devido a uma retenção citoplasmática de glicosaminoglicanos e lipídios.

Placa de crescimento: A largura das placas de crescimento pode ser normal ou reduzida dependendo da doença. Da mesma forma, os condrócitos podem apresentar disposição colunar normal ou marcantemente desorganizada. A matriz da cartilagem pode também apresentar aparência normal ou pode estar rarefeita (menos compacta ou densa, caracterizada por intensidade de coloração reduzida).

Osso trabecular: As trabéculas na esponjosa primária e secundária podem se apresentar espessadas e irregulares, podendo exibir ponte lateral entre elas. Os centros das cartilagens podem ser maiores que o normal, podendo estar retidos na esponjosa secundária. Essas alterações podem variar consideravelmente, dependendo do tipo de condrodisplasia.

Osso cortical: As lesões no osso cortical variam consideravelmente, sendo refletidas primariamente por anormalidades morfológicas (forma ou tamanho) visíveis macroscopicamente. Histologicamente, este tecido na maioria das vezes tem aparência normal.

Osteocondrose Latente e Manifesta

A osteocondrose consiste em um grupo heterogêneo de lesões na cartilagem de crescimento de animais jovens, caracterizada por falha (ou atraso) focal ou multifocal da ossificação endocondral. Os locais de ocorrência das lesões são a placa de crescimento metafisária e a cartilagem epifiseal do AEC. As lesões representam entidades ortopédicas comuns, ocorrendo com frequência em locais simétricos e bilaterais, e que têm um número de manifestações clínicas diferentes em suínos, caninos, equinos, bovinos e aves. A característica principal das lesões macroscópicas não complicadas da osteocondrose é a retenção focal da cartilagem de crescimento, ocasionada por falha na mineralização e substituição por osso (uma falha de ossificação endocondral). Na placa de crescimento é o resultado do acúmulo de condrócitos hipertróficos viáveis, enquanto na AEC é resultante de uma área de necrose da cartilagem da epífise.

A etiologia da osteocondrose parece ser multifatorial, incluindo fatores genéticos, taxa de crescimento rápida, fatores vasculares e traumas. O trauma é a etiologia mais amplamente proposta em humanos e animais; provavelmente, as lesões traumáticas na osteocondrose atuem como insultos finais à cartilagem previamente comprometida do que como fator iniciador de lesões precoces. O crescimento rápido e os fatores nutricionais também são mencionados. Apesar de a osteocondrose ocorrer durante o período de crescimento rápido e ser mais comum em espécies com crescimento rápido, a maioria dos trabalhos experimentais falhou em documentar o crescimento rápido como uma causa da doença. Além disso, há pouca evidência disponível que indique que as lesões da osteocondrose resultem de uma deficiência nutricional específica. A deficiência de cobre, talvez induzida por uma dieta com excesso de zinco, produz a lise do AEC e a formação de lâminas finas de cartilagem em potros lactantes puro-sangue; contudo, a distribuição dessas lesões, bem como sua extensão e severidade, distingue-se das falhas multifocais da ossificação endocondral, característica principal da osteocondrose.

Experimentos recentes em suínos e equinos demonstraram que um defeito (de causa desconhecida) no suprimento vascular da cartilagem em crescimento capaz de gerar áreas localizadas de necrose isquêmica é importante no início de lesões pré-clínicas. Embora a cartilagem articular seja avascular ao longo da vida, a cartilagem da epífise subarticular do AEC e a cartilagem da placa de crescimento são tecidos altamente vascularizados, dependendo de fornecimento vascular para sua viabilidade (Fig. 16-43). Os vasos sanguíneos que nutrem a cartilagem em crescimento situam-se em canais denominados *canais da cartilagem*. A placa de crescimento e a cartilagem da epífise (crescimento) são temporárias. Durante o crescimento, a cartilagem da

epífise gradualmente reduz em volume (até desaparecer na maturidade), exigindo o suporte nutricional de poucos canais vasculares, até se tornar totalmente avascularizada, sendo eventualmente substituída por osso. As lesões subclínicas da osteocondrose ocorrem durante o período em que a cartilagem epifisária é suprida por vasos sanguíneos. Há considerável variação com base no local, idade e espécie, o que possivelmente explica, juntamente com os fatores biomecânicos, o motivo pelo qual diferentes espécies apresentam diferentes locais de predileção para o desenvolvimento das lesões da osteocondrose. Estudos detalhados em suínos e equinos revelaram que as lesões subclínicas ocorrem em idade consideravelmente menor nestas espécies. A constatação de extensas áreas de necrose da cartilagem epifisária em potros com duas semanas de idade sugere que a lesão subjacente pode, em alguns casos, ocorrer mesmo *in utero* ou logo após o nascimento. Embora haja considerável desconhecimento da natureza dos danos ao(s) vaso(s), o resultado é uma área demarcada de necrose da cartilagem epifisária centrada ao redor de vasos sanguíneos necróticos. A condição é denominada *osteocondrose latente* e é visível apenas sob microscopia óptica (Fig. 16-44). Nos casos em que o centro secundário de ossificação alcança a área da necrose, há falha da ossificação endocondral que resulta em uma área retida de cartilagem epifisária necrótica, visível macroscopicamente (Fig. 16-45). A lesão neste estágio é denominada *osteocondrose manifesta*. A última condição é altamente vulnerável a fissuras traumáticas através da área da necrose, incluindo aquelas geradas por pressões fisiológicas e é denominada *osteocondrose dissecante*. A exposição do osso subcondral secundária à fissura da cartilagem manifesta-se clinicamente como dor intensa e claudicação. A formação de fissuras é infrequente, sendo que na maioria dos casos a cartilagem epifisária necrótica é cerceada por osso subcondral, diminui em tamanho e é eventualmente substituída por osso. Em equinos, particularmente no côndilo femoral medial (local de sustentação de carga), acredita-se que algumas dessas lesões prematuras evoluam para cistos ósseos subcondrais.

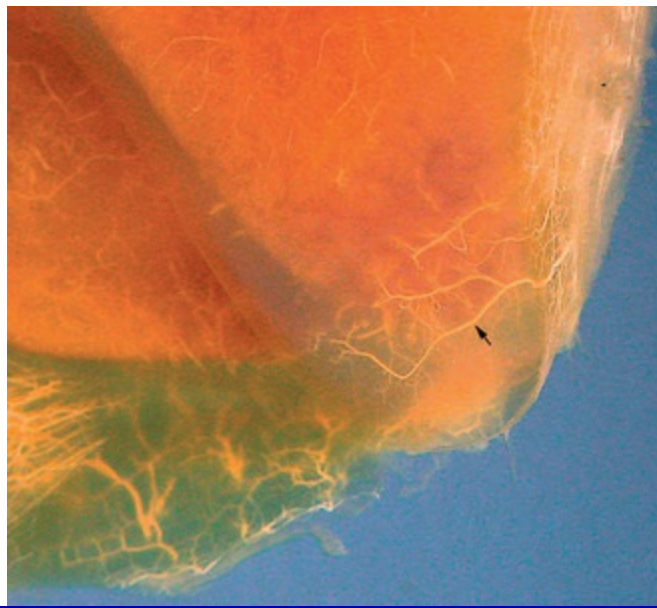



Fig. 16-43 Suprimento vascular para aspecto cranial de costela intermediária distal, tíbia, potro de raça pura, 14 dias de vida.

As artérias receberam perfusão com bário micronizado e os tecidos são clareados pela técnica de Spälteholz. A cartilagem se tornou translúcida e o osso subcondral marrom-avermelhado. A imagem mostra um vaso perfusado em curso distal sobre o aspecto cranial da tíbia antes de torção, ramificação e continuidade com a cartilagem do aspecto articular da tíbia distal *(seta)*.

(Cortesia de Dr. Kristin Olstad, Norwegian College of Veterinary Medicine, Oslo, Norway.)

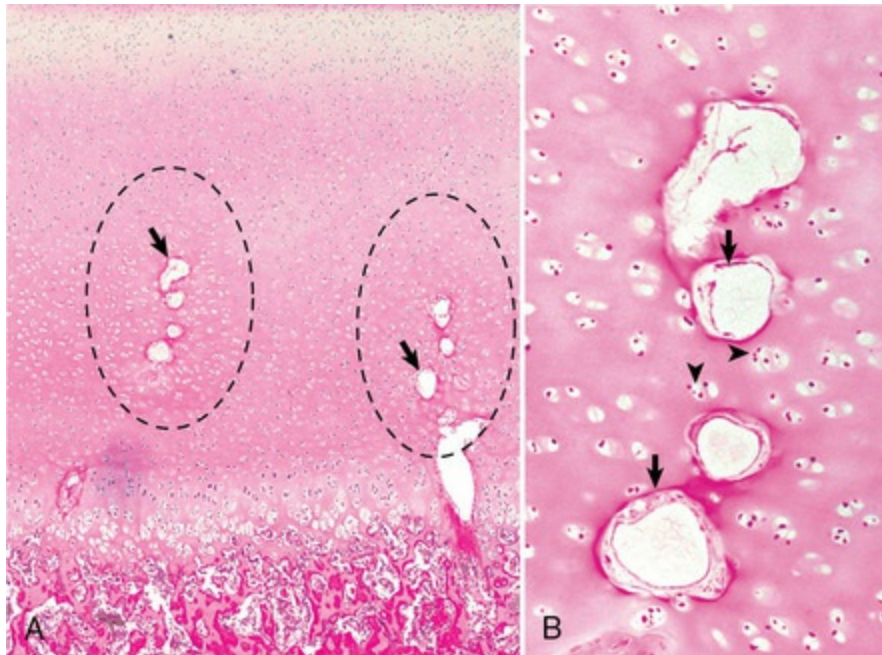



Fig. 16-44 Osteocondrose latente, côndilo femoral lateral, suíno com 12 semanas de idade.

A, Área focal e extensa de condronecrose (dentro das elipses), na cartilagem epifisária do complexo articular-epifiseal (AEC), centralizada sobre os vasos sanguíneos da cartilagem necrótica *(seta)*. A cartilagem articular sobrejacente e o osso subcondral subjacente não estão envolvidos neste estágio da doença. Coloração H&E. **B,** Ampliação de **A** exibindo os vasos sanguíneos do canal de cartilagem necrótica *(setas)* e condrócitos necróticos *(pontas de seta)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. Cathy Carlson, College of Veterinary Medicine, University of Minnesota.)

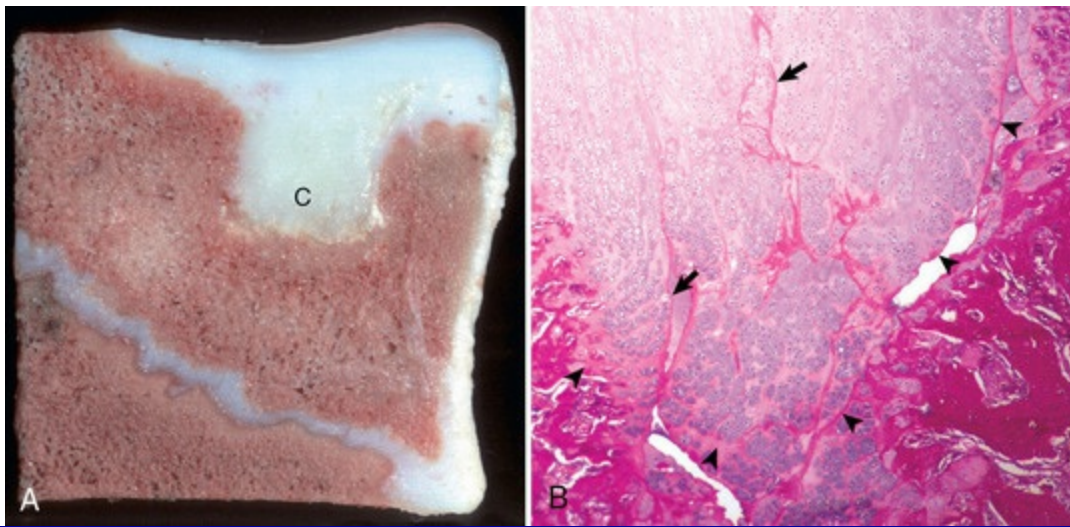



Fig. 16-45 Osteocondrose manifesta, osso, fêmur distal, crista troclear lateral, equino.

A, A cartilagem *(C)* estendendo-se para o interior da epífise é composta por cartilagem epifisária necrótica que não sofreu ossificação endocondral e foi retida, enquanto o restante da cartilagem epifisária foi convertida em osso. A cartilagem retida possui aparência amarelada comparada à cartilagem articular sobrejacente devido à degeneração/necrose da cartilagem retida. **B,** Histologicamente, existe evidência de um processo de reparo da cartilagem caracterizado por proliferação de condrócitos. A junção condro-óssea *(pontas de seta)* contém uma margem fina de matriz eosinofílica acelular, associada a diversas fissuras pequenas e interpretada como cartilagem necrótica; as linhas eosinofílicas *(setas)* dentro da cartilagem retida podem representar canais vasculares colapsados e necróticos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Apesar de se acreditar que as lesões da fise na osteocondrose também possam apresentar etiologia vascular, tais lesões são caracterizadas por áreas multifocais de cartilagem hipertrófica viável retida. O acometimento de extensas áreas da placa de crescimento parcial ou totalmente, pode conduzir à fratura patológica resultando em uma variedade de sequelas clínicas.

Placa de crescimento e AEC: As lesões de osteocondrose não são passíveis de reconhecimento macroscópico até que resultem em falha focal da ossificação endocondral; a partir deste ponto, são compostas por uma borda bem-delimitada de cartilagem retida envolvendo a cartilagem da epífise no AEC (osteocondrose manifesta) ou fise (osteocondrose da fise) (Fig. 16-46). Resíduos hemorrágicos e mineralizados na junção entre a cartilagem retida e o osso subjacente podem também estar presentes. Lesões pequenas que não produziram fissuras tampouco sinais clínicos são muito mais comuns em relação àquelas que causam doença clínica. Os locais de predileção das lesões clínicas e subclínicas incluem o AEC e o fêmur distal (especialmente o côndilo femoral medial) e o úmero (côndilos e cabeça) de suínos; o fêmur distal (côndilo medial e cristas trocleares) e processos articulares das vértebras cervicais de cavalos; o úmero (cabeça do úmero e côndilo umeral medial), fêmur distal (ambos os côndilos) e osso tíbio-társico (crista troclear medial) de cães; o *talus*

distal (crista troclear medial e lateral), fêmur distal (crista troclear medial e lateral) de bovinos; e a tíbia proximal de aves de crescimento rápido.

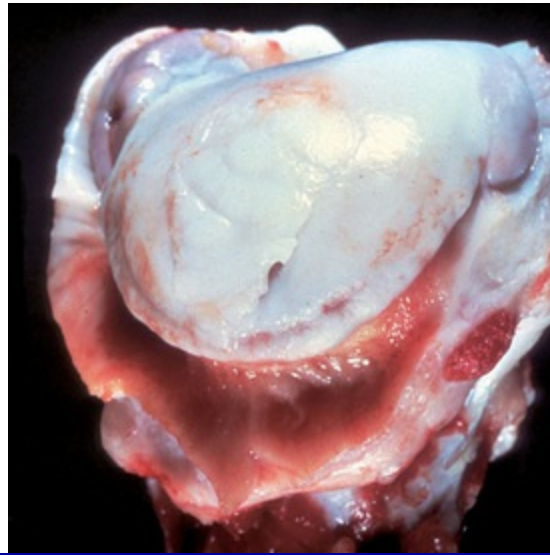



Fig. 16-46 Osteocondrose dissecante, osso, cartilagem articular, úmero, extremidade proximal, cão.

Um fragmento de cartilagem espessada foi destacado do osso subjacente. A sinóvia está hiperêmica e hiperplásica.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

As lesões da osteocondrose latente são reconhecidas histologicamente apenas no AEC, podendo ocorrer como áreas bem-demarcadas de necrose da cartilagem epifisária, usualmente adjacente ou circundando um ou mais vasos sanguíneos do canal de cartilagem necrótica (Fig. 16-44). A cartilagem articular sobrejacente e o osso subcondral subjacente não estão acometidos neste estágio da doença. As lesões da osteocondrose manifesta também são compostas de cartilagem epifisária necrótica; porém, neste ponto da doença, a ossificação alcançou e cerceou parcialmente a área de necrose, o que permite sua visualização macroscópica (Fig. 16-45). As lesões da osteocondrose da fise, em contraste com a AEC, são compostas de colunas de condrócitos hipertróficos viáveis retidos sem evidência de mineralização ou invasão vascular.

Osso trabecular: O osso trabecular das lesões da osteocondrose latente é normal. Contudo, as lesões da osteocondrose manifesta incluem contato direto do osso subcondral com a área da cartilagem necrótica. Mielofibrose marcada e remodelação óssea com formação de áreas focais e extensas de osso reticulado estão quase sempre presentes nas proximidades; contudo, raramente as células inflamatórias são uma característica da lesão. Uma reação óssea similar é obseravda em lesões da osteocondrose da fise. Em ambos os locais, pode ocorrer a formação de fissuras na junção da cartilagem retida e do osso subjacente (Figs. 16-46 e 16-47, *A* e *B)*.

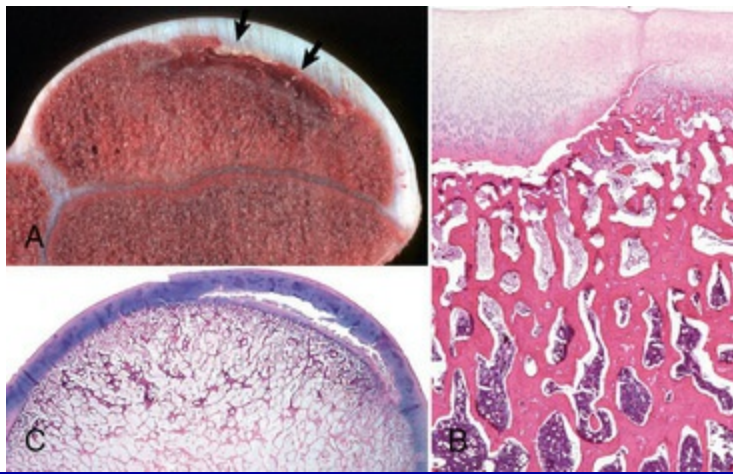



Fig. 16-47 Osteocondrose do complexo articular-epifisário (AEC), osso.

A, Úmero, suíno. A cartilagem retida separou-se do osso subcondral *(setas)*; porém não houve a formação de uma fissura estendendo-se em direção à superfície articular (osteocondrose dissecante). **B,** AEC, fêmur, extremidade distal, equino. Uma fissura linear entre a cartilagem epifisária espessada e o osso subjacente (subcondral) estende-se em direção à cartilagem articular adjacente normal *(direita)*. Coloração H&E. **C,** Úmero, equino. Observe a fissura linear na cartilagem epifisária do complexo AE, possivelmente secundária à necrose isquêmica da cartilagem, previamente à ocorrência na falha da ossificação endocondral. Coloração H&E.

*(**A** e **B** Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University. **C** Cortesia de Dr. C. Bridges, College of Veterinary Medicine, Texas A & M University; e Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)*

Osso cortical: As lesões no osso cortical não são esperadas em nenhum estágio da osteocondrose do complexo AE ou fise.

Osteocondrose Dissecante

Osteocondrite dissecante (OCD) é o nome conferido às displasias do complexo AE que geram fendas na cartilagem retida, com subsequente fratura da cartilagem articular sobrejacente (Fig. 16-47). O resultado é um retalho cartilaginoso ou osteocondral, sendo que o último depende da existência de osso associado à cartilagem. Retalhos cartilaginosos que apresentem suprimento sanguíneo adequado podem ossificar ao longo do tempo. A fratura e o subsequente desprendimento do retalho no espaço articular conferiram a denominação *artrófito*. A OCD pode estar acompanhada de dor, efusão articular e sinovite linfoplasmocitária secundária inespecífica. O retalho flutuando livremente na articulação (artrófito) ocasionalmente interfere no movimento mecânico da articulação. As lesões da OCD se desenvolvem em várias articulações sinoviais, incluindo aquelas das facetas da coluna vertebral. Os locais mais comuns de OCD são os mesmos da osteocondrite manifesta (seção anterior). A doença é extremamente comum em criações de suínos jovens e representa uma causa importante de claudicação nesta espécie. Em equinos e cães, apesar de ser menos comum, a osteocondrite dissecante é também uma causa importante de claudicação. O defeito da cartilagem articular na OCD apresenta capacidade limitada de cicatrização o que faz com que as articulações acometidas desenvolvam algum grau de doença articular degenerativa. A remoção cirúrgica do retalho reduz as consequências clínicas a longo prazo; contudo, o defeito é reparado através da formação de fibrocartilagem que fornece propriedades biomecânicas subótimas à superfície da articulação em relação à cartilagem articular.

A OCD está condicionada ao desenvolvimento de fissuras na cartilagem da epífise do AEC, normalmente no estágio da osteocondrose manifesta (Fig. 16-45). A formação de fissuras pode causar instabilidade mecânica e levar a separações na cartilagem ou entre a cartilagem e o osso subjacente. O trauma (comumente associado à atividade fisiológica normal) pode fazer com que a fissura se estenda através da cartilagem articular sobrejacente, resultando na formação de um retalho. Neste estágio da doença, os animais afetados sofrem dores agudas.

A formação de retalhos de cartilagem envolvendo áreas extensas de articulações múltiplas pode se desenvolver em equinos sem lesões prévias de osteocondrose latente ou manifesta. Em tais casos, a cartilagem articular com espessura normal pode ser destacada do osso subjacente em consequência de fissuras nas camadas mais profundas do complexo AE. As lesões foram vistas em potros após lambedura de cercas pintadas com tinta branca à base de zinco. Acredita-se que a patogênese da lesão envolva a deficiência de cobre induzida pelo excesso de zinco. O cobre é um cofator necessário às enzimas que facilitam as ligações cruzadas entre as moléculas de

tropocolágeno, embora os potros não aparentem apresentar qualquer displasia de colágeno generalizada. A distribuição extensa de lesões articulares a distingue da OCD que ocorre de forma multifocal em locais de predileção espécie-específicos.

Placa de crescimento e AEC: A placa de crescimento não apresenta envolvimento na OCD. A lesão no AEC inclui uma área extensa local de fibroplasia, neovascularização e remodelação óssea na junção condro-óssea. Na maioria das lesões crônicas pode-se identificar áreas de tamanhos variados de necrose da cartilagem epifisária na junção condro-óssea ou ao longo da superfície mais profunda da cartilagem articular. As zonas superficiais da cartilagem articular podem estar normais, embora possam apresentar uma fissura que se estende da zona necrótica da cartilagem da epífise à superfície articular. Nos casos em que o fragmento de cartilagem foi deslocado, parte ou a totalidade do AEC é substituída por uma área de ulceração de cartilagem sobrejacente a um osso subcondral reativo e fibrótico.

Osso trabecular: A severidade das alterações no osso trabecular da epífise é reflexo da extensão da fissura e depende da condição do retalho (*i.e.*, solto ou fixo). A fibrose acentuada e a formação de osso reticulado reativo são alterações esperadas na base do retalho.

Osso cortical: Lesões no osso cortical não são esperadas na OCD.

Epifisiólise

A epifisiólise é a separação entre a epífise e a metáfise em razão da formação de uma fissura horizontal através da fise anormal. A condição é mais comum em suínos e caninos. Em suínos de engorda e leitoas jovens, a cabeça femoral pode estar envolvida, enquanto em porcas a separação da tuberosidade do ísquio (local de inserção de músculos femorais semimembranosos, semitendinosos e bíceps) na altura da placa de crescimento (com frequência bilateralmente) é uma causa comum de fraqueza caudal e inabilidade para permanecer em estação, ocorrendo com frequência no parto. Em cães, o processo de epifisiólise pode acometer o processo ancôneo da ulna, resultando na condição conhecida como *desunião do processo ancôneo*. A desunião do processo ancôneo é um dos aspectos da condição conhecida como *síndrome da displasia do cotovelo,* que inclui um ou mais processos a saber: OCD do côndilo umeral médio, fragmentação do processo coronoide, processo ancôneo não unido e incongruência do cotovelo (encurtamento da ulna em relação ao rádio secundário a lesões na placa de crescimento ulnar distal). Devido ao fato de as lesões serem primariamente estudadas em seus estágios crônicos, a natureza da lesão inicial não é conhecida; contudo, existe forte suspeita de que tais lesões ocorram secundariamente em uma área extensa, ou em áreas coalescentes multifocais da osteocondrose da fise. A *displasia fiseal difusa com deslizamento da epífise da cabeça*

femoral é uma doença similar descrita em gatos machos pesados, adultos jovens e castrados. As placas de crescimento nesses gatos parecem permanecer abertas por mais tempo do que o esperado, além de serem mais amplas e histologicamente possuírem uma aparência desorganizada na qual os condrócitos estão presentes preferencialmente em grupos de colunas e estão separados por quantidades variáveis de matriz. Acredita-se que essa lesão displásica possa estar presente em todas as placas de crescimento dos animais afetados, mas que as fraturas ocorrem apenas em locais (p. ex., cabeça femoral) em que haja forças de cisalhamento durante a carga. A osteocondrose é raramente relatada em gatos, sendo as alterações histológicas nas placas de crescimento afetadas e contralaterais mais características de displasia da fise (processo difuso) do que da osteocondrose (processo focal a multifocal) nesta espécie.

Diversos tipos de condições subjacentes podem resultar em fechamento parcial da fise, causando uma deformidade angular do membro afetado. Esta condição é mais comum em equinos, onde ocorre usualmente de forma secundária às lesões da osteocondrose da fise. As outras causas incluem trauma e inflamação da placa de crescimento e/ou trabécula primária.

Placa de crescimento: Macroscopicamente, há uma fissura/fratura horizontal através da fise, com separação completa ou parcial entre a epífise e a metáfise. Em gatos, a cartilagem da fise restante se apresenta displásica, conforme descrito anteriormente (disposição desorganizada dos condrócitos com separação por quantidades variáveis de matriz). Em suínos e cães, a cartilagem da fise restante contém áreas de ossificação endocondral tardia. A cronicidade dessas lesões (com alterações secundárias em acompanhamento) complica sua interpretação.

Osso trabecular: A resposta para o osso trabecular na epifisiólise é característica de reação ao trauma e à fratura, incluindo mielofibrose, proliferação de osso reticulado reativo e hemorragia variável.

Osso cortical: Não há alterações primárias no osso cortical nessa condição, e qualquer lesão que se desenvolver poderá ser secundária ao uso mecânico alterado.

Mielopatia Vertebral Cervical

A mielopatia estenótica vertebral cervical (CVSM) consiste em uma doença neurológica de equinos e cães (usualmente raças gigantes) que ocorre de forma secundária à compressão estática ou dinâmica da medula espinal por vértebras cervicais anormais. A compressão pode ser constante, como resultado de uma estenose anatômica do canal, denominada *estenose estática vertebral cervical* (CVS), ou pode ocorrer apenas durante a movimentação (normalmente flexão), sendo então denominada *instabilidade vertebral cervical* (CVI). A CVS envolve as vértebras cervicais

caudais menos móveis, principalmente C5-C6 e C6-C7, e afeta comumente equinos mais idosos (normalmente de um a quatro anos de idade). Em contraste, as lesões da medula espinal na CVI estão centradas nas vértebras cervicais craniais mais móveis, primariamente C3-C4 e C4-C5 em equinos mais jovens (de seis a 15 meses de idade). Em ambas as síndromes, a localização clínica da lesão por meio de exame neurológico, mielografia ou tomografia computadorizada é muito útil para o patologista. Nos equinos de raças puras e criação-padrão e nos caninos, a compressão estática deve-se em geral a um adelgaçamento macroscopicamente visível do canal espinal, da porção caudal para a cranial, que provavelmente ocorre em um único corpo vertebral (Fig. 16-48). Em cavalos adultos da raça Quarto de Milha, hiperplasia localizada e metaplasia fibrocartilaginosa do ligamento amarelo (o ligamento entre as lâminas dorsais), provavelmente secundárias a irritação e/ou trauma mecânicos crônicos, podem se projetar para o interior do canal espinal e causar compressão estática da medula espinal e sinais clínicos similares.

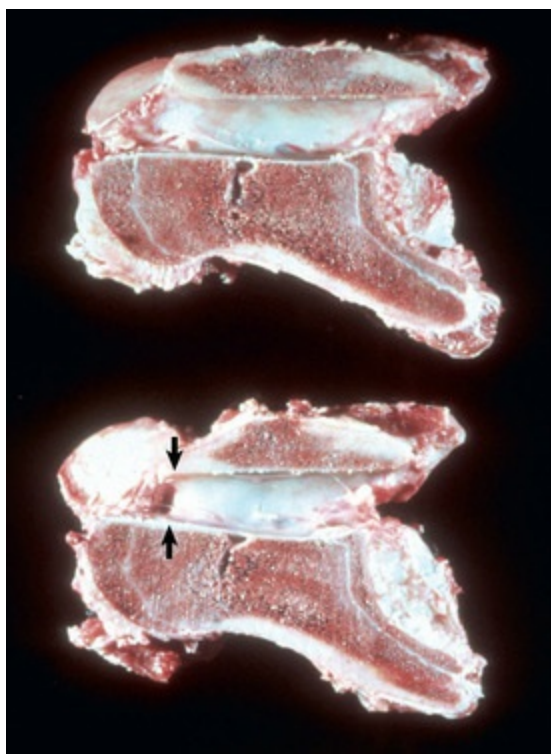



Fig. 16-48 Estenose estática, osso, vértebra cervical, secção sagital, equino, cavalo.

Estenose estática (estreitamento) do canal vertebral por má formação da vértebra *(vértebra inferior, setas)*. A vértebra superior está normal.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

As lesões associadas à compressão dinâmica da medula são mais variáveis e menos definitivas, porque lesões idênticas frequentemente ocorrem em animais assintomáticos. Nos equinos, as lesões mais comuns estão relacionadas à osteocondrose (discussão prévia) das facetas cervicais. A osteocondrose pode causar

desenvolvimento anormal e assimétrico das facetas ou epífises craniais anormalmente grandes nos corpos vertebrais. Com tal lesão, o aspecto dorsal do corpo vertebral pode comprimir o aspecto ventral da medula, causando isquemia transitória. Tal compressão pode inicialmente causar somente deficiências funcionais, sem lesões na medula espinal, mas pode também progredir para notável degeneração Walleriana. Os equinos com sinais clínicos de mielopatia vertebral cervical dinâmica têm a mesma frequência de osteocondrose nas vértebras cervicais que os animais clinicamente normais, mas a gravidade das lesões é maior na maioria dos casos. Além disso, a frequência e a gravidade das lesões de osteocondrose no esqueleto apendicular são maiores em equinos com sinais clínicos, dando suporte à hipótese de que a osteocondrose pode ser uma importante causa subjacente relacionada à condição. O diâmetro do canal vertebral é maior em cavalos nos quais existe compressão dinâmica da medula, sugerindo que esta alteração contribui para o desenvolvimento de sinais clínicos.

Doenças ósseas metabólicas

As doenças ósseas metabólicas são doenças sistêmicas do esqueleto, sendo geralmente de origem nutricional, endócrina ou tóxica (Tabela 16-1 e consulte a Tabela Web 16-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult), podendo ocorrer em animais em crescimento e adultos. As doenças ósseas metabólicas são frequentemente denominadas *osteodistrofias,* termo geral que se refere à formação óssea defeituosa. As osteodistrofias metabólicas clássicas são: osteoporose, osteodistrofia fibrosa, raquitismo e osteomalácia. Os termos implicam alterações patológicas específicas, mas não necessariamente uma causa específica. A osteoporose, por exemplo, pode ser causada por deficiência de cálcio, terapia glicocorticoide ou inatividade física. Além disso, diferentes osteodistrofias podem coexistir no mesmo esqueleto. O esqueleto de um animal com uma grave deficiência de cálcio, acompanhada por excessivo aporte dietético de fósforo, por exemplo, pode apresentar características tanto de osteoporose quanto de osteodistrofia fibrosa. Na prática, a maioria das deficiências nutricionais em animais domésticos não envolve um único elemento. Com mais frequência são múltiplas, relativamente brandas, não produzindo as lesões "clássicas" que ocorrem sob condições experimentais.

Tabela 16-1 Doença Óssea Metabólica

Doença	Características	Causas
Osteoporose	Massa óssea reduzida: ossos porosos, finos e frágeis	Má nutrição calórico-proteica, imobilização, deficiência de cálcio na dieta, excesso de glicocorticoides, deficiência de estrogênio ou androgênio e idade avançada
Osteomalácia (animais adultos)	Mineralização óssea diminuída (acúmulo de osteoide); ossos moles	Deficiência de vitamina D, deficiência de fósforo
Raquitismo (animais em crescimento)	Mineralização óssea diminuída (acúmulo de osteoide); ossos moles; zona hipertrófica espessada da placa de crescimento (falha da calcificação endocondral)	Deficiência de vitamina D, deficiência de fósforo
Osteodistrofia fibrosa	Massa óssea diminuída e flexibilidade do osso aumentada devido à reabsorção e substituição por tecido fibro-ósseo.	Hiperparatireoidismo 1. Primário: adenoma funcional de célula principal da glândula paratireoide 2. Paraneoplásico: proteína da paratireoide hormônio-relacionada secretada por neoplasias, tais como os adenocarcinomas das glândulas apócrinas do saco anal 3. Nutricional secundário: dietas deficientes em cálcio e ricas em fósforo 4. Renal secundário: falência dos rins em secretar o fósforo e síntese reduzida de 1,25-di-hidroxi vitamina D.

Osteoporose

Clinicamente, a osteoporose consiste em uma doença caracterizada por fraturas ósseas secundárias à redução na densidade ou massa óssea (Fig. 16-49). Embora o osso apresente-se em quantidade reduzida, o processo de mineralização é normal. O termo osteopenia é adequado quando há uma redução na massa óssea na ausência de doença clínica (fraturas); contudo, assim que ocorrem fraturas, a doença é denominada *osteoporose*. Na osteoporose senil dos seres humanos, além da densidade óssea diminuída, a taxa de renovação está reduzida, permitindo o acúmulo de

microfissuras (pequenas fissuras ósseas visíveis apenas microscopicamente). As microfissuras sobrepostas à massa óssea reduzida tornam os ossos mais sensíveis. Nos animais em crescimento, a osteoporose é potencialmente reversível. Em adultos, contudo, a perda do osso trabecular é geralmente considerada permanente. Apesar de a osteoporose afetar tanto o osso cortical como o trabecular, a perda de osso trabecular ocorre mais cedo, devido à sua maior área de superfície. Apesar de a espessura e a densidade do osso cortical geralmente determinarem a resistência óssea, o osso trabecular contribui significativamente para a resistência óssea em alguns locais, incluindo o pescoço femoral, corpos vertebrais e rádio distal, explicando em parte por que as fraturas da osteoporose em humanos ocorrem com mais frequência nesses locais. Algumas das causas de osteopenia incluem deficiência de cálcio, inanição, inatividade física, hipogonadismo e administração crônica de glicocorticoides. A deficiência de cálcio pode resultar em hipocalcemia, que é compensada pelo aumento na produção de PTH e aumento na reabsorção óssea. A inanição e a desnutrição podem resultar em atraso no crescimento e osteoporose, principalmente por causa da reduzida formação óssea secundária a deficiências de proteínas e minerais. A atividade física reduzida (osteoporose por desuso ou imobilização) causa reabsorção óssea aumentada e formação óssea diminuída. A perda de osso por desuso pode ser mediada por alterações em atividade piezoelétrica, potenciais de fluxo e receptores de estiramento os quais conseguem detectar a redução no uso mecânico do esqueleto. A perda de massa óssea associada à paralisia ou à imobilização por longo tempo não é necessariamente progressiva; nestas situações, o esqueleto se estabiliza em um novo nível de atividade (reduzido). A osteoporose pós-menopausa é uma doença importante e comum em mulheres; em geral, resulta em deformidade ou colapso das vértebras e fraturas patológicas dos colos femorais e rádio distal (pulso). Concentrações decrescentes de estrógeno, inatividade física, tônus muscular reduzido e aporte inadequado de cálcio são fatores que podem ser responsáveis por causar osteopenia que pode progredir para osteoporose; contudo, em mulheres em pós-menopausa, a deficiência de estrogênio é mais importante. O estrógeno geralmente potencializa a formação óssea e inibe a

reabsorção óssea, provavelmente por alterar a produção de citocinas por osteoblastos e monócitos. Os estrógenos promovem a secreção de TGF-β (uma citocina anabólica) e a diminuição na produção de IL-1, IL-6 e TNF-α (citocinas que promovem a osteoclase). A perda de estrógeno após a menopausa terá o efeito oposto. Por exemplo, camundongos *knockout* para interleucina 6 (IL-6) não adquirem osteopenia pós-ovário-histerectomia, confirmando o papel crítico das citocinas no processo. Interessantemente, cadelas submetidas a ovário-histerectomia apresentam apenas uma osteopenia temporária não associada ao desenvolvimento de osteoporose clínica. Dessa forma, os cães não são particularmente úteis como modelos dessa doença. A osteopenia associada à redução no estrógeno, decorrente de atrofia ovariana ou ovariectomia, parece ser maior nos animais com ciclos de cio que se estendem por todo o ano (p. ex., ratos, suínos e primatas), em relação àqueles com ciclos sazonais.

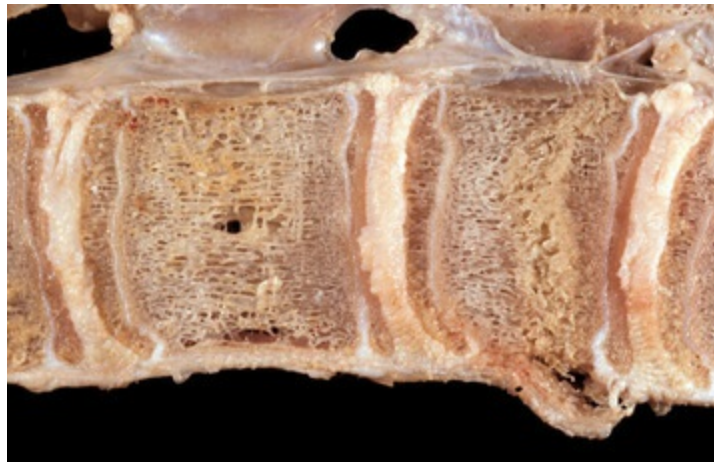



Fig. 16-49 Osteoporose, osso, vértebra cervical, secção sagital, cavalo.

Note os córtex marcadamente delgados, particularmente os dorsais. A espessura das trabéculas também está reduzida, porém tal fato é de difícil avaliação macroscópica. A vértebra à direita apresenta uma fratura por compressão, causando encurtamento do comprimento do corpo entre as placas de crescimento e fratura do córtex ventral. A medula foi extraída da amostra por lavagem, com o propósito de ilustrar as alterações ósseas.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Placa de crescimento: Na osteoporose não se esperam lesões na placa de crescimento, a menos que a doença esteja relacionada à disfunção pituitária ou à desnutrição calórico-proteica, nas quais a placa apresentar-se-ia delgada.

Osso trabecular: As trabéculas se tornam mais finas, reduzidas em número, desenvolvendo perfurações (perda de continuidade) nas placas.

Com o tempo, a estrutura normal do osso trabecular (placas anastomóticas) é substituída por osso de suporte ou semelhante a bastão. A perda dessas anastomoses resulta em capacidade trabecular reduzida para suportar o estresse. Nos ossos mais longos dos adultos, as trabéculas se estendem da epífise à junção metáfise-diáfise. O grau de falha das trabéculas em alcançar tal distância é uma indicação da severidade da osteopenia (Fig. 16-50, *A*).

Fig. 16-50 Osteopenia, osso, metatarso, ovino.

A, Há marcante redução no número e comprimento das trabéculas metafisárias. **B,** O córtex cranial *(direita)* está notadamente poroso e o córtex caudal *(esquerda)* está delgado. A medula foi extraída por lavagem da amostra.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Osso cortical: O osso cortical se torna delgado por causa da reabsorção osteoclástica na superfície endosteal, com aumento correspondente da cavidade medular. A porosidade do córtex também aumenta devido à reabsorção osteoclástica aumentada nos espaços vasculares corticais e no sistema harvesiano e/ou atividade diminuída dos osteoblastos, podendo se assemelhar ao osso trabecular (Fig. 16-50, *B)*. Em casos severos, a perda de osso cortical resulta em suscetibilidade aumentada a

fraturas.

Raquitismo e Osteomalácia

A insuficiência de mineralização com subsequentes deformidades ósseas e fraturas é denominada de raquitismo no esqueleto em crescimento e osteomalácia (osso mole) no adulto. O raquitismo consiste em uma doença óssea e da cartilagem epifisária (crescimento) de animais imaturos, enquanto a osteomalácia é uma doença na qual as lesões permanecem confinadas aos ossos, ocorrendo apenas em adultos. Os animais acometidos têm dor óssea, fraturas patológicas e deformidades como cifose e escoliose.

As causas mais comuns de raquitismo e osteomalácia são a deficiência de vitamina D ou fósforo. Contudo, ambas podem ocorrer na doença renal crônica e na fluorose crônica. A deficiência de fósforo dietético não é comum, mas pode ocorrer nos herbívoros que se alimentam de pastagens deficientes em fósforo. Os animais com deficiência de fósforo em geral têm aporte reduzido de alimento, são subdesenvolvidos e têm desempenho reprodutivo prejudicado. A deficiência em vitamina D é rara devido à adição usual desta vitamina nas rações comerciais. Além disso, os animais expostos à luz solar adequada e portadores de rins normais estão aptos para sintetizar vitamina D. Apesar da deficiência de cálcio não ser usualmente considerada uma causa de raquitismo em animais, estudos em humanos fornecem evidência de que em alguns casos o raquitismo pode ser atribuível à dieta extremamente deficiente em ingestão de cálcio na presença de ingestão adequada de vitamina D, particularmente em recém-nascidos e crianças jovens (*versus* adolescentes). Além disso, sabe-se que a dieta deficiente em cálcio exacerba o desenvolvimento do raquitismo por deficiência de vitamina D em crianças. Os mecanismos deste fenômeno não são conhecidos; contudo, foi demonstrado que camundongos *knockout* sem receptores de vitamina D desenvolvem raquitismo que pode ser corrigido através de uma dieta alimentar rica em cálcio.

Placa de crescimento: As placas de crescimento no raquitismo são largas, porém espessadas irregularmente devido à falha da mineralização da matriz de cartilagem e

da ossificação endocondral (Fig. 16-51). As junções costocondrais podem estar proeminentes e com espessamentos nodulares que historicamente têm sido denominados de "*rosário raquítico*" graças à sua semelhança com o cordão de contas usado em preces (terço). O espessamento é aparente macroscopicamente como uma cartilagem epifisária retida. Microscopicamente, as colunas de condrócitos na placa estão ligeiramente desorganizadas, e em mamíferos existe um aumento visível no número de condrócitos na zona de hipertrofia quando comparada à normal. Suspeita-se que a desorganização dos condrócitos no raquitismo pela deficiência de vitamina D se deve a um efeito primário da ausência dos metabólitos da vitamina D (especialmente 24,25-di-hidroxi vitamina D) ou se é uma consequência mecânica de falha na ossificação endocondral. A absorção inadequada de cálcio no raquitismo não permite que a placa de crescimento mineralize. Nos mamíferos, quando a mineralização da matriz cartilaginosa não ocorre, os vasos sanguíneos, com os condroclastos acompanhantes, não invadem a fise e o processo de ossificação endocondral não prossegue.

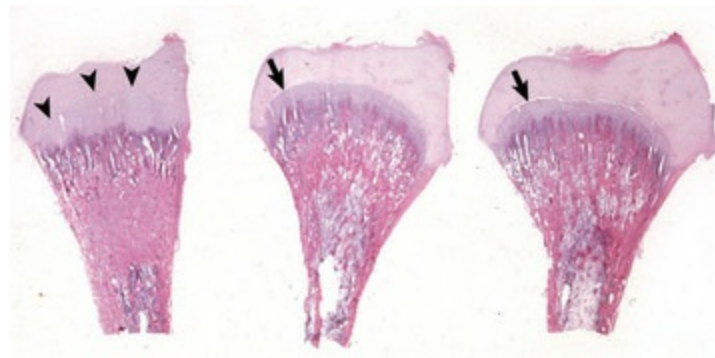



Fig. 16-51 Deficiência de vitamina D (experimental), osso, tíbia, galinha.

Amostras à esquerda — tíbia raquítica; amostras ao centro e à direita — galinha normal e alimentada com dieta deficiente em vitamina D suplementada com calcitriol. As duas últimas amostras parecem normais e são indistinguíveis entre si. A placa de crescimento na ave raquítica está espessada. As pontas de setas indicam a junção entre a placa de crescimento e a cartilagem epifisária. A metáfise não sofreu modelagem ("reduzida"). Nesses ossos de aparência normal, note o estreitamento da metáfise (zona "reduzida") e a maior espessura da placa de crescimento. Nas aves normais, a fenda *(setas)* separando a placa de crescimento da cartilagem epifisária é um artefato. Não há centro de ossificação presente na epífise; o centro de ossificação é normal em frangos jovens. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. L. Nagode.)

Osso trabecular: Macroscópica e radiograficamente, a metáfise está afunilada no

raquitismo por insuficiência de remoção de osso e cartilagem nas zonas reduzidas (Fig. 16-51). Matrizes pobremente mineralizadas não podem ser reabsorvidas, porque os osteoclastos não conseguem se ligar a uma matriz não mineralizada (discussão anterior). Microscopicamente, as superfícies do osso trabecular no raquitismo e na osteomalácia contêm quantidades excessivas de osteoide (matriz não mineralizada) (Fig. 16-52). A modelação e a remodelação óssea se apresentam prejudicadas devido aos osteoclastos não estarem aptos a aderir ou a reabsorver o osteoide. A hipocalcemia pode se desenvolver concomitantemente à deficiência de vitamina D e lesões de hiperparatireoidismo secundário (osteodistrofia fibrosa [discussão adiante sobre o tema]).

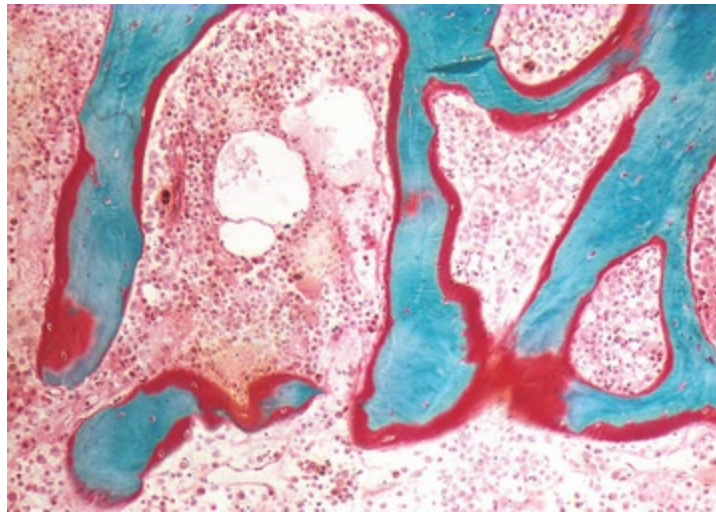



Fig. 16-52 Osteomalácia, osso, secção cruzada, metáfise, trabéculas, humano.

O paciente apresentava osteomalácia secundária à má absorção de vitaminas lipossolúveis (incluindo a vitamina D) associada à gastrectomia. A secção não foi desmineralizada e foi corada para mostrar a diferença entre o osteoide *(vermelho)* e o osso completamente mineralizado *(azul-esverdeado)*. Em condições normais menos de 10% das superfícies trabeculares devem ser cobertas pela bainha de osteoide; contudo, neste caso, todas as superfícies estão cobertas por osteoide. Coloração pelo tricrômio de Goldner.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Osso cortical: Macroscopicamente, o osso cortical pode ter aparência normal ou pode estar deformado pela sustentação do peso (osso mole). Nos casos graves, os ossos são tão moles que podem ser cortados com uma faca. Microscopicamente, as superfícies endocortical e trabecular do córtex podem ter numerosas fendas largas de osteoide não mineralizado. O osso osteomalácico é suscetível ao acúmulo de

microfissuras em virtude de modelagem e remodelagem prejudicadas e da falha de ligação dos osteoclastos à superfície osteoide.

Osteodistrofia Fibrosa

A osteodistrofia fibrosa é o nome dado às lesões do esqueleto resultantes de hiperparatireoidismo primário, secundário e pseudo-hiperparatireoidismo. Tais desordens são caracterizadas por aumento difuso na reabsorção osteoclástica e substituição por tecido fibro-ósseo primitivo que resulta em uma estrutura óssea fragilizada. As sequelas incluem claudicação, fraturas patológicas e deformidades. Como descrito previamente, os osteoblastos — mas não os osteoclastos — têm receptores para o paratormônio (PTH) e respondem aumentando a regulação da produção do fator de diferenciação do osteoclasto (RANKL) e da diminuição de secreção de osteoprotegerina (OPG). As células estromais da medula óssea também possuem receptores para o paratormônio (PTH); quando o hormônio é constantemente expresso em níveis mais altos essas células se diferenciam em fibroblastos. Paradoxalmente, as dosagens intermitentes de PTH possuem efeito oposto nos ossos, sendo utilizadas clinicamente em humanos para o tratamento da osteoporose.

Nos animais domésticos, o hiperparatireoidismo primário, que inclui adenomas funcionais da paratireoide, carcinomas da paratireoide ou hiperplasias bilaterais idiopáticas da paratireoide, é raro. O hiperparatireoidismo secundário é mais comum e pode ser de origem nutricional ou renal. O hiperparatireoidismo nutricional é causado por fatores dietéticos que levam à diminuição na concentração de cálcio ionizado sérico e aumento na produção de PTH pelas glândulas paratireoides. O hiperparatireoidismo nutricional é mais comum em animais jovens e em crescimento que são alimentados com rações deficientes em cálcio e com excesso relativo de fósforo. As rações compostas por grãos de cereais não suplementadas, dietas à base exclusivamente de carne e rações à base de farelos fornecidas a suínos, cães e gatos e equinos, respectivamente, são exemplos de dietas com baixo teor de cálcio e alto teor de fósforo que podem causar hiperparatireoidismo nutricional secundário e

osteodistrofia fibrosa. As concentrações aumentadas de fósforo dietético são importantes na evolução da osteodistrofia fibrosa, talvez por interferir na absorção intestinal de cálcio. O pseudoparatireoidismo também é conhecido como hipercalcemia umeral maligna, sendo discutido no Capítulo 12.

Placa de crescimento: Não são esperadas lesões na placa de crescimento ou AEC.

Osso trabecular: As trabéculas são substituídas por espículas irregulares de osso reticulado, separadas por quantidades variáveis de tecido conjuntivo fibroso acompanhado por numerosos osteoclastos. Apesar de acima do nível basal, a proliferação osteoblástica é ineficaz uma vez que a produção de osteoide é menor. A proliferação de tecido fibroso no espaço medular é, em geral, acentuada, mas nos estágios iniciais pode consistir em somente duas a três camadas de células entre as células ósseas de revestimento e o espaço medular (Fig. 16-53). Nos casos graves, a cavidade medular está preenchida por tecido fibroso.

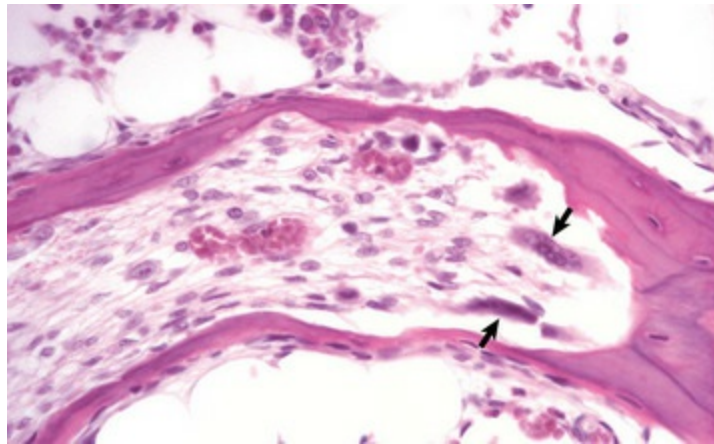



Fig. 16-53 Reabsorção por tunelamento (dentro de uma trabécula), osteodistrofia fibrosa, osso, secção longitudinal, cão.

Os osteoclastos *(setas)* reabsorveram a porção central da trabécula e o espaço está sendo substituído por tecido fibroso. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Osso cortical: A extensa reabsorção óssea e a substituição por tecido fibroso tornam o osso flexível (Fig. 16-54). Os casos graves são caracterizados por ossos curvados em ângulo reto e ausência de fraturas detectáveis clinicamente e no exame *post mortem*. Apesar de a reabsorção osteoclástica se iniciar na superfície endocortical, quaisquer espaços vasculares da parede do osso podem ser suscetíveis à

reabsorção osteoclástica aumentada e substituição por tecido fibroso. Em casos avançados, o córtex pode ser substituído em sua totalidade por osso reticulado reativo e tecido fibroso. Algumas vezes, a proliferação do tecido fibroso é exuberante e associada a um aumento na dimensão externa do osso (Fig. 16-55). Esse processo é mais comum no maxilar e na mandíbula e pode refletir uma resposta do osso fragilizado ao intenso estresse mecânico da mastigação.

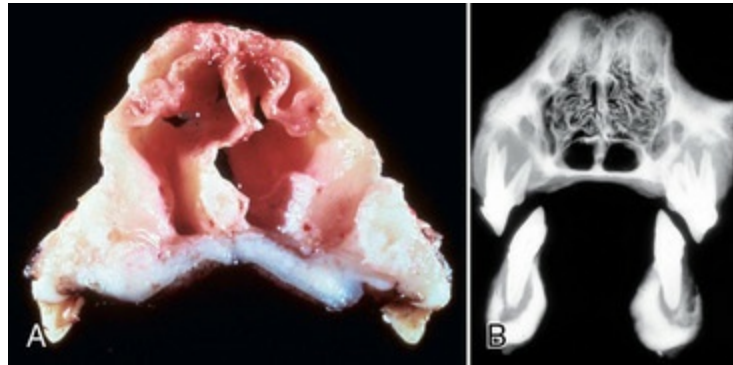



Fig. 16-54 Osteodistrofia fibrosa, osso, maxilar e mandíbula, secção transversal, cães.

A, A natureza flexível do osso pode ser evidenciada pela aparência colapsada e dobrada (não fraturada) do septo nasal e maxilar. **B,** Radiografia. Há marcante perda na densidade óssea ao redor dos dentes no maxilar e na mandíbula.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

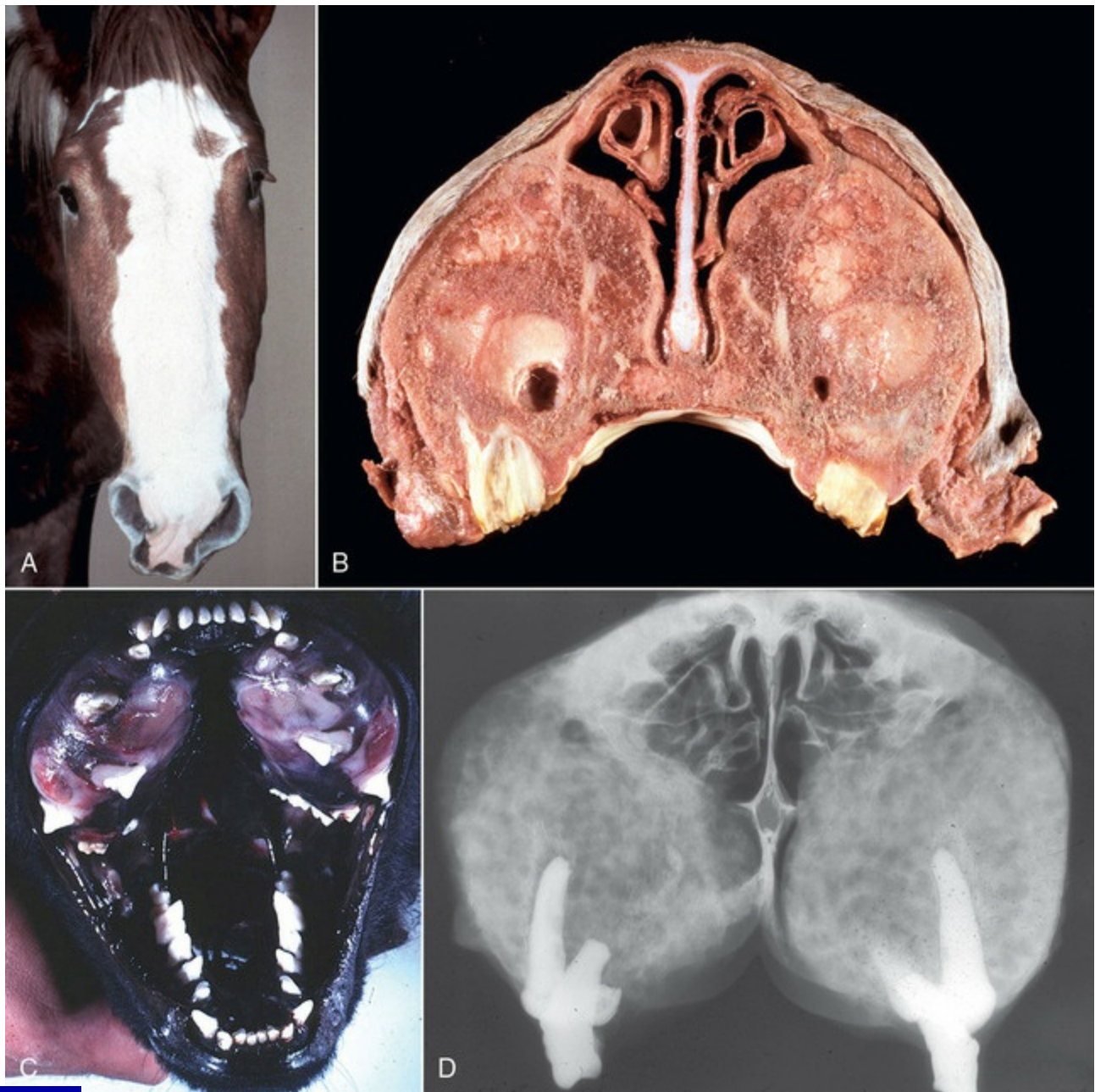



Fig. 16-55 Osteodistrofia fibrosa, osso, maxilar e mandibular.

A, Osteodistrofia fibrosa nutricional, equino. Note a tumefação da crista facial. **B,** Maxilar e secção transversal, equino. O tecido fibro-ósseo em proliferação e pouco organizado distorceu os maxilares e estendeu seus contornos lateralmente, além de comprimir a cavidade nasal medialmente. Note a ausência de osso normal. **C,** Osteodistrofia fibrosa renal, cão. O osso reticulado pouco mineralizado exuberante e o tecido fibroso fizeram com que os ossos do maxilar se expandissem e alterassem o posicionamento dos dentes. Alterações similares acometem a mandíbula alterando o posicionamento dos dentes. **D,** Radiografia, osteodistrofia fibrosa renal, cão. Observe a densidade óssea reduzida (radiodensidade) do osso reticulado proliferativo e do tecido fibroso que substituíram os ossos maxilares preexistentes, bem como a ausência de osso com radiodensidade normal. Secção de placa transversa *post mortem*.

*(**A** e **D** Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University. **B** Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** Cortesia de Department of Veterinary Biosciences, The Ohio State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Osteodistrofia Renal

Osteodistrofia renal é um termo genérico que se refere às lesões do esqueleto que se desenvolvem secundariamente à doença renal grave crônica. Em medicina humana, pode-se incluir a osteomalácia e a osteodistrofia fibrosa, separadamente ou em combinação. Embora a osteodistrofia fibrosa constitua-se na consequência mais comum de doença renal crônica em cães, eventualmente a mesma pode ser complicada por osteomalácia. Os sinais clínicos da doença incluem dor óssea (claudicação), perda dos dentes e deformidade do maxilar e da mandíbula em consequência da reabsorção osteoclástica do osso e da substituição por tecido fibro-ósseo. A osteodistrofia renal apresenta patogênese complexa e variável, dependendo da extensão e da natureza da doença renal e da disponibilidade de vitamina D dietética. A perda da função glomerular, a incapacidade de excretar fosfato, a produção renal inadequada de 1,25-di-hidroxi vitamina D (calcitriol) e a acidose apresentam papel-chave no seu desenvolvimento. À medida que a taxa de filtração glomerular declina na doença renal crônica, ocorre o desenvolvimento de hiperfosfatemia, estimulando a síntese e secreção de PTH. A hiperfosfatemia também suprime a hidroxilação renal da 25-hidroxi vitamina D inativa em 1,25-di-hidroxi vitamina D (calcitriol). A hipocalcemia advém primariamente da diminuição da absorção intestinal de cálcio devido aos baixos níveis de calcitriol sérico. Os baixos níveis de calcitriol sérico, a hipocalcemia e a hiperfosfatemia promovem a síntese e secreção de PTH de uma forma independente. Caso os níveis de PTH sérico permaneçam elevados, ocorre o desenvolvimento de osteodistrofia. A osteomalácia desenvolve-se secundariamente à produção reduzida de 1,25-di-hidroxi vitamina D pelos rins acometidos, associada à mineralização prejudicada devido à acidose urêmica.

Inflamação óssea

Inflamação Óssea de Origem Infecciosa

A inflamação óssea é denominada *osteíte*. *A periosteíte* ocorre nos casos em que o

periósteo está envolvido, e a *osteomielite* é o termo apropriado caso a cavidade medular esteja acometida (Tabela 16-2). Estas condições ocorrem geralmente em conjunto, podendo apresentar risco à vida, exigindo diagnóstico precoce e tratamento vigoroso. Frequentemente envolvem a necrose e remoção simultânea do osso e a produção compensatória de osso novo, ocorrendo ao longo de um período prolongado. As inflamações ósseas de origem infecciosa em animais são usualmente causadas por bactérias. A osteomielite bacteriana hematógena é incomum nos caninos e felinos, mas é comum em potros recém-nascidos e animais utilizados na produção de alimento e fibras. Uma grande variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas é responsável pela osteomielite hematógena em bezerros e potros. *Arcanobacterium pyogenes* e outras bactérias piogênicas (p. ex., *Streptococcus* spp. *Staphylococcus* spp.) e *Salmonella* spp., *Escherichia coli,* e outros coliformes estão entre as bactérias mais comuns causadoras de osteomielite hematógena. O *Staphylococcus intermedius* é a causa mais comum de osteomielite hematógena no cão.

Tabela 16-2 Lesões da Doença Articular Inflamatória

	Fluido Sinovial	Membrana Sinovial	Cartilagem Articular
TEMPO/EXSUDATO			
Supurativo agudo	Viscosidade reduzida Neutrófilos	Hiperemia Edema	Sem lesões
Supurativo subagudo	Viscosidade reduzida Neutrófilos	Hiperplasia Inflamação linfoplasmácitica	Normalmente sem lesões
Supurativo crônico	Viscosidade reduzida Neutrófilos	Hiperplasia Inflamação linfoplasmácitica Fibrose	Erosão Ulceração
Fibrinoso agudo	Viscosidade reduzida Fibrina	Hiperemia Edema	Sem lesões
Fibrinoso subagudo	Viscosidade reduzida Fibrina	Hiperplasia Inflamação linfoplasmácitica	Normalmente sem lesões
Fibrinoso crônico	Viscosidade reduzida Fibrina	Hiperplasia Inflamação linfoplasmácitica Fibrina *Pannus*	Erosão Ulceração *Pannus*

Fungos, vírus e protozoários também podem causar lesões ósseas. Agentes micóticos, como o *Coccidioides immitis* e *Blastomyces dermatitidis,* são frequentemente propagados pelo sangue para o osso e produzem osteomielite granulomatosa ou piogranulomatosa, com lise óssea e formação de osso novo irregular. Os vírus da

cólera dos suínos e da hepatite infecciosa canina podem causar lesão endotelial, resultando em hemorragia e necrose da metáfise e inflamação aguda. O vírus da cinomose lesiona os osteoclastos, interrompendo a modelação da metáfise e produzindo uma treliça de retardo do crescimento (anteriormente descrita); uma variedade do vírus da leucemia felina (FeLV) foi associada à mieloesclerose (densidade aumentada do osso medular) em gatos; contudo, esses dois últimos vírus não causam inflamação óssea.

Placa de crescimento: A cartilagem da epífise (Fig. 16-56) (cartilagem da epífise que ainda vai passar por ossificação endocondral) e a cartilagem da fise podem ser desgastadas por inflamação do osso adjacente ou pela embolização bacteriana direta nos vasos em alça cega nos sítios de ossificação endocondral (seção sobre portas de entrada nos ossos). A cartilagem de crescimento pode se apresentar espessada secundariamente à osteomielite, em consequência da interrupção da ossificação endocondral pelo processo inflamatório e da insuficiência para substituir a cartilagem por osso (Fig. 16-35). Em animais em crescimento, a cartilagem articular pode sofrer lise por extensão da osteomielite do AEC subjacente, uma lesão que pode ser confundida com artrite primária (Fig. 16-36).

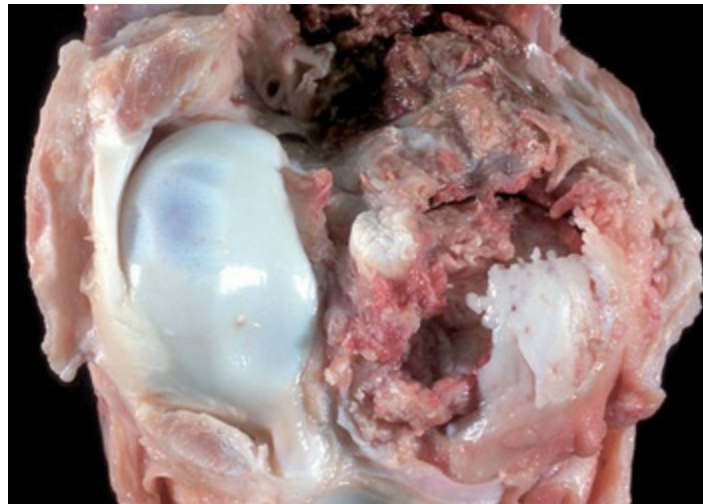



Fig. 16-56 Epifisite por êmbolos (supurativa), osso, fêmur, extremidade distal, potro.
Os êmbolos bacterianos no complexo articular epifisário produziram inflamação supurativa que destruiu o osso subcondral e a cartilagem articular sobrejacente do côndilo *(direita)*.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Osso trabecular: A composição dos exsudatos na osteomielite metafisária é

determinada pelo agente infeccioso, sendo tipicamente purulenta nas infecções bacterianas nos animais domésticos. O exsudato na cavidade medular aumenta a pressão intramedular e pode causar compressão dos vasos, resultando em trombose e infarto do tecido adiposo intramedular, medula hematopoética e osso. Nas áreas de inflamação, a reabsorção óssea é mediada principalmente por osteoclastos estimulados por prostaglandinas e citocinas liberadas pelo tecido local e pelas células inflamatórias. O fluxo sanguíneo reduzido através dos grandes vasos também promove reabsorção óssea osteoclástica, possivelmente por alterar as cargas eletrostáticas no osso. As enzimas proteolíticas liberadas pelas células inflamatórias e a ativação das metaloproteinases da matriz pelo ambiente ácido da inflamação também ajudam a reabsorver a matriz. A falta de drenagem e a persistência do agente ofensivo nas áreas de osso necrótico são responsáveis pela cronicidade do processo, que pode continuar por anos. A inflamação na cavidade medular pode também penetrar o osso cortical e insidiosamente lesar o periósteo, que poderá futuramente interromper o suprimento sanguíneo para o osso no forame nutrício e canal nutrício.

Osso cortical: As lesões envolvendo o osso cortical que ocorrem como osteomielite infecciosa podem variar com a via de entrada do organismo e a natureza dos exsudatos (Fig. 16-57). A lise óssea é esperada na inflamação supurativa, sendo subperiosteal para as bactérias induzidas traumaticamente pela via do periósteo e endosteal nos casos de osteomielite embólica. A lise no córtex começa nos canais vasculares existentes e pode ocorrer com uma ou outra via de entrada. A periostite pode se desenvolver por inoculação direta a partir do trauma (p. ex., feridas penetrantes) ou por disseminação centrípeta a partir da cavidade medular e através do córtex. A periostite bacteriana crônica caracteriza-se por múltiplas bolsas coalescentes de exsudatos disseminadas e formação de osso novo periosteal irregular e lise cortical (Fig. 16-58). Sequelas adicionais de osteomielite incluem extensão de inflamação ao osso adjacente, disseminação hematógena para outros ossos e tecidos moles, fraturas patológicas e desenvolvimento de tratos sinuosos que penetram o osso cortical e drenam para o exterior. Ocasionalmente, fragmentos de osso necrótico

ficam isolados de seu suprimento sanguíneo e circundados por uma coleção de exsudatos (sequestro ósseo). Os sequestros podem se formar quando os fragmentos ósseos são contaminados no sítio de uma fratura composta, quando os fragmentos no sítio da fratura tornam-se infectados por via hematógena ou quando os fragmentos do osso necrótico ficam isolados e, portanto, avasculares, na osteomielite (Fig. 16-59). Esses sequestros e exsudatos associados podem ser circundados por um denso colar de osso reativo, que é denominado invólucro. A matriz extracelular não consiste em tecido vivo; ou seja, não pode ser reabsorvida na área na qual as células (ósseas ou medula) estão necróticas. Por esta razão sequestros relativamente grandes podem persistir por longos períodos e interferir na reparação. Macroscopicamente, os ossos frequentemente tornam-se pálidos como o giz e perdem a aparência brilhante do osso normal.

Fig. 16-57 Osteomielite crônica (supurativa), osso, mandíbula, secção transversal, ovino.
A osteomielite supurativa crônica causou um trato fistuloso que penetra através da espessura completa dorsoventral da mandíbula. Essa lesão provavelmente se iniciou como uma infecção bacteriana periodontal.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Fig. 16-58 Osteomielite e sinusite piogranulomatosas crônicas, actinomicose *(Actinomyces bovis),* seio maxilar, bovino.

A, Secção transversal dos maxilares. Os nódulos aparentes dentro das massas nos seios e maxila representam coleções de inflamação piogranulomatosa que são circundadas por tecido fibroso e osso reticulado. **B,** Amostra macerada e branqueada da mandíbula. Note as espículas de osso reticulado se irradiando da mandíbula. Dentro dos espaços formados por esse osso reativo havia nódulos de inflamação piogranulomatosa e colônias de *Actinomyces bovis*.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

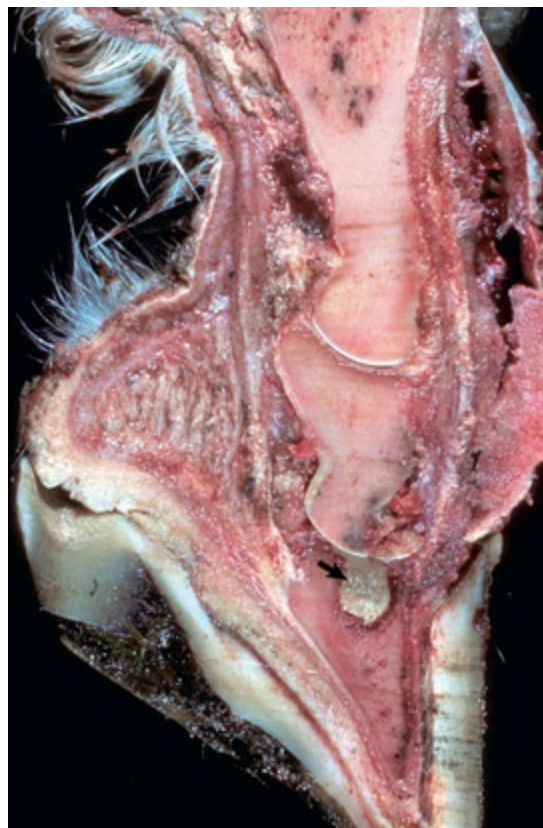



Fig. 16-59 Periostite e osteomielite supurativas, falanges, equino.

O trauma no aspecto dorsal do casco inoculou bactérias no tecido subcutâneo causando celulite e periostite supurativas e, subsequentemente, osteólise cortical do aspecto dorsal da primeira falange distal e toda a superfície dorsal da segunda falange. A partir do foco primário a infecção disseminou-

se para a articulação interfalângica distal e então para a terceira falange, na qual causou osteomielite supurativa, perda da cartilagem articular e formação de um sequestro na porção proximal da terceira falange *(seta)*. O tecido viável imediatamente adjacente ao sequestro não difere do mais distante, implicando que, neste caso, um invólucro (osso reativo rodeando o exsudato ao redor do sequestro) não foi formado.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Inflamação Óssea Não Infecciosa

Osteopatia da Metáfise

A osteopatia da metáfise, anteriormente denominada *osteodistrofia hipertrófica*, é uma doença de cães jovens (normalmente de três a seis meses de idade) em crescimento, de raças grandes ou gigantes. Ambos os nomes, infelizmente, são impróprios, na medida em que a lesão inicial é uma osteomielite supurativa e fibrinosa do osso trabecular da metáfise, que é substituída por osso periosteal novo e abundante nos estágios crônicos da doença. Podem ocorrer remissões/exacerbações ao longo de semanas ou meses; entretanto, na maioria dos casos ocorre resolução completa. As causas e a patogênese não são conhecidas e não foram isolados agentes infecciosos. Há relatos de osteopatia da metáfise em ninhadas de Weimaraners, nos quais se suspeitou de granulocitopatias, e em ninhadas de Setter irlandeses, nos quais a deficiência de adesão leucocitária canina foi confirmada. A falta da expressão de CD18 na superfície dos neutrófilos em Setter irlandeses afetados resultou na falha dos neutrófilos em marginar ou extravasar, assim como em uma falha dessas células na fagocitose por CD18. Os cães afetados apresentam um defeito genético subjacente que foi expresso clinicamente em vários graus, variando do normal a infecções severas repetidas. Interessantemente, de 75% a 85% desses cães desenvolveram osteopatia da metáfise por volta de dez a 12 semanas de idade, sendo que o transplante de células-tronco hematopoéticas induz a resolução de todas as lesões. Com base nestas constatações, é possível que o aprisionamento de neutrófilos na junção condro-óssea na metáfise (mesmo local predisposto ao desenvolvimento de osteomielite em animais jovens; seção Portas de Entrada no Osso) resulte em autoinflamação e necrose, com a ocorrência de proliferação periosteal como evento

secundário. Clinicamente, a osteopatia da metáfise caracteriza-se por claudicação, febre e metáfises dolorosas e tumefeitas em vários ossos longos.

Placa de crescimento: Lesões na placa de crescimento não são esperadas na osteopatia da metáfise.

Osso trabecular: As lesões são em geral bilaterais e simétricas. Radiograficamente, as zonas alternadas de metáfise com radiolucência e densidade aumentadas são adjacentes e paralelas às fises (Fig. 16-60, *A* e *B*). Microscopicamente, as áreas radiolucentes representam inflamação supurativa e fibrinosa e necrose da medula e osso metafisários (Fig. 16-60, *C*). A necrose dos osteoblastos resulta em trabéculas primárias que não são reforçadas pela aposição de matriz óssea. Essas trabéculas colapsam e fraturam sem a distorção externa do osso (infrações) e aparecem radiograficamente como regiões relativamente densas.

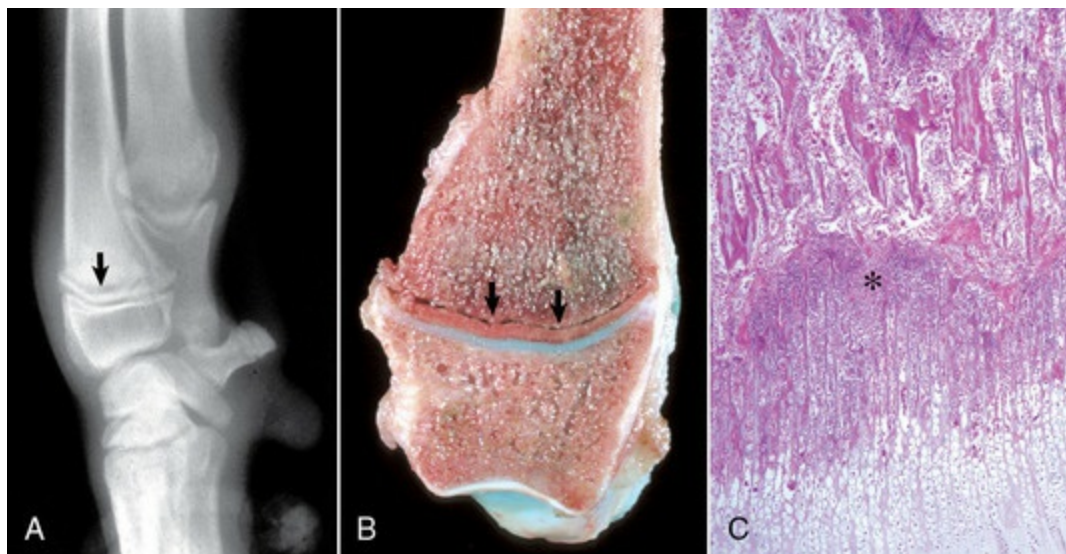



Fig. 16-60 Osteopatia da metáfise, osso, rádio distal, cão.

A, Radiografia. A linha radiolucente na metáfise *(setas),* paralela à placa de crescimento, é característica de osteopatia metafisária. **B,** Macroscopicamente, a linha parece ser uma fratura *(setas)* na metáfise. **C,** Histologicamente, a linha é uma faixa *(*)* hipercelular de neutrófilos entre as trabéculas primárias e secundárias.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Osso cortical: A inflamação pode se estender da medula através da zona reduzida para o periósteo. A inflamação periosteal, associada à instabilidade mecânica devido às infrações da metáfise, pode causar notável formação de osso novo periosteal

metafisário nos casos crônicos.

Panosteíte Eosinofílica

A panosteíte eosinofílica é outra doença óssea canina com nome inadequado, na medida em que não é inflamatória nem eosinofílica. A causa não é conhecida e a doença é quase sempre autolimitante. Ela ocorre nos cães em crescimento (usualmente de raças de grande porte), de cinco a 12 meses de idade e é dolorosa. Os pastores-alemães aparentam predisposição. Estudos morfológicos são raros porque a doença é facilmente reconhecida clinicamente e se resolve espontaneamente e, portanto, a avaliação por biópsia é raramente necessária. Radiograficamente, as lesões são reconhecidas como áreas de densidade aumentada na cavidade medular da diáfise, geralmente se iniciando próximas ao forame nutrício. As áreas de densidade aumentada podem estar presentes também no periósteo. Essas densidades são resultantes da proliferação de osso reticulado bem-diferenciado e tecido fibroso. Não há inflamação. Presume-se que a causa da claudicação seja a pressão sobre os nervos ocasionada pelo osso reticulado proliferado tanto no interior da cavidade medular quanto sobre o periósteo.

Necrose asséptica do osso

A necrose asséptica do osso nos seres humanos ocorre em uma variedade de condições clínicas, incluindo doença vascular oclusiva (infarto ósseo), hiperadrenocorticismo, embolia gordurosa, embolia por nitrogênio, anemia falciforme e neoplasias intramedulares, todos provavelmente resultando em infartos venosos ou arteriais do osso (Tabela 16-3). Nos animais domésticos, a necrose asséptica do osso foi associada a neoplasmas intramedulares e várias lesões não neoplásicas, que provavelmente resultam em fluxo venoso diminuído do osso e pressão aumentada na medula óssea. Embora o uso a longo prazo de esteroides em seres humanos tenha sido associado à necrose da cabeça femoral em adultos, os esteroides não parecem induzir osteonecrose nos animais domésticos.

Tabela 16-3 Necrose do Osso

Causa/Duração da Necrose	Lesão	Significado Clínico
Necrose asséptica (isquêmica) aguda	Necrose das células ósseas e medula; estrutura óssea intacta.	Pode ser silencioso clinicamente.
Necrose asséptica (isquêmica) crônica	1. Caso não haja revascularização, o osso necrótico pode permanecer estruturalmente intacto por um longo período, porém acumulará microfissuras. 2. Caso ocorra revascularização, o osso necrótico pode ser reabsorvido lentamente e substituído por osso novo. 3. Caso ocorra revascularização, o osso necrótico pode ser reabsorvido lentamente e NÃO SER substituído por osso novo, mas por tecido fibroso.	1. Pode permanece silencioso clinicamente, mas o risco de microfraturas progredirem para uma fratura clínica completa aumenta com o tempo e com o uso mecânico. 2. Pode permanecer silencioso clinicamente desse o início da lesão até o término do reparo. 3. Pode causar falha estrutural e colapso do osso (p. ex., necrose idiopática crônica da cabeça femoral).
Necrose séptica aguda	Exsudato, normalmente supurativo, forma-se na junção do osso necrótico e do tecido viável com subsequente lise óssea e formação de osso reativo.	Dor causada pelas citocinas da inflamação e a pressão na cavidade medular e periósteo.
Necrose séptica crônica	1. Caso o foco de osso necrótico seja relativamente pequeno, pode ser totalmente reabsorvido pelo processo inflamatório e pela lise osteoclástica óssea; pode haver notável modelação do osso, normalmente com reabsorção predominando e substituição por tecido fibroso; em alguns casos pode ocorrer excesso de formação. 2. Caso o foco de osso necrótico seja relativamente grande, pode haver (sequestro) por uma parede periférica de tecido fibroso reativo ou osso reativo (invólucro).	Dor causada por citocinas e pressão na cavidade medular e periósteo; pode formar tratos de drenagem; a resistência óssea pode ser enfraquecida devido à reabsorção ou a função pode ser afetada pela formação de osso novo exuberante.

A aparência macroscópica do osso necrótico varia com a extensão da área afetada e sua resposta. Microscopicamente, a marca principal da necrose óssea é a necrose celular e a perda dos osteócitos de suas lacunas.

Após um episódio de isquemia seguido de infarto, os elementos celulares da medula perdem sua coloração diferencial e os espaços circulares (coleções lipídicas) se desenvolvem em alguns dias. Caso a região de osso necrótico permaneça avascular, o tecido coagulado e a matriz mineralizada podem persistir por algum tempo. Os osteócitos necróticos produzem pequena reação; seus núcleos tornam-se picnóticos, mas seu desaparecimento das lacunas é lento e pode não se completar dentro de duas a quatro semanas.

A reação ao osso necrótico e a sua reparação requerem revascularização, que está associada à infiltração de macrófagos e invasão pelo tecido fibroso que avança das margens da lesão. A medula óssea no final pode se regenerar inteiramente, ou uma cicatriz pode se formar e permanecer. A matriz necrótica permanece inteiramente mineralizada e pode mesmo "hipermineralizar" graças à calcificação dos osteócitos necróticos e de suas lacunas. A mineralização é possível somente se existir vascularização capaz de fornecer cálcio adicional para a região. O osso necrótico é removido lentamente pelos osteoclastos. A reabsorção do osso necrótico com reposição simultânea por osso novo é chamada de *"substituição por penetração gradual"*. O processo é lento e geralmente incompleto. Pequenas áreas de necrose óssea podem não ser detectadas clínica ou radiograficamente.

Placa de crescimento: A necrose isquêmica do osso metafisário e da medula óssea pode resultar em retenção da cartilagem de crescimento. A necrose da metáfise não afeta diretamente as zonas de proliferação e de hipertrofia de condrócitos; contudo, a espessura fiseal pode aumentar através da conversão de cartilagem da epífise em osso devido à ossificação endoncondral prejudicada na junção condro-óssea. A necrose isquêmica da epífise pode resultar em fechamento prematuro da placa de crescimento por causa da necrose dos condrócitos em proliferação, os quais são dependentes dos vasos sanguíneos da epífise. A ossificação endocondral pode continuar ocorrendo normalmente se o suprimento sanguíneo metafisário não estiver afetado e a placa pode fechar por causa da incapacidade de gerar uma nova zona de proliferação de condrócitos.

Osso trabecular: A necrose asséptica da cabeça femoral em cães jovens, de raças

pequenas e miniaturas, está associada a sinais clínicos, em consequência do colapso da cartilagem articular que resulta da reabsorção do osso subcondral necrótico (doença de Legg-Calvé-Perthes), que ocorre tardiamente no curso da doença. Aparentemente o infarto inicial é assintomático (Fig. 16-61). A causa em geral não é determinada, mas suspeita-se que o infarto poderia ser causado por compressão venosa ou aumento da pressão intra-articular. A pressão aumentada pode resultar em aumento da pressão intraóssea e necrose óssea. Nos casos de necrose asséptica clinicamente manifesta, o osso necrótico não é reposto por meio de substituição por penetração gradual, mas sim reabsorvido e substituído por tecido fibroso. O tecido fibroso não fornece suporte adequado para a cartilagem articular colapsando a cabeça femoral. Nos estágios anteriores à reabsorção completa é comum a deposição de osso novo sobre as trabéculas de osso necrótico no osso medular revascularizado (Fig. 16-62). Esse sanduíche de osso necrótico central coberto por osso reticulado reativo viável pode persistir por meses e conferir à região acometida (juntamente com a mineralização do osteócito descrita previamente) uma aparência radiodensa. Atualmente, nos casos clínicos de necrose asséptica da cabeça femoral, mesmo aqueles focos de ossos novos formados sobre o osso necrótico são reabsorvidos e substituídos por tecido fibroso.

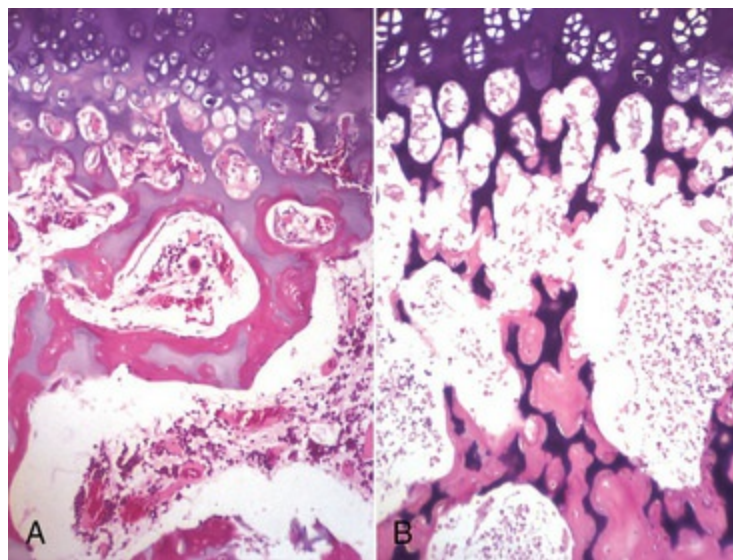



Fig. 16-61 Cabeça femoral, necrose (experimental), osso, fêmur, suíno.

A necrose foi produzida experimentalmente por uma ligadura aplicada ao redor do colo femoral. Vários dias após o procedimento, a única diferença entre o osso controle **(A)** e os ossos enfartados **(B)** é a necrose de coagulação da medula e células ósseas. O tecido duro da cartilagem e osso

permanecem não afetados. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

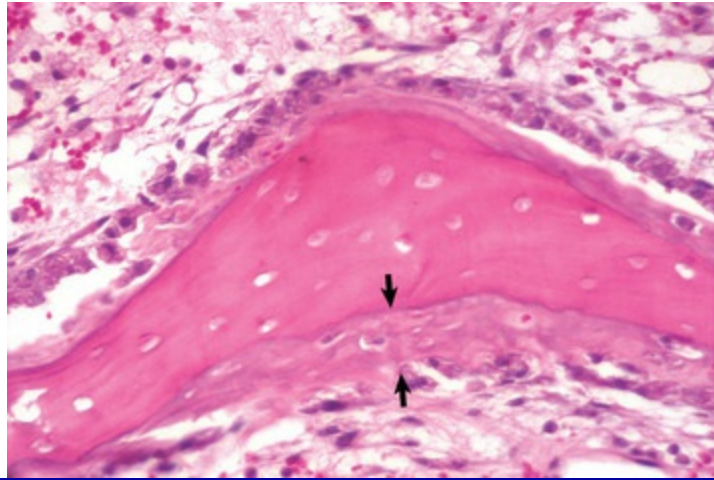



Fig. 16-62 Revascularização, necrose isquêmica (induzida experimentalmente), duração de um mês, cabeça femoral, osso de epífise (esponjoso) suíno.

O osso reticulado reativo *(ente as setas)* foi depositado na superfície do osso necrótico, que contém lacunas vazias de núcleo cariolítico. A reparação tecidual fibrovascular na medula circunda o osso. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Osso cortical: Grandes áreas de osso cortical necrótico têm uma aparência seca, semelhante a giz; o periósteo pode ser removido facilmente. Tais áreas podem permanecer como lesões subclínicas por anos. A formação de sequestro quase sempre exige inflamação; a formação de sequestro após necrose óssea estéril é improvável.

Lesões proliferativas e neoplásicas

Surpreendentemente, o osso, como um tecido, oferece pequena resistência a uma neoplasia expansiva ou invasiva, sendo que muitas neoplasias do esqueleto são acompanhadas por reabsorção óssea e formação de osso novo (Fig. 16-63). Dor, hipercalcemia, aumento na atividade da fosfatase alcalina sérica, fraturas patológicas e metástases são outras manifestações possíveis de um neoplasma do esqueleto. A formação de osso novo ocorre, pelo menos em parte, em resposta ao estresse mecânico sobre um córtex fragilizado e é proeminente nos neoplasmas que têm um estroma fibroso marcante. As neoplasias com pouco estroma, como o mieloma e o linfoma, têm formação óssea reativa mínima, mesmo que o osso seja

destruído por acentuada lise óssea. A destruição óssea associada ao tumor é, em grande parte, realizada pelos osteoclastos, mas prostaglandinas, citocinas, subprodutos metabólicos ácidos e enzimas líticas liberados pelas células inflamatórias ou neoplásicas também podem ser responsáveis pela reabsorção e formação óssea local. A hipercalcemia, que se deve em parte à reabsorção óssea induzida pela liberação de fatores de reabsorção óssea a partir das neoplasias extraesqueléticos, é bem-documentada, sendo denominada *hipercalcemia humoral* da malignidade. Os exemplos clássicos em animais ocorrem em cães de forma secundária ao adenocarcinoma das glândulas apócrinas do saco anal e linfoma de células T, nos quais as células neoplásicas produzem proteína relacionada ao PTH.

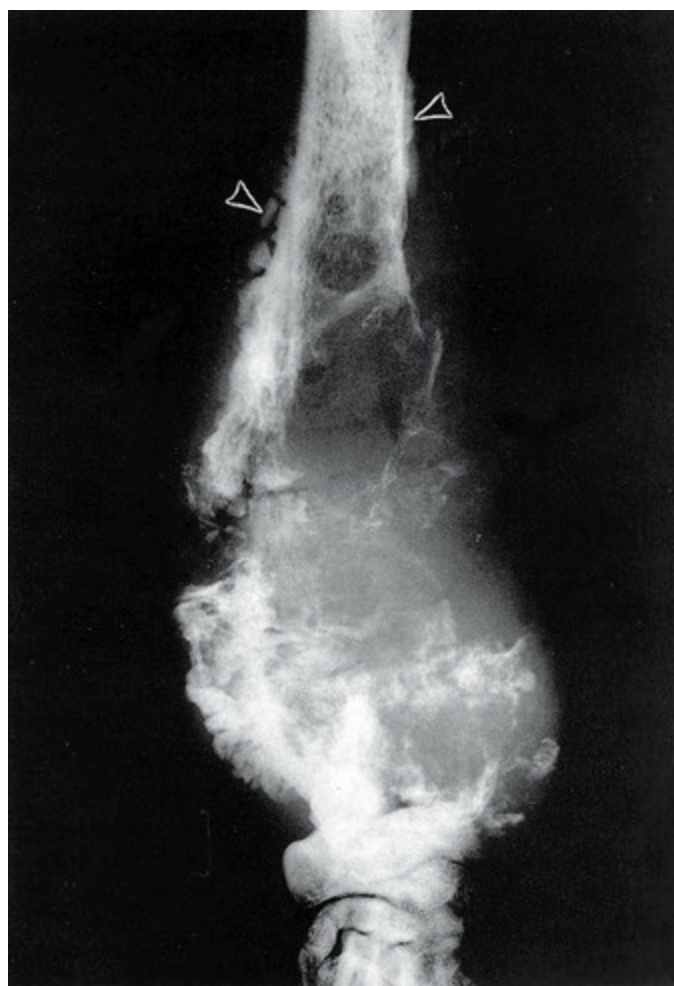



Fig. 16-63 Osteossarcoma, osso, rádio distal, cão.

Radiografia de osteossarcoma com destruição extensa do osso preexistente e formação de certa quantidade de osso novo na superfície periosteal *(pontas de seta)*.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Lesões proliferativas e císticas não neoplásicas

As lesões proliferativas não neoplásicas e císticas aqui consideradas variam amplamente em sua causa, estrutura e efeitos finais no hospedeiro. A formação de osso reativo, algumas vezes exuberante, pode ocorrer na reparação de fraturas, na osteomielite crônica e na doença articular degenerativa, na forma de osteófitos periarticulares. Exostose é uma protuberância óssea nodular benigna, que se projeta da superfície de um osso. Um osteófito tem um crescimento similar àquele que ocorre nas margens da articulação diartrodial (móvel). Um entesófito é a calcificação de um tendão ou ligamento no ponto de inserção no osso. Além do osso, essas proliferações podem incluir quantidades variáveis de cartilagem. O componente ósseo pode ser reticulado e/ou lamelar, dependendo do ritmo de crescimento e da duração da lesão. A hiperostose usualmente é uitlizada para indicar que o diâmetro do osso está aumentado e implica mais um espessamento uniforme da superfície periosteal do que aparência nodular de um osteófito ou exostose. Uma enostose é um crescimento ósseo na cavidade medular, geralmente se originando da superfície corticoendosteal, e pode resultar em obliteração da cavidade medular. Tais lesões são proliferativas não neoplásicas nas quais o crescimento raramente é contínuo. Algumas exostoses podem remodelar (p. ex., um osteófito pode se tornar indistinto do osso preexistente ao longo do tempo, sendo que sua presença é reconhecível apenas por uma alteração na forma da área afetada) e algumas regredir. As lesões proliferativas não neoplásicas podem ser confundidas com neoplasias do esqueleto em amostras pequenas submetidas à biópsia. Entretanto, neoplasias malignas podem ser perdidas quando biópsias superficiais pequenas contiverem apenas osso reativo não neoplásico adjacente ao tumor. Tais fatos servem para chamar a atenção para o problema de se fazer um diagnóstico morfológico de um pequeno espécime de biópsia, sem o histórico clínico, constatações radiográficas e outros dados laboratoriais. Deve-se sempre lembrar que mais de um processo pode estar ativo em qualquer sítio (p. ex., o osteossarcoma pode estar complicado por fraturas em reparação ou osteomielite).

Osteopatia Hipertrófica (Osteopatia Pulmonar Hipertrófica)

A osteopatia hipertrófica (osteopatia pulmonar hipertrófica) ocorre nos seres humanos e nos animais domésticos, sendo que os cães são a espécie mais comumente afetada. A doença é caracterizada pela formação progressiva, bilateral de novo osso periosteal nas regiões diafisárias, particularmente de membros distais, ocorrendo como reação secundária à lesão primária (Fig. 16-64). A palavra "pulmonar" está incluída porque na maioria dos casos ocorre em associação a neoplasias intratorácicas ou inflamação. Outras lesões ou agentes menos comumente associados são: endocardite, helmintos cardíacos, rabdomiossarcoma da vesícula urinária em cães jovens de raças gigantes e neoplasias ovarianas em equinos. Embora a associação entre as lesões pulmonares e a proliferação de novo osso periosteal nas extremidades não esteja clara, postulou-se que as lesões pulmonares levem a alterações vasomotoras reflexas (mediadas pelo nervo vago) e a um aumento no fluxo sanguíneo para as extremidades. As evidências que suportam esta teoria incluem a observação que as lesões ósseas regridem após a remoção da lesão primária, como na vagotomia. Além disso, lesões similares às da osteopatia hipertrófica podem ser reproduzidas em cães por meio da criação de derivações que permitam que o sangue desvie da circulação pulmonar, aumentando dessa forma o volume de sangue bombeado no lado esquerdo do coração levando ao aumento do fluxo de sangue para os tecidos periféricos. Pressão arterial elevada, hiperemia e edema do periósteo levam ao espessamento do periósteo, por tecido fibroso ou posterior formação de novo osso. Uma deposição periosteal reticulada similar pode ocorrer na metáfise, mas na osteopatia hipertrófica (em oposição à osteopatia da metáfise) as lesões são usualmente menos graves e menos frequentes na metáfise do que na diáfise.

Fig. 16-64 Osteopatia hipertrófica, osso, rádio e ulna, cão.

A marcada proliferação periosteal de osso reticulado resultou na proliferação da superfície de ambos os ossos; a ulna em particular, apresenta espessamento irregular. Amostra macerada e branqueada.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Osteocondromas

Os osteocondromas (exostoses cartilaginosas múltiplas) refletem mais um defeito no desenvolvimento esquelético (as lesões aparecem logo após o nascimento), do que neoplasmas reais, sendo hereditários em humanos e equinos. Em cães, foi sugerida também uma base hereditária. Os osteocondromas se projetam das superfícies ósseas como massas excêntricas, localizadas adjacentes às fises. Os osteocondromas surgem dos ossos longos, costelas, vértebras, escápulas e ossos da pélvis, podendo ser numerosos (Figs. 16-65 e 16-66). Microscopicamente, têm uma cobertura externa de cartilagem hialina, que sofre ossificação endocondral ordenada para originar o osso trabecular que forma a base da lesão (Fig. 16-66, *C*). A cavidade medular do osteocondroma geralmente se comunica com a cavidade medular do osso subjacente, uma vez que o córtex do osso subjacente nesse sítio não está completamente desenvolvido. Normalmente, o crescimento cessa com a maturidade do esqueleto, quando a cobertura de cartilagem é substituída por osso. Embora a origem dos osteocondromas não esteja clara, alguns surgem secundariamente a um defeito no anel pericondral, quando fragmentos periféricos de cartilagem fiseal são separados e removidos da placa de crescimento durante o crescimento longitudinal. Clinicamente, possuem importância tripla podendo interferir mecanicamente na ação de tendões ou ligamentos; atuando como massas ocupantes de espaços, que se projetam para o interior do canal vertebral e causando compressão da medula espinal; e podendo sofrer transformação maligna e dar origem aos condrossarcomas. Os osteocondromas nos felinos são diferentes, já que se desenvolvem em animais maduros, acometem menos comumente ossos longos, não têm ossificação endocondral ordenada e podem ser de origem viral; contudo, de forma similar em equinos e cães, os osteocondromas em gatos podem sofrer transformação neoplásica maligna. O termo *osteocondroma* não é recomendado para osteófitos cartilaginosos que tenham sofrido ossificação endocondral central. Como será discutido na formação de calos, na seção Reparo de

Fraturas, o tecido osteogênico (camada interna) do periósteo pode formar cartilagem hialina em vez de osso quando a tensão de oxigênio tecidual for baixa.

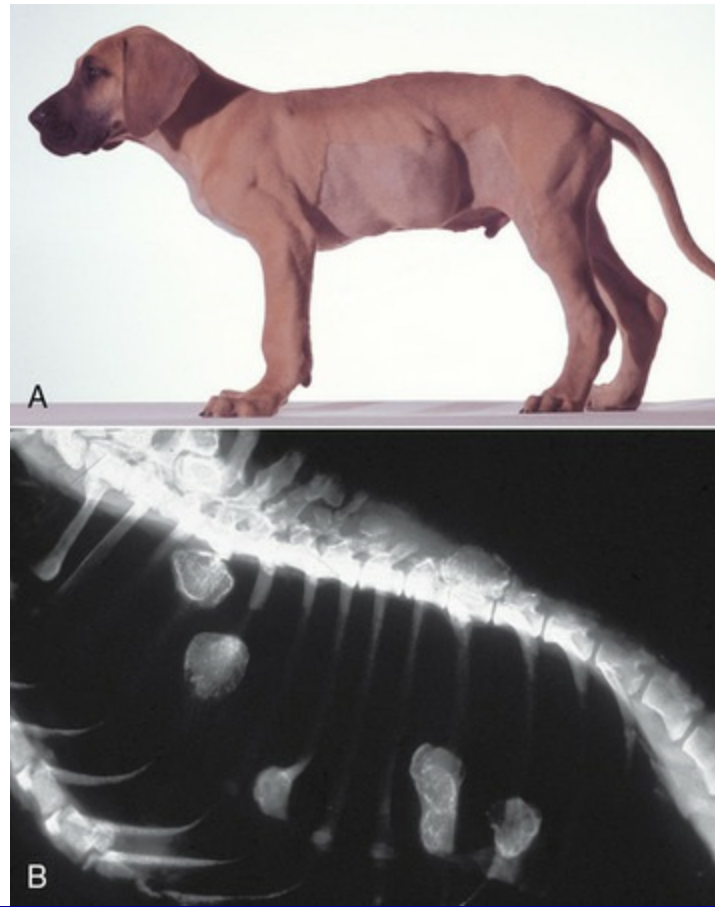



Fig. 16-65 Osteocondromas, cão jovem.

A, Múltiplos osteocondromas (exostoses cartilaginosas) estão presentes como massas únicas ou coalescentes nas costelas. **B,** Radiografia. As exostoses cartilaginosas sofreram ossificação endocondral e aparecem neste caso como nódulos exofíticos nas costelas e processos espinhosos dorsais dos corpos vertebrais.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

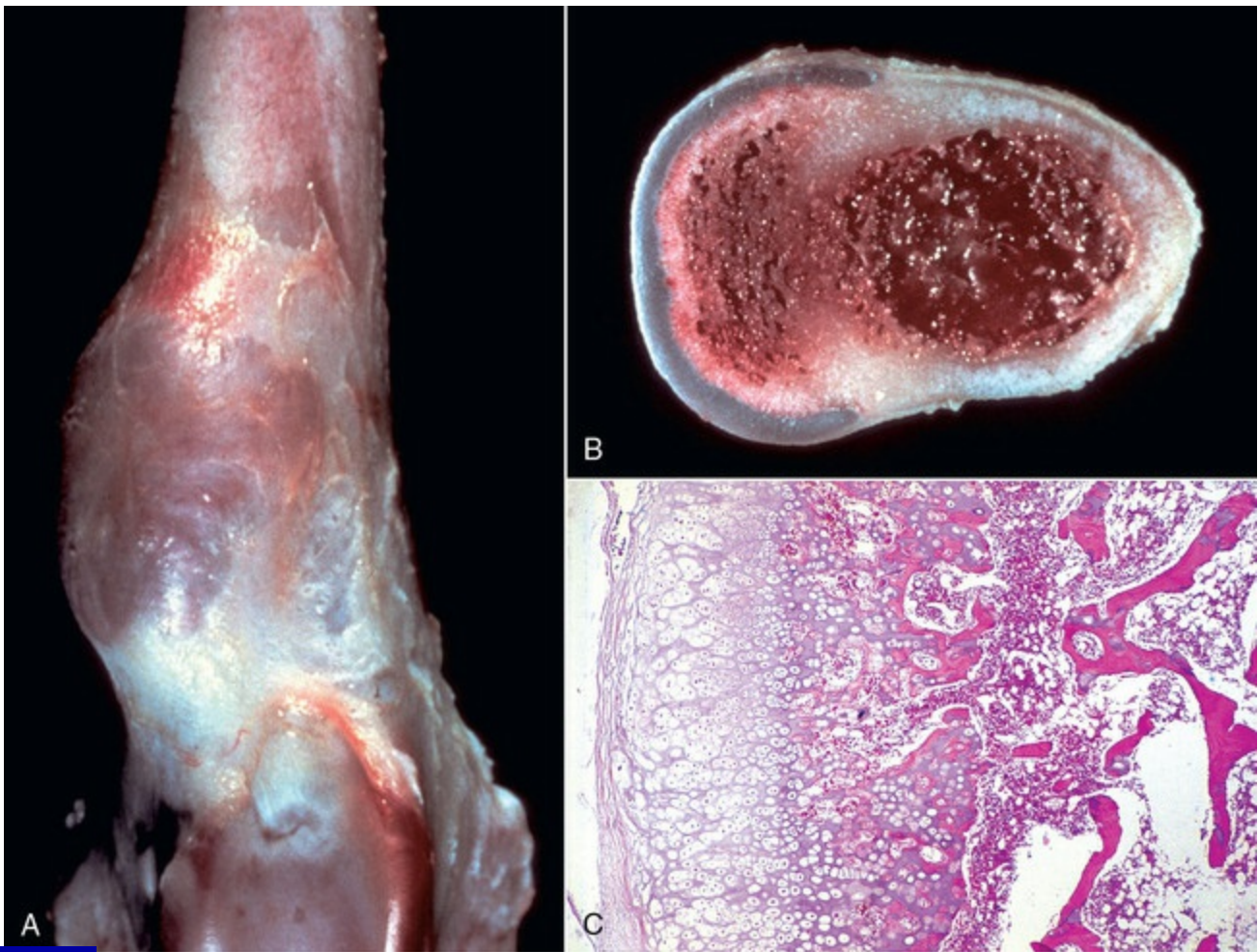



Fig. 16-66 Osteocondromas (exostoses cartilaginosas), osso, metáfise femoral distal, cão.

A, Uma massa com forma de platô *(esquerda)* sobressai do córtex metafisário. **B,** Na secção em cruz, a massa *(esquerda)* possui um capuz cartilaginoso. **C,** Histologicamente, o capuz cartilaginoso está sofrendo ossificação endocondral, similar ao ocorrido no complexo articular epifisário. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Displasia Fibrosa

A displasia fibrosa é uma lesão intraóssea incomum, lítica, focal a multifocal, que pode ser encontrada em vários sítios (crânio, mandíbula e ossos longos) em animais jovens, podendo se constituir em um defeito de desenvolvimento. Tipicamente, o osso preexistente é substituído por uma massa expansível de tecido fibro-ósseo que pode enfraquecer o córtex e aumentar o contorno externo do osso. A lesão é firme, contendo com frequência áreas mineralizadas, e pode ter múltiplos cistos preenchidos com fluido sanguíneo. Microscopicamente, a lesão é composta de tecido fibroso bem-diferenciado com trabéculas de osso reticulado com tamanhos e espaços relativamente regulares. Os osteoblastos não são reconhecidos nas superfícies

trabeculares, um aspecto que ajuda a distinguir a lesão do fibroma ossificante.

Cistos Ósseos

Os cistos ósseos são classificados em subcondrais, simples ou aneurismáticos. Radiograficamente, todos aparecem como áreas radiolucentes bem-demarcadas, sem evidência de crescimento agressivo. Os cistos subcondrais são sequelas da osteocondrose e doença articular degenerativa. Os cistos ósseos subcondrais secundários à osteocondrose representam uma deficiência na ossificação endocondral com subsequente necrose e cavitação da cartilagem de crescimento retida, sendo mais comum no côndilo femoral médio em equinos jovens (de um a três anos de idade). Menos comumente, as lesões também ocorrem em equinos idosos. Os cistos subcondrais secundários à doença articular degenerativa representam uma herniação do fluido sinovial para o osso subcondral através de fissuras na cartilagem articular degenerada. As herniações se tornam delineadas por uma membrana similar à sinóvia, e a lise do osso ocorre por osteoclase, secundária à pressão ou à liberação de citocinas do cisto em expansão. Acredita-se que o trauma à cartilagem articular intacta também represente uma das possíveis etiologias, pois lesões císticas foram reproduzidas experimentalmente por laceração da cartilagem articular no nível do osso subcondral.

Cistos ósseos simples podem conter fluido seroso claro, incolor ou fluido serossanguíneo. A parede do cisto é composta por tecido fibroso variavelmente denso e osso reticulado a lamelar. O osso localizado de forma periférica ao cisto sofreu modelagem a fim de acomodar seu crescimento expansivo. Cistos ósseos simples podem ser difíceis de distinguir de displasias fibrosas, dependendo da amostra de biópsia e das informações radiográficas e clínicas disponíveis. Cistos ósseos aneurismáticos contêm espaços preenchidos por sangue ou fluido serossanguíneo e não são usualmente revestidos de endotélio. O tecido adjacente aos espaços pode variar de fibroso ou fibro-ósseo bem-diferenciado à proliferação pronunciada de células mesenquimais não diferenciadas mescladas com células gigantes multinucleadas semelhantes a osteoclastos. Hemorragia e hemossiderose são

frequentes. A causa de um cisto ósseo simples e do aneurisma é desconhecida; contudo, pode ser consequência de necrose isquêmica, hemorragia ou malformações vasculares congênitas ou adquiridas. Deve-se ter cautela na interpretação das lesões microscópicas em espécimes de biópsia de cistos; ainda, as lesões devem ser correlacionadas ao aspecto radiográfico para descartar a cavitação cística observada nas neoplasias.

Neoplasias ósseas primárias

O diagnóstico histopatológico das neoplasias ósseas nos animais domésticos em geral envolve a avaliação de biópsias por agulha, por trepanação ou em cunha (Tabela 16-4). Amostras de biópsia simples normalmente são relativamente pequenas em relação ao tamanho da neoplasia, sendo que o tecido periosteal reativo é o que apresenta maior facilidade de acesso; por estar localizado externamente à neoplasia, é importante que o patologista incorpore as constatações clínicas e radiográficas na interpretação da amostra. Os casos nos quais as lesões são agressivas radiograficamente e apresentam efeito na massa óssea estão usualmente associados à malignidade ou inflamação; nos casos em que as constatações microscópicas indicarem a presença de uma lesão benigna e/ou não fornecerem explicação para as alterações radiográficas, pode ser necessário examinar tecidos adicionais para elucidar tais diferenças.

Tabela 16-4 Neoplasias Primárias do Esqueleto do Cão

Nome	Célula de Origem	Incidência	Local Primário	Comportamento Biológico
Osteoma	Osteoblasto	Rara	Ossos chatos	Benigno
Osteossarcoma	Osteoblasto	Comum	Predominantemente metáfises de ossos apendiculares grandes	Altamente maligno com metástases prematuramente no curso clínico
Condroma	Condroblasto/condrócito	Rara	Ossos chatos	Benigno
Condrossarcoma	Condroblasto/condrócito	Relativamente rara	Costelas, esterno, cavidade nasal	As metástases não são comuns e são tardias no curso clínico
Fibroma	Fibroblasto			Não comumente reconhecido como um tumor ósseo primário
Fibrossarcoma	Fibroblasto	Relativamente rara	Diáfise dos ossos do esqueleto apendicular	Emite metástases tardiamente no curso clínico

Os fibromas ossificantes são massas incomuns nos maxilares e mandíbulas de

equinos e bovinos. Em seus estágios iniciais, consistem em neoplasias intramedulares; contudo, apesar de considerados benignos, destroem o osso trabecular e cortical adjacentes por crescimento expansivo. Microscopicamente, são compostos de tecido fibroso bem-diferenciado com espículas dispersas de osso reticulado cobertas por osteoblastos.

Os fibrossarcomas são neoplasias malignas dos fibroblastos que produzem tecido conjuntivo colagenoso, mas não osso ou cartilagem. Microscopicamente, a matriz dos fibrossarcomas não mineraliza nem circunscreve as células em lacunas, como acontece no osso e na cartilagem normais e neoplásicos, e as células podem estar dispostas em um padrão de redemoinho ou entrelaçado. Os fibrossarcomas centrais originam-se do tecido fibroso na cavidade medular, enquanto os fibrossarcomas periosteais originam-se do tecido conjuntivo periosteal. Os fibrossarcomas centrais devem ser diferenciados macroscópica e microscopicamente do osteossarcoma. Em geral, os fibrossarcomas centrais crescem mais lentamente, são acompanhados por menor formação de osso reativo, demoram mais para metastatizar e produzem uma massa tecidual menor que os osteossarcomas. Macroscopicamente, os fibrossarcomas são branco-acinzentados, preenchem parte da cavidade medular e substituem os ossos porosos e corticais.

Os condromas são neoplasias benignas da cartilagem hialina. Os condromas são raros em cães, gatos e ovinos, surgindo com frequência em ossos chatos; aqueles que surgem da cavidade medular são denominados *encondromas*. As neoplasias cartilaginosas do esqueleto não se originam da cartilagem articular, provavelmente em consequência de seu baixo potencial mitótico e da ausência de vascularização. Presume-se que a célula de origem seja uma célula estromal com potencial condrogênico, uma vez que os tumores frequentemente desenvolvem-se em animais adultos que não apresentam cartilagem de crescimento. Os condromas são multilobulados, tendo aparência branco-azulada na superfície de corte com tendência a crescer lenta mas progressivamente, podendo causar adelgaçamento do osso subjacente. Microscopicamente, são compostos de múltiplos lóbulos de cartilagem hialina bem-diferenciada que podem incluir áreas de ossificação endocondral. Os

condromas e condrossarcomas bem-diferenciados de baixo grau podem ser de difícil distinção microscópica, sendo muitas vezes necessárias informações clínicas adicionais. Os condrossarcomas são neoplasmas malignos nos quais as células neoplásicas produzem matriz cartilaginosa, mas não osteoide ou osso. Os condrossarcomas surgem com mais frequência em ossos chatos do esqueleto, ocorrendo mais comumente em cães mais velhos de raças grandes e ovinos (Figs. 16-67 e 16-68). Em ovinos, os locais mais comuns são as costelas e o esterno; nos cães, os ossos nasais, as costelas e a pelve. A maioria dos condrossarcomas desenvolve-se na cavidade medular e destrói o osso preexistente. Com o tempo, os condrossarcomas tornam-se grandes, lobulados e com a superfície de corte cinza ou branco-azulada. Macroscopicamente, alguns neoplasmas são gelatinosos quando seccionados, e alguns têm grandes áreas de hemorragia e necrose. Microscopicamente (Fig. 16-69), o grau de diferenciação das células neoplásicas é amplo: algumas neoplasias são bem-diferenciadas, com ausência de figuras mitóticas, enquanto outras são de difícil distinção com os condromas (condrossarcomas grau I). Os condrossarcomas grau II são compostos de condrócitos pleomórficos, contendo discreta a moderada quantidade de figuras mitóticas, e também áreas não diferenciadas. Os condrossarcomas grau III apresentam pleomorfismo nuclear marcado, numerosas figuras mitóticas e contêm áreas sarcomatosas não diferenciadas. Alguns condrossarcomas são compostos primariamente de tecido mesenquimal primitivo, contendo mucina intersticial basofílica abundante e poucos focos de diferenciação condroide (condrossarcoma mesenquimal). Osso não neoplásico resultante de ossificação endocondral de cartilagem maligna também pode estar presente; contudo, a presença de osteoblastos malignos em associação próxima a focos/áreas de osteoide suporta um diagnóstico de osteossarcoma, mesmo em tumores com presença majoritária de tecido cartilaginoso. Os condrossarcomas têm um curso clínico mais longo, crescem mais lentamente e desenvolvem metástases tardiamente quando comparados aos osteossarcomas. As metástases ocorrem usualmente nos pulmões por via venosa, sem acometimento dos linfonodos regionais ou brônquicos. Os osteomas são neoplasias benignas incomuns que surgem usualmente de ossos da cabeça, como

massa simples e densa que se projeta da superfície do osso (Fig. 16-70). Os osteomas não invadem ou destroem o osso adjacente e apresentam crescimento lento e progressivo, mas não necessariamente contínuo. Microscopicamente, os osteomas são cobertos de periósteo, sendo compostos por osso trabecular; as trabéculas são delineadas por osteoblastos e osteoclastos bem-diferenciados. Os espaços intratrabeculares contêm tecido fibroso delicado, adipócitos e tecido hematopoético.

Fig. 16-67 Condrossarcoma, osso, costela, felino.

Condrossarcoma se originando em uma costela apresentando destruição e substituição da estrutura óssea normal.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Fig. 16-68 Condrossarcoma, osso, calvário, cão.

Condrossarcoma projetando-se do crânio, comprimindo o cérebro subjacente e invadindo o seio

frontal. O foco branco e amplo dentro da massa representa as áreas de mineralização.

(Cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A & M University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Geórgia.)

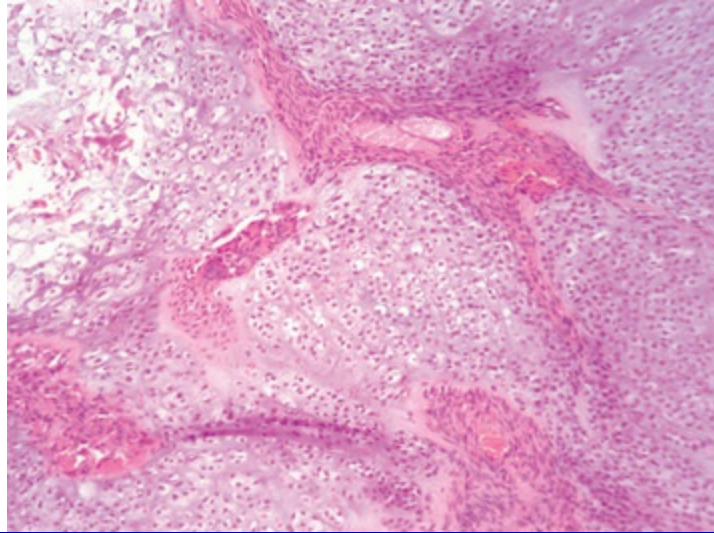



Fig. 16-69 Condrossarcoma, osso, cão.

As lacunas de condrócitos são proeminentes nas regiões bem-diferenciadas *(esquerda)* porém menos evidentes em regiões menos diferenciadas *(inferior à direita)*.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

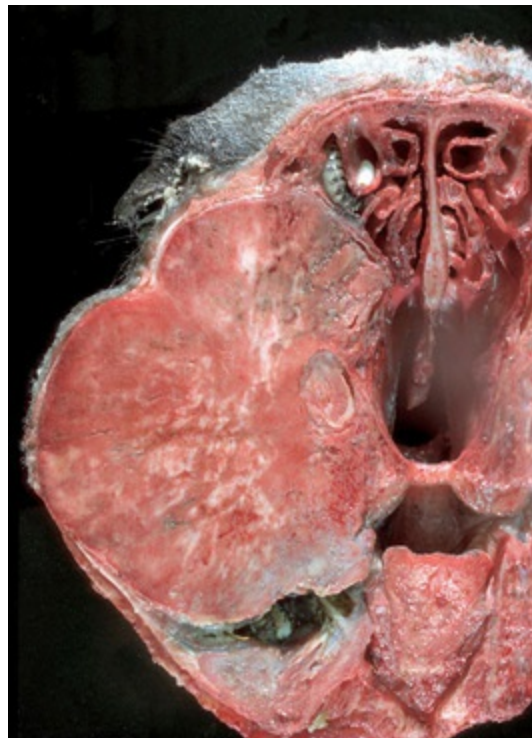



Fig. 16-70 Osteoma, osso, maxilar e seio maxilar, ovino.

O osteoma proliferou, formou uma massa em forma de cúpula sobre o contorno normal do maxilar e comprimiu o seio maxilar. Macroscopicamente, era inteiramente firme; histologicamente, era composta de trabéculas estreitamente espaçadas e revestidas por osteoblastos bem-diferenciados. Uma larva de *Oestrus ovis* está presente na cavidade nasal.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Osteossarcomas são neoplasias malignas nos quais as células neoplásicas formam osso, osteoide ou ambos. O osteossarcoma consiste em uma neoplasia comum em cães e gatos, compreendendo aproximadamente 80% e 50% de todas as neoplasias ósseas primárias, respectivamente, sendo raros em outros animais domésticos. Os osteossarcomas ocorrem tipicamente em cães mais novos de raças grandes e gigantes, surgindo mais comumente na metáfise. O rádio distal, a tíbia distal e o úmero proximal são os locais usuais (Fig. 16-71); contudo, os osteossarcomas podem ocorrer nas costelas, vértebras, ossos da cabeça e em diversas outras porções do esqueleto (Fig. 16-72). Raramente ocorrem nos tecidos moles (osteossarcoma extraesquelético). O crescimento da neoplasia é, em geral, rápido, invasivo, localmente agressivo e doloroso. A ocorrência de metástase pulmonar hematógena prematura é comum exceto para aqueles oriundos do esqueleto axial e, em particular, na cabeça. As metástases também podem ser difusas, envolvendo tecidos moles, assim como outros ossos.

Fig. 16-71 Osteossarcoma, osso, rádio distal, cão.

O osteossarcoma lisou e substituiu o osso normal. Há formação de osso periosteal reativo *(pontas de setas)* e uma grande área de hemorragia e necrose *(*)*.

(Cortesia de Department of Veterinary Biosciences, The Ohio State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

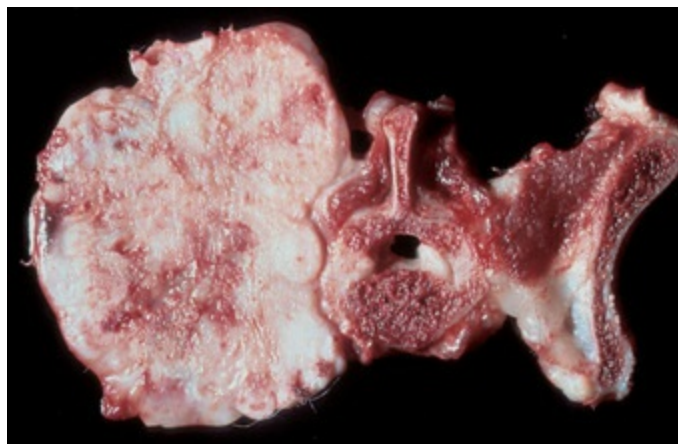



Fig. 16-72 Osteossarcoma, osso, asa do íleo, cão.

Embora a massa aparente esteja crescendo principalmente por expansão para dentro dos tecidos moles adjacentes, existe evidência de invasão e lise do íleo subjacente; além disso, a neoplasia invade focalmente a vértebra lombar.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Os osteossarcomas podem ser classificados como simples (osso sintetizado em uma matriz colagenosa), compostos (osso e cartilagem presentes) ou pleomórficos (anaplásicos, com apenas pequenas ilhas de osteoide presentes). A classificação pode também ser baseada no tipo de célula e atividade (osteoblásticos, condroblásticos ou fibroblásticos), na aparência radiográfica (líticos, escleróticos ou mistos) ou no local de origem (centrais, justacorticais ou periosteais). Uma forma incomum de osteossarcoma é o tipo telangiectásico, que macroscopicamente se assemelha ao hemangiossarcoma, sendo composto de osteoblastos, osteoide e grandes cavidades císticas preenchidas com sangue, delineadas por osteoblastos malignos. A grande heterogeneidade presente nos osteossarcomas implica cautela em sua classificação histológica com base somente em pequenas amostras de biópsia.

Os osteossarcomas centrais ou intraósseos têm aparência branco-acinzentada e contêm quantidades variáveis de osso mineralizado. Grandes áreas pálidas, circundadas por zonas de hemorragia (áreas de infarto) e áreas irregulares de

hemorragia localizadas aleatoriamente, são comuns nos neoplasmas intramedulares de crescimento rápido. O tecido neoplásico tende a preencher a cavidade medular localmente e pode se estender proximal e distalmente, mas, de forma típica, não penetra a cartilagem articular e não invade o espaço articular. O osso cortical geralmente é destruído e as células neoplásicas penetram e destroem o periósteo, podendo se estender para o exterior como uma massa lobulada e irregular. A destruição do osso cortical é acompanhada de quantidades variáveis de osso periosteal reativo (não neoplásico) que pode ser diferenciado do tumor microscopicamente por sua aparência regular e pelo revestimento bem-diferenciado de osteoblastos. Quantidades variáveis de osso reticulado ou osteoide são produzidas pelos osteoblastos neoplásicos; de fato, a produção de osso/osteoide pelas células tumorais consiste em uma característica proeminente dos osteossarcomas (Fig. 16-73). A formação de osso pelas células malignas pode ser abundante e disseminada, ou pode ser mínima, como nos osteossarcomas anaplásicos ou fibroblásticos, que são compostos de lâminas de células mesenquimais pouco diferenciadas ou de tecido fibroblástico.

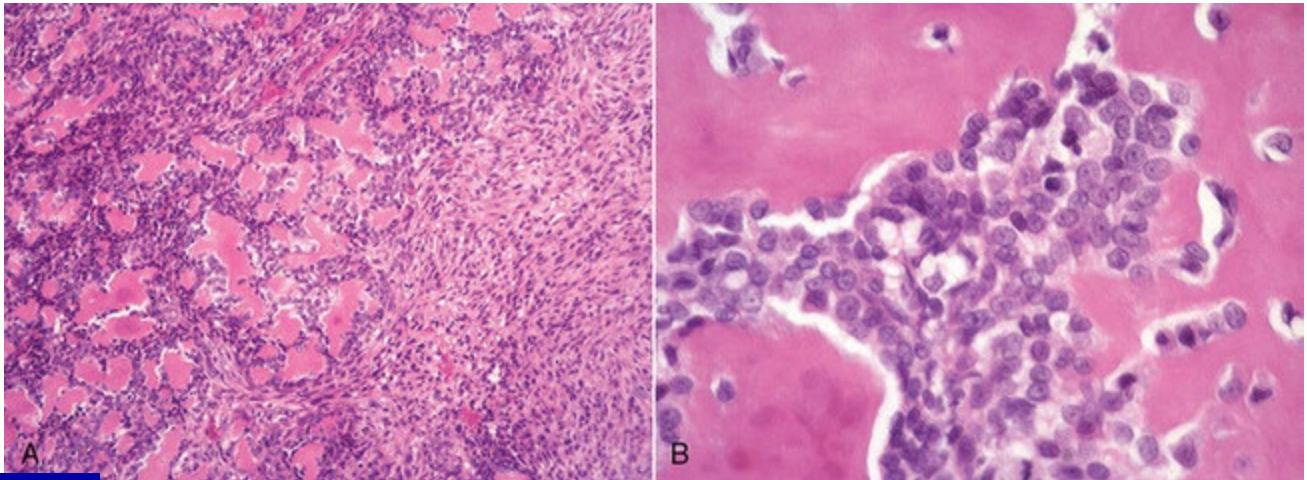



Fig. 16-73 Osteossarcoma, osso, cão.

A, Ilhas de osteoide eosinofílico são produzidas por lâminas de osteoblastos malignos. **B,** Em maior aumento, os osteoblastos malignos circundam e investem (formação maligna no osteoide) o osteoide. A mineralização não é aparente nesta secção descalcificada. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. J. Sagartz, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Os osteossarcomas periosteais também têm um comportamento agressivo e

invadem a cavidade medular a partir da periferia. Assim como os osteossarcomas centrais ou intraósseos, os osteossarcomas periosteais causam lise óssea e formação de osso reativo além de produzir osso neoplásico. No momento da apresentação, geralmente não é possível determinar se o osteossarcoma se originou do periósteo ou da cavidade medular. Raramente, os osteossarcomas são também de origem justacortical (parosteal). Tais neoplasias se originam do periósteo e formam uma massa expansiva que adere ao córtex subjacente, circundando-o, porém não invadindo. A invasão da diáfise e metástase pode ocorrer com os osteossarcomas parosteais; entretanto, constitui-se em um evento tardio, permitindo que a excisão precoce em bloco auxilie na cura. Embora os osteossarcomas parosteais sejam muito raros, é importante distingui-los dos osteossarcomas periosteais porque os osteossarcomas parosteais apresentam prognóstico favorável.

Os osteossarcomas esqueléticos múltiplos ocorrem na espécie humana e canina e podem representar metástases de uma neoplasia primária ou de origem multicêntrica. As lesões têm distribuição aleatória e as metástases pulmonares provavelmente estarão presentes. Embora desconheça-se a causa dos osteossarcomas de ocorrência natural em humanos e animais domésticos, sabe-se que tais tumores podem se desenvolver em associação a outras condições no mesmo local ósseo, incluindo infarto, fratura e a presença de dispositivos metálicos de fixação. Osteossarcomas de origem viral foram relatados em camundongos.

O *tumor multilobular ósseo* (TMO) é uma forma única de malignidade do esqueleto que ocorre no crânio de cães (denominado *condroma rodens* na literatura antiga). O TMO é uma neoplasia caracterizada por massas únicas, imóveis, nodulares, de contornos lisos e que ocorre nos ossos chatos do crânio (ossos de origem membranosa) e palato duro. O tecido neoplásico é firme e a superfície de corte é composta de múltiplos lóbulos parcialmente mineralizados, de coloração cinza, separados por tecido fibroso. O TMO apresenta crescimento lento, localmente invasivo e pode comprimir e invadir o tecido cerebral. A metástase pulmonar ocorre tardiamente no curso clínico; contudo, as metástases são frequentemente pequenas e clinicamente silenciosas. Histologicamente, esses tumores consistem em lóbulos

múltiplos, cada um apresentando centralmente cartilagem ou osso circundado por um grupo de células mesenquimais que se fundem no tecido fibroso interlobular bem-diferenciado.

Outras neoplasias tais como lipossarcomas, tumores de células gigantes e hemangiossarcomas podem ocorrer no osso, bem como o linfoma e o mieloma múltiplo podem envolver a medula óssea e o osso circundante. A maioria dos casos de metástases ósseas está relacionada a carcinomas de glândula mamária, fígado, pulmão e próstata.

Neoplasias ósseas secundárias

À necrópsia, 60% dos pacientes humanos com câncer têm metástases no esqueleto. As metástases ocorrem predominantemente na medula óssea vermelha, na qual o sistema vascular sinusoidal é aparentemente predisposto a aprisionar células malignas circulantes. As estimativas da incidência real de metástases esqueléticas em animais são artificiais, não correspondendo à realidade uma vez que fatores tais como a eutanásia prematura e a subutilização de técnicas de varredura óssea e outros tipos de imagens clínicas interferem na incidência real. As neoplasias ósseas de origem metastática podem estar associadas à dor, hipercalcemia, lise óssea, fratura patológica e formação de osso novo reativo. As diáfises das costelas, corpos vertebrais e metáfises umerais e femorais (esqueleto apendicular proximal) são sítios comuns de metástases em cães, sendo que os carcinomas são os tumores mais comumente envolvidos. Os locais primários mais comuns são similares àqueles da espécie humana (glândulas mamárias, fígado, pulmão e próstata). Em gatos, as metástases esqueléticas são raras, mas, quando presentes, envolvem o esqueleto apendicular distal. Os carcinomas pulmonares clinicamente silenciosos em gatos metastatizam para os dígitos com frequência, particularmente a terceira falange, causando destruição do epitélio do leito ungueal e onicoclasia.

Cerca de 50% dos carcinomas identificados no esqueleto apendicular proximal em cães não possuem evidência clínica do sítio primário e comumente não são localizados no exame *post mortem*, havendo a possibilidade da existência de

carcinomas intraósseos primários. Os carcinomas intraósseos primários são relatados na mandíbula e maxilar de humanos, mas são incomuns, sendo quase sempre diagnosticados como carcinoma celular escamoso, alguns dos quais apresentando características odontogênicas.

Reparo de fraturas

A fratura óssea é relativamente comum sendo importante compreender o processo de cicatrização de fraturas, bem como os eventos envolvidos na não cicatrização em alguns casos. As fraturas podem ser classificadas em traumáticas (osso normal fraturado por força excessiva) ou patológicas (um osso anormal fraturado por trauma mínimo ou por sustentação de peso normal). Osteoporose, osteomielite e neoplasias ósseas são exemplos de lesões que podem enfraquecer um osso, tornando-o predisposto a fraturas patológicas.

Placa de crescimento: A classificação de Salter-Harris das fraturas da placa de crescimento foi amplamente aceita e pode ser facilmente encontrada nos textos sobre ortopedia clínica. As fraturas da placa de crescimento envolvendo somente as paredes hipertrofiadas da cartilagem e/ou as trabéculas primárias (Salter-Harris I e II) geralmente reparam-se com poucas ou sem complicações. As fraturas que cruzam a placa de crescimento (III e IV) ou a comprimem (V e VI) têm o potencial de se consolidar com anormalidades de crescimento secundárias. As fraturas que cruzam ou comprimem a placa de crescimento podem lesar irreversivelmente os condrócitos da camada de células de reserva (descanso) da placa de crescimento ou danificar o ramo da artéria epifisária responsável por nutrir tais células. A perda das células de reserva pode resultar em fechamento prematuro da placa de crescimento nessas regiões.

Osso trabecular: As fraturas de trabéculas sem deformação externa do córtex são denominadas *infrações*. Inflamação e/ou necrose óssea são frequentemente fatores predisponentes.

Osso cortical: Fraturas do osso cortical podem ser classificadas de diversas formas: fechada ou simples, se não houver ruptura cutânea; aberta ou composta, se houver ruptura da pele e exposição óssea ao ambiente externo; cominutiva, se o osso for

partido em vários fragmentos pequenos; avulsiva, se a fratura for causada por tração de um ligamento em sua inserção no osso; em galho verde, se um lado do osso for fraturado e o outro ficar curvado de forma que não há separação ou deslocamento do local da fratura; e transversa ou espiral, dependendo da orientação da linha de fratura.

O termo reparo estável da fratura implica a imobilização das extremidades da fratura visando conferir relativa estabilidade clínica (não necessariamente capacidade de sustentação de peso); porém tais fraturas não foram fixadas rigidamente por cirurgia (Tabela 16-5). Os eventos que ocorrem normalmente na cicatrização de uma fratura estável fechada do osso cortical estão sumarizados a seguir; contudo, o leitor deve compreender que esta descrição representa um resumo de um processo completo, estando sujeita a grandes variações nos detalhes. No momento da fratura, o periósteo é rompido, os fragmentos são deslocados, o tecido mole é traumatizado e ocorre hemorragia, formando um hematoma (Fig. 16-74). Devido ao fluxo sanguíneo prejudicado e à presença de fragmentos ósseos isolados, o tecido ósseo e medular adjacente aos locais de fratura pode (e com frequência ocorre, em alguma extensão) sofrer necrose. O hematoma e a necrose tecidual podem ser importantes na formação subsequente do calo. Fatores de crescimento são secretados por macrófagos e plaquetas no coágulo sanguíneo, tecido osteogênico proliferativo e a partir do osso necrótico pela lise e acidificação da matriz. Os fatores de crescimento (proteínas morfogenéticas do osso, TGF-β, fatores de crescimento derivado das plaquetas [PDGFs], entre outros) são importantes no estímulo à proliferação do tecido de reparação (osso reticulado). As células mesenquimais não diferenciadas com potencial osteogênico, juntamente com os vasos sanguíneos proliferativos, iniciam a penetração no hematoma a partir da periferia, dentro de um período de 24 a 48 horas. As células mesenquimais são derivadas do periósteo, endósteo, células-tronco na cavidade medular e, possivelmente, de metaplasia das células endoteliais. As células mesenquimais proliferam no hematoma, formando um tecido colagenoso frouxo, que, combinado com a neovascularização, é denominado *tecido de granulação*; contudo, tal denominação é incorreta, pois em última instância, o tecido de

granulação converte-se em tecido fibroso enquanto as células mesenquimais nos estágios iniciais da cicatrização da fratura apresentam potencial metaplásico (conversão em cartilagem e osso). O osso reticulado já é visível microscopicamente em 36 horas e as fibras nervosas regenerativas são visíveis no hematoma após três dias da ocorrência da fratura.

Tabela 16-5 Reparação Estável da Fratura

Tempo	Tecido no Local do Reparo	Estabilidade
Imediato	Hematoma	Instável
24-48 h	Células mesenquimais não diferenciadas e neovascularização	Instável
36h	Osso reticulado precoce	Instável
4-6 semanas	Calo primário de osso reticulado e possivelmente cartilagem hialina	Estável
Meses a anos	Modelagem do osso reticulado em osso lamelar	Estável

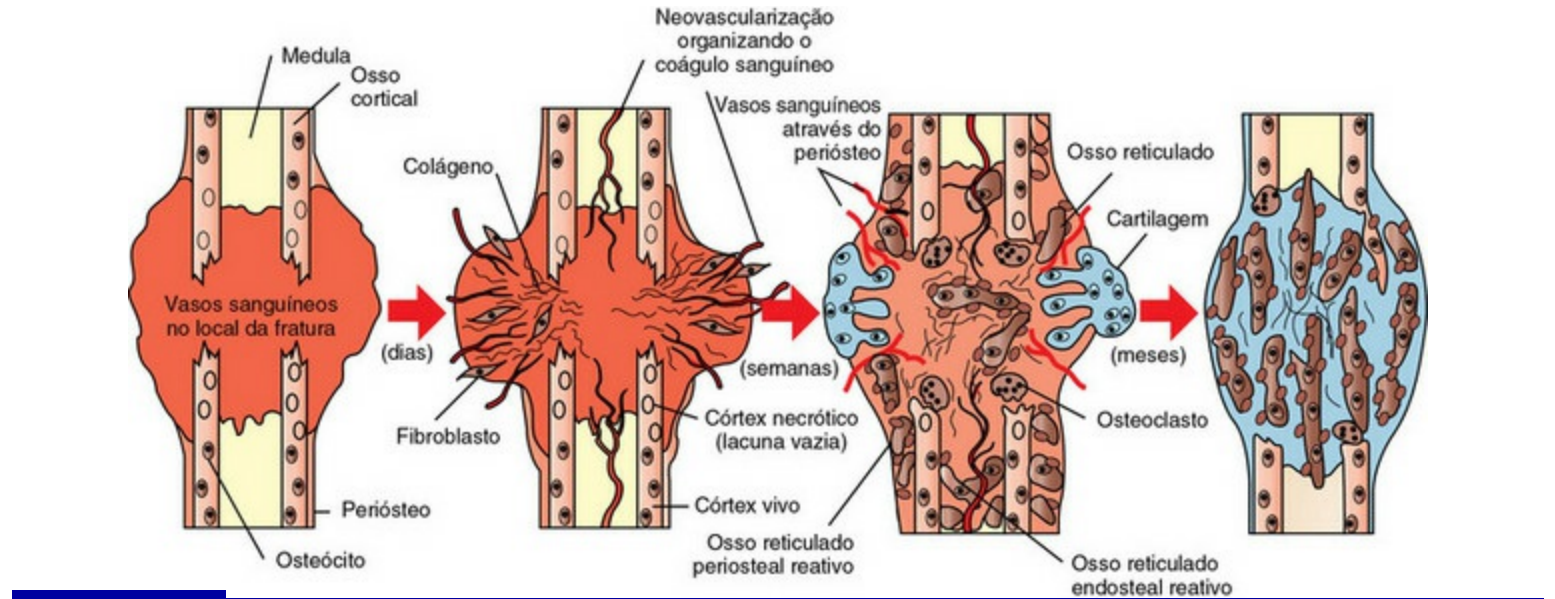



Fig. 16-74 Diagrama esquemático do curso temporal da formação de calo e reparação da fratura.

(Redesenhado de Rubin E: Essential pathology, ed 3, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.)

O termo “*calo*” refere-se a uma rede não organizada de osso reticulado que se forma após uma fratura podendo ser externo (formado pelo periósteo) ou interno (formado entre as extremidades dos fragmentos e na cavidade medular ou endósteo).

O calo “primário” deve formar uma ponte de conexão entre as extremidades, cercar o sítio de fratura e estabilizar a área (Fig. 16-75). Com o tempo, o osso reticulado no sítio de fratura é substituído por osso lamelar maduro e resistente (calo secundário). Dependendo das forças mecânicas que atuam no sítio, o calo pode sofrer redução no tamanho por osteoclastos até a restauração do tamanho ósseo normal. Entretanto, o processo pode demorar anos para se completar.

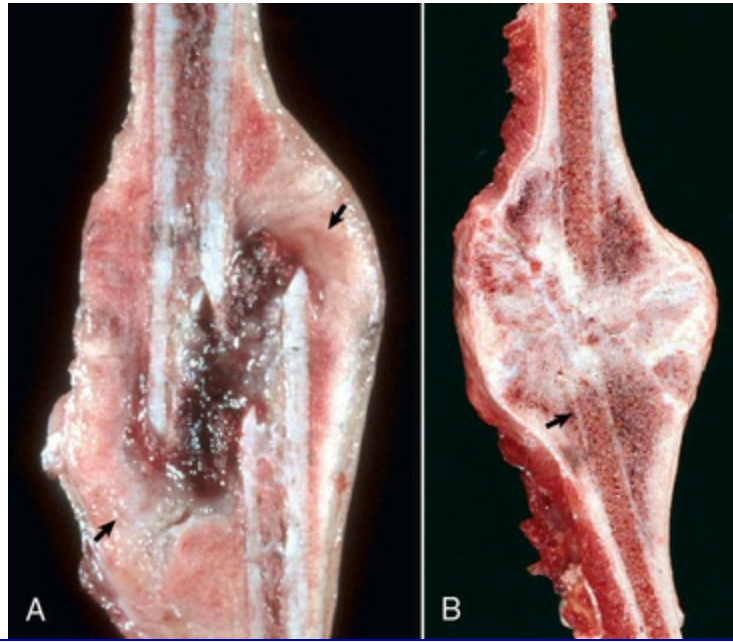



Fig. 16-75 Fraturas, estável e instável, osso, costela.

A, Fratura instável. As extremidades fraturadas da costela estão alinhadas incorretamente e há abundante calo externo composto por cartilagem e osso *(setas);* também presente em áreas de tecido fibroso entremeado à hemorragia. O tecido fibroso é produzido em regiões de tensão em uma fratura instável. **B,** Fratura estável. As extremidades fraturadas da costela estão alinhadas adequadamente e a fratura é estabilizada por abundante calo cartilaginoso que está sendo substituído por osso novo. Observar a localização do córtex original (a *seta* indica a superfície do periósteo original).

*(**A** Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** Cortesia de Dr. F. A. Leighton, College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan; e Noah’s Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Frequentemente, o calo contém cartilagem hialina em uma quantidade que reflete a adequação ao fornecimento de sangue; a redução no fornecimento ótimo de oxigênio promove a diferenciação das células-tronco mesenquimais em condroblastos em detrimento da diferenciação em osteoblastos. A cartilagem não oferece a resistência de um calo composto por osso reticular; entretanto, a cartilagem sofrerá ossificação endocondral e, portanto, contribuirá para a formação do calo ósseo

durante o processo de reparação.

A reparação rígida da fratura em geral resulta de intervenção cirúrgica e aplicação de dispositivos para manter as extremidades ósseas em contato ou em grande proximidade e manter a fratura estável durante o processo de reparação. De forma ideal, (mas raramente atingida ao longo da fratura inteira), ocorre a cicatriz de contato, na qual as extremidades da fratura entram em contato direto e não existe instabilidade. Em tais condições, a resolução do processo ocorre por formação de ponte osteonal direta do sítio de fratura (consulte a Figura Web 16-6 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os osteoclastos formando canais para novos ósteons "saltarão" a linha de fratura e novos ósteons "ligarão" as extremidades ósseas sem a formação de um calo. Caso exista um intervalo menor que 1 mm entre as extremidades ósseas, as células migrarão das extremidades da fratura e formarão osso lamelar em um ângulo reto à linha de fratura. O osso osteonal será eventualmente modelado em osso osteonal, paralelo ao eixo longo do osso. Nas fraturas rígidas com intervalos maiores que 1 mm o osso reticulado preencherá o intervalo e precisará ser modelado em osso osteonal (consulte a Figura Web 16-7 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult).

As complicações mais comuns na reparação de fratura estão relacionadas a suprimento sanguíneo inadequado, instabilidade e infecção. O suprimento sanguíneo inferior ao normal induz a síntese de cartilagem hialina; o fornecimento sanguíneo interrompido ao ponto de anóxia, induz a necrose. A tensão mecânica e a compressão no local da fratura também influenciam o processo de reparação favorecendo o desenvolvimento de tecido fibroso secundário ao movimento excessivo e tensão. O tecido fibroso maduro não é desejável uma vez que não estabiliza a fratura e, diferentemente da cartilagem, não atua como base para a síntese de osso. O excesso de tecido fibroso entre as extremidades ósseas em uma fratura pode resultar em uma não união. Com o tempo, as extremidades ósseas podem se tornar lisas e se mover em uma bolsa de tecido fibroso e cartilagem para formar uma falsa articulação ou pseudoartrose. Outros fatores que podem interferir no processo de reparação normal incluem a desnutrição e a interposição de grandes fragmentos de tecido ósseo

necrótico, músculo ou outros tecidos moles que podem levar à união atrasada ou à não união. As fraturas consolidam mais lentamente nos animais idosos provavelmente pela presença de menor quantidade de medula vermelha e células-tronco estromais constituintes.

Há várias complicações na reparação da fratura especificamente associadas aos implantes metálicos usados na estabilização da fratura. Os dispositivos metálicos muito grandes privam o osso das forças mecânicas normais (proteção contra o estresse) e resultam em perda óssea (atrofia por desuso). Os dispositivos de fixação intramedular têm o potencial de lesar o suprimento sanguíneo. O material implantado (metal, plásticos e cemento ósseo) frequentemente é separado do osso circundante por uma fina camada de tecido fibroso, algumas vezes com cartilagem metaplásica que se forma em resposta ao trauma operatório, mobilidade ou corrosão do implante. Além disso, a superfície de implante pode ser um nicho para crescimento bacteriano e a mistura de bactérias com o fluido amorfo do hospedeiro pode formar um biofilme resistente a antibióticos e células inflamatórias do hospedeiro. Os resíduos particulados microscópicos dos materiais de fixação implantados ("resíduos de desgaste") podem desencadear uma resposta macrofágica ou de células gigantes multinucleadas. Tais células inflamatórias podem liberar citocinas e fatores de crescimento que resultam em reabsorção óssea e deterioração da superfície do implante, causando desligamento e falha no implante. Neoplasias, presumivelmente induzidas pelos dispositivos de fixação da fratura, são raramente relatadas em humanos e na literatura veterinária e, usualmente, são secundárias à osteomielite crônica. O mecanismo pelo qual a osteomielite crônica poderia ser um fator predisponente para o desenvolvimento do osteossarcoma não é conhecido. De modo geral, acredita-se que qualquer lesão que cause proliferação celular (como seria esperado na osteomielite crônica) possa aumentar a possibilidade de dano espontâneo ao DNA por fatores tais como os radicais livres e a radiação solar, por exemplo.

A embolização gordurosa pulmonar a partir do tecido adiposo da medula óssea hematogênica secundária à fratura, ou a partir do trauma associado ao reparo, pode

causar doença clínica grave na espécie humana. A embolização de gordura secundária ao trauma à medula óssea é relativamente comum em humanos e cães, mas as consequências clínicas são relativamente raras. Experimentalmente, a embolização de gordura pode ser desenvolvida rapidamente em cães pela perfuração da cavidade medular seguida por pressurização. Curiosamente, a quantidade de gordura liberada da cavidade medular nos cães pela perfuração é maior nos ossos intactos do que nos ossos fraturados, possivelmente pela descompressão da cavidade medular no último caso.

Distúrbios articulares nos animais domésticos (cavalos, ruminantes [gado, ovinos e caprinos] , suínos, cães e gatos)

As articulações, ou junções entre os ossos, podem ser classificadas como as que não permitem essencialmente nenhum movimento (articulações fibrosas ou sinartroses [p. ex., suturas entre os ossos do crânio]) ou movimento limitado (articulação cartilaginosa ou anfiartrose [p. ex., articulações intervertebrais]) e as articulações que facilitam o movimento (articulação sinovial ou diartrose [p. ex., articulação femorotibiopatelar]). O guia para a avaliação *post mortem* das articulações é apresentado no Apêndice Web 16-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Anormalidades do crescimento e do desenvolvimento

Artrogripose

A artrogripose se refere à contratura congênita de uma articulação, usualmente simétrica e bilateral. Em geral, a causa da artrogripose espontânea não está estabelecida. Entretanto, a patogênese é bem-estabelecida nos surtos de infecções virais envolvendo lesão ao sistema nervoso central dos fetos (vírus Akabane e vírus da língua azul) em bovinos e ovinos. Em alguns casos, as lesões do sistema nervoso central são claramente hereditárias, com números significativos de proles acometidas após a introdução de um novo reprodutor macho. As lesões do sistema nervoso central resultam em degeneração ou atrofia de grupos musculares com subsequente contração do membro distal. Alternativamente, acredita-se que a intoxicação materna por certos alcaloides (coniina, na intoxicação por cicuta) e plantas lupinas (anagrina) resulte em paralisia fetal. A ausência de movimento fetal durante uma

janela crítica do desenvolvimento resulta em artrogripose, sendo bem-documentada experimentalmente. Na ocorrência de artrogripose secundária à ausência de movimento fetal no útero, não existe alteração articular primária. Em geral, ao seccionar os tendões ou a cápsula articular essas contraturas podem ser aliviadas e a articulação, reorientada. Em circunstâncias raras, há má formação articular congênita resultando em superfícies articulares incongruentes.

Cartilagem articular: A cartilagem articular usualmente está normal; porém, más formações sutis podem estar presentes.

Cápsula articular/sinóvia/fluido sinovial: Cápsula articular, sinóvia e fluido sinovial não apresentam lesões macroscópicas, exceto a perda de flexibilidade.

Osso subcondral: O osso subcondral usualmente está normal, exceto por más formações sutis.

Displasia do Quadril

A displasia do quadril (displasia coxofemoral) no cão é um importante problema ortopédico e é mais comum nas raças grandes e gigantes. Consiste em um traço poligênico complexo hereditário, e a expressão gênica em indivíduos pode ser modificada por fatores ambientais, incluindo peso e exercícios. Os cães que recebem quantidades restritas de calorias têm significativo atraso no início da displasia de quadril e na doença degenerativa articular. Muitas teorias diferentes com relação à etiopatogênese foram sugeridas, mas a maioria concorda que é uma doença biomecânica na qual a fraqueza articular do quadril (instabilidade) é um dos achados precoces essenciais, resultando, no final, em subluxação crônica e grave doença articular degenerativa secundária, com acentuada modelagem do acetábulo, além da cabeça e colo femorais. As lesões não estão presentes ao nascimento, mas podem estar bem avançadas por volta de um ano de idade. A lesão radiográfica prematura consiste em ossificação atrasada da borda do acetábulo craniodorsal, que pode ser identificada com sete semanas de idade em indivíduos severamente afetados.

A displasia do quadril também ocorre como uma doença herdada (recessiva, restrita ao sexo) em touros de determinadas raças de corte, incluindo Herefords. Os animais acometidos têm acetábulos rasos, fraqueza e instabilidade da articulação, que levam à doença articular degenerativa precocemente na vida.

Cartilagem articular: Na doença avançada, há notável erosão e ulceração da cartilagem articular da cabeça femoral e acetábulo.

Cápsula articular/sinóvia/ fluido sinovial: Na doença avançada, a cápsula articular se apresenta distendida e espessada, eventualmente contendo algumas áreas de metaplasia óssea e cartilaginosa e aumento de quantidade de fluido sinovial. O

ligamento redondo da cabeça femoral pode estar rompido. A lesão mais precoce e detectável ao microscópio nos casos de displasia do quadril consiste em uma sinovite linfoplasmocitária branda, que ocorre provavelmente de forma secundária à ruptura prematura da cartilagem.

Osso subcondral: Na doença avançada, a margem dorsal do acetábulo se achata e torna-se rasa e larga. Subsequentemente à ulceração da cartilagem da cabeça femoral, há eburnação do osso subjacente e formação de osteófitos periarticulares no fêmur e acetábulo.

Lesões inflamatórias

O termo *sinovite* é restrito à inflamação da sinóvia, enquanto o termo *artrite* implica lesões presentes também na cartilagem articular. Apesar de a artrite ser caracterizada pela presença de células inflamatórias na membrana sinovial, a natureza do processo inflamatório está em geral mais bem-refletida no volume e no caráter do exsudato no fluido sinovial. Em geral, é útil classificar as doenças de articulações como inflamatórias (p. ex., artrite reumatoide) ou não inflamatórias (p. ex., osteoartrite), apesar de alguns graus de inflamação estarem presentes em doenças articulares não inflamatórias. A artrite pode ser classificada com base na causa (bacteriana, viral, imunomediada estéril ou gota por depósitos de urato), duração (aguda, subaguda ou crônica) ou natureza do exsudato produzido (seroso, fibrinoso, purulento ou linfoplasmocitário). O termo *artropatia* é abrangente e refere-se a qualquer doença articular. Como a osteomielite, a artrite pode ser uma grave ameaça ao bem-estar causando dor e deformidade permanente. A cronicidade advém da incapacidade do animal em remover o agente ou a substância causativa, traumas repetidos, persistência de material da parede celular bacteriana ou inflamação autoimune contínua. A articulação pode progredir para doença articular degenerativa caso haja lesão irreversível à cartilagem ou à sinóvia, mesmo que a causa da inflamação primária esteja resolvida, O estágio final das artrites reumatoides em humanos (protótipo da artrite inflamatória) pode não ser distinguível da osteoartrite em estágio final (considerada pela maioria uma condição não inflamatória). A injúria às estruturas intra-articulares pode ser resultante do agente agressor ou substância ofensiva, processo inflamatório, enzimas proteolíticas liberadas das células dos tecidos cartilaginosos ou sinoviais, ativação das metaloproteinases latentes da matriz ou impossibilidade dos condrócitos degenerados ou necróticos em manter o teor de proteoglicanos da matriz. Os mediadores da inflamação que contribuem para a lesão articular incluem prostaglandinas, citocinas, leucotrienos, enzimas lisossômicas, radicais livres, óxido nítrico, neuropeptídeos e

produtos da coagulação ativada, cininas, complemento e sistemas fibrinolíticos do fluido sinovial.

Artrite Infecciosa

A bacteriemia neonatal secundária à onfalite ou à entrada orointestinal comumente induz a poliartrite em cordeiros, bezerros, leitões e potros. As bactérias podem também alcançar a articulação por inoculação direta, como em uma ferida perfurante, por extensão direta do tecido mole periarticular ou por extensão do osso adjacente; entretanto, tais rotas são pouco comuns. A osteomielite bacteriana pode se estender através do córtex da metáfise (Figs. 16-37 a 16-39) (especialmente nos animais jovens, nos quais esse córtex é fino ou incompleto) para a articulação, ou a osteomielite epifisária pode lisar diretamente através da cartilagem articular (Fig. 16-56). A artrite bacteriana não é comum nos caninos e felinos. Em um estudo retrospectivo em um hospital veterinário universitário, a maioria dos casos de artrite bacteriana nos cães envolvia a articulação femorotibiopatelar e ocorreu por complicações cirúrgicas na referida articulação.

As lesões de artrite infecciosa podem ser bastante similares, independentemente do agente; portanto, as lesões na seção a seguir são apresentadas em sequência de tempo de ocorrência e com base nas características do exsudato inicial (predominantemente neutrofílico (artrite supurativa) ou fibrinosa (artrite fibrinosa) (Tabela 16-2).

Cartilagem articular: A resposta da cartilagem à inflamação ao longo do tempo dependerá da natureza e da gravidade dos exsudatos. Na inflamação aguda, independentemente da natureza do exsudato inicial, a cartilagem articular está normal macroscópica e microscopicamente. Na artrite supurativa ou fibrinosa subaguda, pode haver adelgaçamento da cartilagem secundária à lise e erosão (discussão prévia) da matriz de colágeno pelas enzimas nos exsudatos, ativação das metaloproteinases da matriz e colapso da cartilagem como resultado de perda e incapacidade de reposição dos proteoglicanos ligados à água pelos condrócitos degenerados ou necróticos. Na artrite supurativa crônica, espera-se erosão e ulceração extensas da cartilagem (Fig. 16-76). Na artrite fibrinosa crônica, pode também haver ulceração da cartilagem, porém não é tão consistente quanto na artrite supurativa crônica. Além disso, na artrite fibrinosa crônica a formação de *pannus* pode ocorrer, fato incomum na artrite supurativa crônica. Como descrito previamente, espera-se erosão e ulceração da cartilagem subsequentemente à formação de *pannus*. Na artrite infecciosa crônica na qual não houve exsudato agudo na articulação, a perda de cartilagem pode ser bastante lenta e ocorrer secundariamente à sinovite linfoplasmocitária de baixo grau (adiante discussão sobre

o tema).

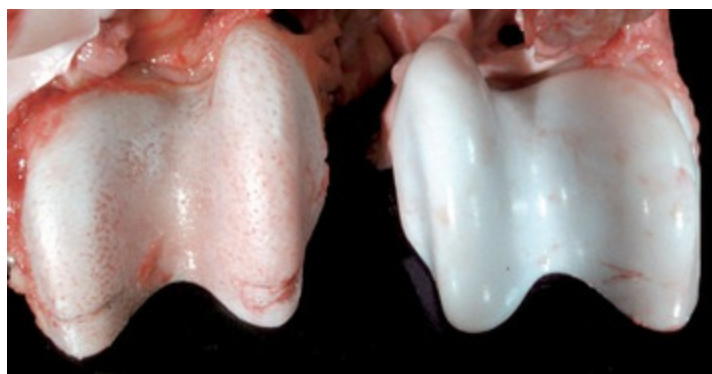



Fig. 16-76 Artrite supurativa crônica (ativa), osso tíbio-tarsal. Superfície articular, jarrete, equino *(esquerda)* e osso contralateral normal *(direita)*.

A inflamação supurativa causou erosões disseminadas (lises) da cartilagem articular que aparecem como áreas escuras marcadas por depressões na superfície articular *(esquerda)*. A descoloração avermelhada destas áreas é devido à exposição da medula óssea subcondral (vascularizada) que agora é visível nas áreas adelgaçadas de cartilagem. O osso tíbio-tarsal esquerdo normal está à direita.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Cápsula articular/sinóvia/ fluido sinovial: Na artrite supurativa e fibrinosa agudas, o fluido sinovial apresenta usualmente viscosidade reduzida, por uma combinação de digestão enzimática dos glicosaminoglicanos e diluição do fluido sinovial pelo edema. O fluido pode estar turvo pela presença de neutrófilos e redes de fibrina, e possivelmente avermelhado pela presença de hemorragia branda. O exsudato no fluido sinovial pode ser extenso em lesões agudas (Fig. 16-77), enquanto a membrana sinovial pode se mostrar apenas discretamente hiperêmica e edematosa, mesmo microscopicamente. Portanto, na artrite aguda a avaliação do fluido sinovial pode ser muito mais informativa do que a avaliação da membrana sinovial. Relatos em equinos sugerem que a identificação de bactérias através de cultura bacteriológica do fluido sinovial é mais sensível do que a cultura da membrana sinovial ou exame histológico com corantes especiais. Por outro lado, em cães a cultura da membrana sinovial é mais sensível do que a cultura do fluido sinovial. Dadas estas discrepâncias, pode ser prudente a cultura de ambos os tecidos. As lesões podem resolver-se efetivamente sem defeitos residuais na artrite bacteriana aguda fibrinosa ou supurativa tratada efetivamente com antibióticos.

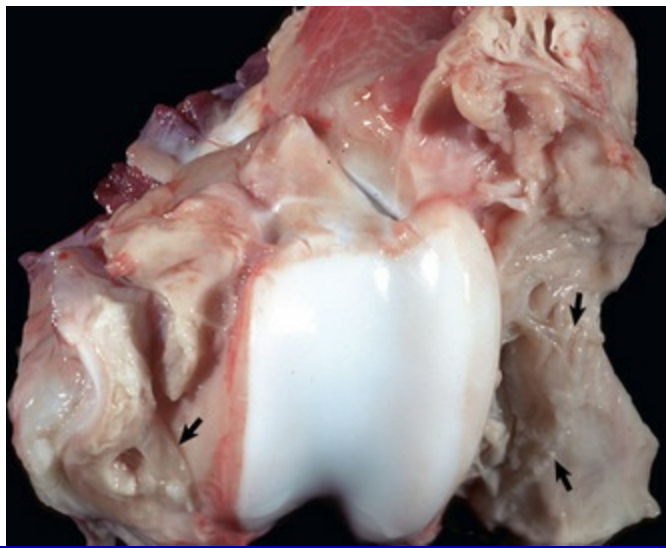



Fig. 16-77 Artrite fibrinosa aguda, osso, articulação tíbio-tarsal (jarrete), bezerro.
A cavidade articular está distendida por camadas de fibrina amarelo-acastanhada que revestem a superfície sinovial *(setas)* da cápsula articular.

(Cortesia de Dr. CS Patton, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Nas artrites fibrinosa e supurativa subagudas e na artrite infecciosa subaguda, nas quais não tenha havido exsudato agudo na articulação, independentemente da causa, espera-se que a sinóvia tenha inflamação linfoplasmocitária, apresentando hiperplasia variável das células sinoviais de revestimento (Fig. 16-78). A inflamação linfoplasmocitária reflete a imunogenicidade do agente infeccioso. A hiperplasia sinovial é uma resposta não específica, possivelmente uma tentativa de aumentar a produção de fluido sinovial. Nas artrites supurativa e fibrinosa subagudas (e crônicas), é incomum encontrar números significativos de neutrófilos e depósitos de fibrina, respectivamente, na membrana sinovial, uma vez que se espera que o exsudato origine-se da membrana e entre no espaço articular.

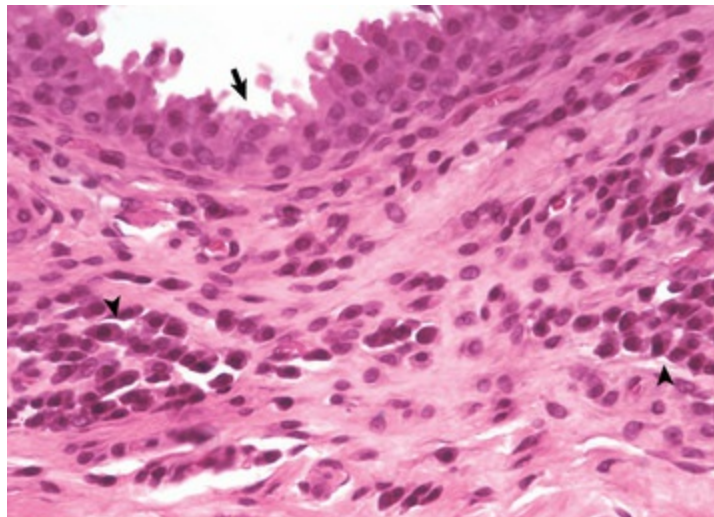



Fig. 16-78 Sinovite subaguda, cápsula articular, cão.
Há acentuada hiperplasia de células sinoviais *(seta)* e infiltração de linfócitos e plasmócitos na

subíntima sinovial *(ponta de seta)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Na artrite supurativa crônica, o tecido de granulação com pronunciada inflamação linfoplasmocitária pode substituir a membrana sinovial e pode haver notável fibrose da cápsula articular. Na artrite fibrinosa crônica, se os depósitos de fibrina forem extensos, podem ser invadidos e substituídos por tecido fibroso, levando à restrição no movimento articular. A artrite fibrinosa crônica (p. ex., erisipela e micoplasmose [adiante discussão sobre o tema]) de longa duração é frequentemente acompanhada de pronunciada hipertrofia dos vilos, inflamação sinovial linfoplasmocitária e formação de *pannus*, além de destruição progressiva da cartilagem (Fig. 16-79). Na artrite fibrinosa crônica e artrite supurativa crônica, fibrina e pus (exsudato supurativo) continuam a ser produzidos e presentes no espaço articular nas lesões ativas (bactérias estão ainda presentes). A anquilose fibrosa das articulações pode ocorrer nos casos extremos de artrite supurativa ou fibrinosa.

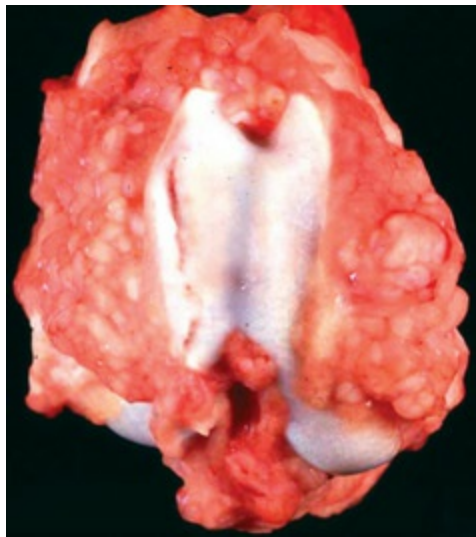



Fig. 16-79 Sinovite fibrinosa crônica (ativa), erisipela, articulação femoropatelar, suíno.

A artrite crônica por *Erysipelothrix rhusiopathiae* resultou em hipertrofia vilosa da membrana sinovial. As extremidades de alguns vilos estão hemorrágicas e necróticas.

(Cortesia de Dr. D. Harrington, College of Veterinary Medicine, Purdue University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Osso subcondral: O osso subcondral é afetado somente de uma forma secundária na artrite infecciosa. Na artrite purulenta crônica, os exsudatos podem erodir a cartilagem articular sobrejacente e se estender para a placa óssea subcondral (Fig. 16-80). Se houver claudicação crônica grave, o osso subcondral pode sofrer atrofia por desuso e tornar-se osteopênico.

Fig. 16-80 Discospondilite supurativa, articulação, disco intervertebral, cão.
Discospondilite (inflamação do disco intervertebral e vértebras adjacentes) supurativa crônica acentuada com marcante lise do disco e córtex, epífises e metáfises das vértebras adjacentes.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Artrite Bacteriana

Diversas espécies de bactérias podem causar artrite nos animais. A duração da artrite bacteriana é variável; alguns organismos são removidos rapidamente e a sinovite tem curta duração. Em outras ocasiões, as bactérias podem persistir e o processo inflamatório pode se tornar crônico, mas ainda permanece ativo. A extensão e o mecanismo de destruição cartilaginosa diferem um pouco dependendo da natureza do exsudato. A natureza dos exsudatos depende do agente infeccioso envolvido. Em geral, a inflamação fibrinosa envolve mais frequentemente bactérias gram-negativas, enquanto a artrite supurativa envolve principalmente bactérias gram-positivas. Os exsudatos na articulação nos estágios agudos da infecção por bactérias gram-positivas podem ser principalmente fibrinosos e se tornar purulentos com o tempo. A artrite fibrosa crônica em suínos causada pela forma septicêmica da infecção por *Erysipelothrix rhusiopathiae* consiste em uma exceção às generalidades anteriores sobre inflamação fibrinosa causada por bactérias gram-negativas. O *Erysipelothrix rhusiopathiae,* uma bactéria gram-positiva, causa uma artrite fibrinosa que não se torna purulenta com o tempo. Os animais convalescentes podem ter lesões secundárias à localização da *Erysipelothrix rhusiopathiae* na pele, articulações sinoviais, endocárdio valvular ou discos intervertebrais. A poliartrite dolorosa crônica é uma sequela comum. O *Arcanobacterium pyogenes* é uma causa comum de artrite supurativa nos bovinos e suínos. Por exemplo, a *Escherichia coli* (fibrinosa) e os estreptococos (supurativa) causam inicialmente septicemia em bezerros e leitões recém-nascidos e então se localizam nas articulações, meninges e, algumas vezes, superfícies serosas. Frequentemente, a sinovite é serofibrinosa nos estágios iniciais, tornando-se purulenta com o progredir da doença. O *Haemophilus parasuis* (fibrinosa) causa a doença de Glasser em suínos de oito a 16 semanas de idade. As lesões

consistem em polisserosite, poliartrite e meningite fibrinosas. Uma poliartrite serofibrinosa aguda é vista frequentemente nos bovinos que morrem de meningoencefalite trombótica causada pelo *Haemophilus somnus*.

A *Borrelia burgdorferi* é uma bactéria espiroqueta que causa a doença de Lyme (borreliose), enfermidade infecciosa transmitida por carrapatos. A artrite pode acometer uma ou múltiplas articulações no contexto da doença de Lyme em cães, bovinos e nos equinos. Em estudos experimentais em cães, a claudicação se desenvolveu em aproximadamente metade dos animais infectados em dois ou mais meses pós-infecção. Nos estágios agudos da doença, o exsudato é uma combinação de inflamação fibrinosa e supurativa (fibrinopurulenta). Nos estágios crônicos, o *pannus* (geralmente uma sequela da artrite fibrinosa) e a inflamação supurativa crônica podem ser vistos.

Artrite por Micoplasma

Em geral, a natureza das lesões da artrite por micoplasma é similar àquela descrita previamente para artrite fibrinosa causada por bactérias. Usualmente várias articulações estão envolvidas, indicando a via hematógena de infecção. O *Mycoplasma hyorhinis* causa poliartrite fibrinosa e polisserosite em suínos desmamados e o *Mycoplasma hyosynoviae* causa poliartrite fibrinosa em suínos com mais de três meses de idade. Não se sabe ao certo como os micoplasmas ganham acesso à circulação e no final às articulações, mas é provável uma via oral-faríngea/pulmonar secundária a estresse ou doença respiratória concomitante, na medida em que ambos os agentes são usualmente isolados de regiões nasais e faríngeas em indivíduos assintomáticos.

O *Mycoplasma bovis* causa poliartrite fibrinosa a piogranulomatosa em bovinos confinados, e a doença é caracterizada por claudicação e tumefação das grandes articulações sinoviais dos membros, que podem conter grandes volumes de exsudato serofibrinoso a francamente supurativo. O *Mycoplasma bovis* provavelmente alcança as articulações por meio de rota hematógena, possivelmente secundariamente a mastite ou pneumonia por micoplasma.

Artrite Viral

A primeira artrite viral descoberta foi a artrite por reovírus em galinhas. Neste momento, ocorreu grande esperança de que as artrites idiopáticas (p. ex., as artrites reumatoides) poderiam também apresentar uma etiologia viral; contudo, excetuando-se os caprinos, as artrites virais não aparentam ser uma doença significante, ou mesmo reconhecida nos mamíferos domésticos. O vírus da artrite-encefalite caprina (retrovírus) causa artrite fibrinosa crônica em caprinos idosos. A doença é caracterizada por claudicação debilitante, higromas carpais e distensão das

articulações sinoviais maiores. Os casos crônicos exibem sinovite linfoplasmocitária, hiperplasia sinovial vilosa e a formação de *pannus*, típicas da artrite fibrinosa crônica. Lesões adicionais que são peculiares em casos crônicos desta doença são a necrose e mineralização dos vilos sinoviais, que podem apresentar uma membrana com aparência branco-calcária.

Artrite não Infecciosa

As artrites não infecciosas incluem as doenças articulares específicas que têm inflamação como evento iniciante, mas são sabidamente estéreis. Essas doenças são frequentemente classificadas como erosiva e não erosiva, dependendo do efeito da doença na cartilagem articular. A seguir três exemplos de artrite erosiva estéril. Tais doenças são com frequência, crônicas, eventualmente persistindo por meses, na medida em que são de difícil controle através de medicação.

Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide no cão é uma poliartrite rara, crônica, estéril e erosiva que se assemelha à doença humana. A causa não é conhecida em ambas as espécies, embora esteja claro que o processo é imunomediado (imunidade mediada por células e a humoral). Os anticorpos (fator reumatoide) das classes imunoglobulínicas IgG ou IgM são produzidos em resposta a um estímulo desconhecido. Os fatores que podem estar envolvidos incluem alterações na configuração esteárica da IgG, persistência de componentes da parede celular bacteriana que fazem reação cruzada com os proteoglicanos normais, anticorpos anticolágeno e atividade supressora dos linfócitos T defeituosa são fatores que podem estar envolvidos. Os neutrófilos ativados pela fagocitose de imunocomplexos liberam as enzimas lisossomais, que sustentam a reação inflamatória e lesam estruturas intra-articulares. Além dos mediadores inflamatórios e seus efeitos na sinóvia e na cartilagem, a artrite reumatoide caracteristicamente inclui formação exuberante de *pannus* (Figs. 16-31 e 16-32). Os fibroblastos no *pannus* podem degradar enzimaticamente a cartilagem, e o *pannus* pode atuar também como uma barreira física entre o fluido sinovial e a cartilagem, impedindo a nutrição dos condrócitos. Os anticorpos contra o colágeno normal e alterado da cartilagem articular estão presentes nos casos humanos de artrite reumatoide e podem ser importantes mediadores da inflamação e das lesões articulares contínuas que ocorrem nessa doença. Em cães, a artrite reumatoide é caracterizada clinicamente por claudicação progressiva envolvendo primariamente as articulações distais dos membros (articulações: carpal, tarsal e falangeal).

Artrite Reativa

Artrite reativa é o nome dado a uma oligoartrite erosiva estéril de patogênese incerta. Esta condição raramente é relatada em animais domésticos, mas consiste em um problema reconhecido em colônias de pesquisa de primatas como uma ocorrência subsequente à doença da diarreia, sendo provavelmente subdiagnosticada em outras espécies. A artrite reativa é definida clinicamente como uma inflamação estéril nas articulações que ocorre subsequentemente a uma inflamação infecciosa em outros sistemas de órgãos — usualmente intestinal e urogenital em humanos; em geral é causada por bactérias como *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter e Shigella*. Foram apresentadas diversas hipóteses que não são mutuamente exclusivas, incluindo: reatividade cruzada (semelhança molecular) entre as proteínas de choque bacterianas e os glicosaminoglicanos articulares, o inexplicável alojamento articular dos linfócitos intestinais sensibilizados e a inexplicável localização dos peptidoglicanos bacterianos antigênicos nas articulações.

Artrite Estéril Pós-infecciosa

Suspeita-se que a artrite estéril pós-infecciosa represente a reação imune aos produtos de degradação antigênicos das paredes celulares bacterianas que podem permanecer sequestrados em uma articulação após uma infecção bacteriana confirmada na articulação. A seguir temos a descrição das lesões ocorrendo em três tipos de artrite não infecciosa erosiva.

Cartilagem articular: A erosão da cartilagem que é claramente relatada na presença de *pannus* é esperada nas fases subagudas da doença, sendo posteriormente seguida por ulceração que pode ser extensa.

Cápsula articular/sinóvia/fluido sinovial: Macroscopicamente, as lesões nos casos avançados consistem em uma hipertrofia visível das vilosidades na membrana sinovial, formação de *pannus* que pode aparecer como uma camada sobrejacente ao osso subcondral com aparência de veludo, osteófitos periarticulares, e, em alguns casos, anquilose fibrosa das articulações afetadas. Microscopicamente, as alterações na articulação são hiperplasia das células sinoviais de revestimento e infiltração de grande número de plasmócitos e linfócitos na sinóvia. Adicionalmente, focos necróticos, exsudato fibrinoso e neutrófilos infiltrativos podem estar presentes na sinóvia. O fluido sinovial contém grande quantidade de neutrófilos.

Osso subcondral: Particularmente nos casos de doença ativa com formação de *pannus*, o osso subcondral exibe alterações líticas. Pode haver presença de osteoartrite secundária na doença crônica, podendo resultar em esclerose óssea subcondral.

Artrite não Infecciosa não Erosiva

A artrite não infecciosa não erosiva foi mais bem-descrita no cão. Na maioria dos casos são oligoartrites simétricas idiopáticas, mas podem estar associadas a doenças imunomediadas estéreis concomitantes, como meningite/arterite responsiva aos esteroides, neoplasia e inflamação de origem infecciosa em outros órgãos (artrite reativa não erosiva), e lúpus eritematoso sistêmico (SLE). Cães com SLE podem apresentar também dermatite, anemia, trombocitopenia, polimiosite e glomerulonefrite. Não está claro por que a artrite não infecciosa não erosiva, que se supõe ser mediada por imunocomplexos sinoviotrópicos, não resulta em destruição articular, como ocorre na artrite reumatoide.

Cartilagem articular: Lesões articulares cartilaginosas não são esperadas na artrite não erosiva, mesmo em casos crônicos.

Cápsula articular/sinóvia/fluido sinovial: A hipertrofia vilosa pode ser de mínima a acentuada com variável sinovite neutrofílica e linfoplasmocitária. O exsudato no fluido sinovial na artrite não erosiva crônica é neutrofílico.

Osso subcondral: Não são esperadas lesões do osso subcondral na artrite não erosiva.

Na doença articular inflamatória estéril, um diagnóstico definitivo em geral não é possível. Deve-se lembrar que a resposta aos antibióticos não confirma que o processo tenha sido resultado de agentes infecciosos. Os antibióticos que reduzem as bactérias gram-positivas no intestino podem permitir o supercrescimento de coliformes e a produção elevada de lipopolissacarídeos. A absorção intestinal aumentada de lipopolissacarídeos está associada aos poucos sinais clínicos na artrite autoimune, possivelmente pela baixa regulação do sistema imune ou pelo estabelecimento de um reconhecimento autoimune mais rigoroso.

Doença por Deposição de Cristal

A doença por deposição de cristal é caracterizada por depósitos de minerais como uratos, fosfatos de cálcio e pirofosfatos de cálcio na cartilagem articular e/ou no tecido mole das articulações. A doença clínica causada por deposição de cristal é rara nos mamíferos domésticos. As espécies com ausência de enzima uricase (primatas, aves e répteis), uma enzima que promove a oxidação do ácido úrico em alantoína, podem experimentar acúmulo excessivo de ácido úrico no sangue. A sinovite induzida por cristal com degeneração secundária da cartilagem articular ocorre quando os cristais de urato são depositados nas articulações e ao redor delas, uma condição conhecida como *gota*. Os depósitos de urato, denominados *tofos,* incitam uma inflamação granulomatosa aguda a crônica e podem aparecer macroscopicamente como material caseoso branco. A doença articular envolvendo uma ou mais articulações foi também relatada em cães jovens resultante da deposição de cálcio e

fósforo em diferentes formas (doença por deposição de pirofosfato de cálcio, "pseudogota" e doença por deposição de fosfato de cálcio) no tecido mole de sinóvia, cápsula articular e ligamentos adjacentes. Doenças metabólicas subjacentes não são reconhecidas. A doença de deposição de cristal intra-articular é possivelmente a doença de deposição cristalina mais comum, mas usualmente é silenciosa clinicamente. Esta condição é causada usualmente por deposição de pirofosfato de cálcio, podendo ocorrer em locais onde equinos e cães estejam sujeitos ao uso mecânico aumentado (articulação escapuloumeral de cães de corrida e articulações metacarpofalangeal e metatarsofalangeal de equinos). A deposição inicia-se ao redor dos condrócitos e pode ser vista macroscopicamente como focos brancos brilhantes. A importância da deposição é incerta, mas pode desempenhar um papel na progressão da doença articular degenerativa.

Doença articular degenerativa

As doenças articulares degenerativas (osteoartrite, osteoartrose), reconhecidas desde a antiguidade são doenças destrutivas da cartilagem articular das articulações sinoviais que ocorrem em todos os animais com esqueleto ósseo (Tabela 16-6). Pode ser monoarticular ou poliarticular, pode ocorrer em animais imaturos ou maduros, e pode ser sintomática ou clinicamente silenciosa. Os animais afetados têm graus variados de aumento e deformidade da articulação, dor e disfunção articular. A etiopatogenia da doença articular degenerativa não é completamente compreendida e é provável que o termo abranja uma variedade de doenças que têm um estágio final comum (Fig. 16-81). As alterações iniciais podem resultar de lesão traumática à cartilagem articular, inflamação da sinóvia, aumento da rigidez do osso subcondral ou anormalidades na conformação, estabilidade articular e congruência das superfícies articulares (Fig. 16-82). O fator de risco número um para a doença articular degenerativa em humanos é a idade, apesar da doença não ser considerada uma consequência inevitável do envelhecimento. A maioria dos casos em humanos são primários (sem causa identificável); contudo, a maioria dos casos em animais aparenta ser de origem secundária, com a osteocondrose como um fator de predisposição importante nas espécies que apresentam alta prevalência da doença.

Tabela 16-6 Doença Articular Degenerativa

Estágio	Aparência Macroscópica	Lesão Microscópica
Degeneração precoce	Normal, a cartilagem articular pode estar ligeiramente mole a palpação	Aumento brando na espessura da cartilagem articular; diminuição aparente no conteúdo de

		proteoglicanos com coloração histoquímica para polissacarídeos sulfatados (p. ex., azul de toluidina, safranina O)
Branda	Pode parecer normal; a cartilagem articular pode conter erosões superficiais e a espessura pode estar normal ou reduzida	Alterações degenerativas envolvendo a cartilagem articular superficial, incluindo degeneração /necrose de condrócitos e fibrilação superficial
Moderada	A cartilagem articular contém áreas focalmente extensas de fibrilação (aparência desgastada)	Perda da integridade da cartilagem articular, com fibrilação e perda de tecido se estendendo às zonas tangencial e radial; a alteração pode ser acompanhada de sinovite discreta, aumento focalmente extensivo da espessura do osso subcondral e osteófitos periarticulares
Crônica	Perda total da cartilagem articular com exposição do osso subcondral espessado; a superfície do osso subcondral espessado pode estar lisa (eburnação); os osteófitos podem ser visíveis macroscopicamente e a cápsula articular pode estar espessada	Perda de cartilagem no nível do osso subcondral; o osso subcondral pode estar severamente espessado; osteofite periarticular está quase sempre presente; pode haver presença de cistos subcondrais; a sinóvia exibe inflamação crônica e fibrose

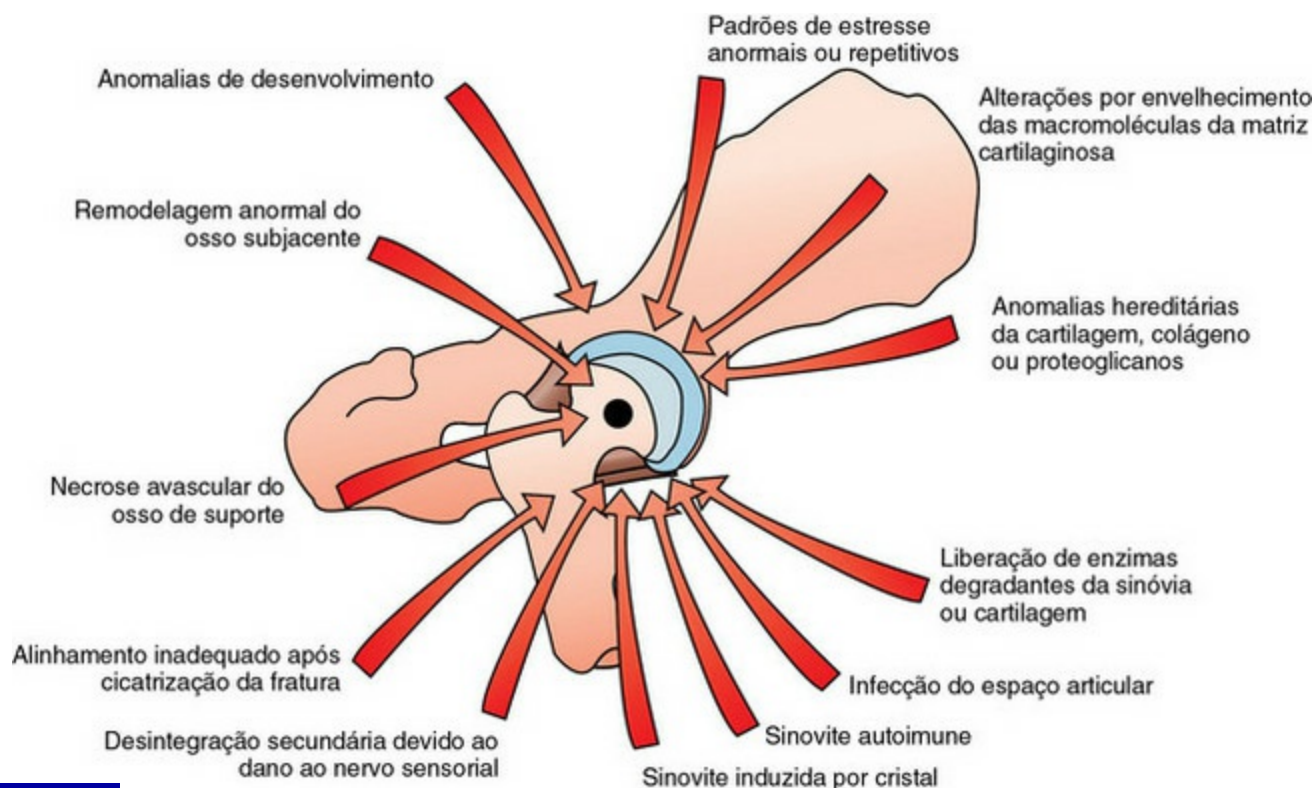



Fig. 16-81 Diagrama esquemático ilustrando a doença articular degenerativa da articulação coxofemoral.

(Redesenhado de Damjanov I, Linder J: Anderson's pathology, ed 10, St Louis, 1996, Mosby.)

Fig. 16-82 Espondilose anquilosante, articulações, intervertebral, touro.
A proliferação óssea (ventralmente) formou pontes no espaço intervertebral entre as vértebras adjacentes e causou fusão (anquilose) de diversas articulações. A formação de osso novo periosteal nas superfícies periosteais ventral e lateral das vértebras é denominada espondilose e pode ser resultado de instabilidade mecânica ou estresse mecânico excessivo nos discos intervertebrais.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

A alteração bioquímica inicial da cartilagem articular na doença articular degenerativa é a perda dos agregados de proteoglicanos. Nos estágios iniciais de degeneração, a perda de proteoglicanos está associada a um aumento no conteúdo de água da matriz cartilaginosa, que causa intumescimento do tecido. Tal fato pode aparentar contradição, pois os proteoglicanos na cartilagem normal desempenham um papel crítico na ligação com a água. A explicação para isso não é clara, mas a água aumentada na matriz em estágios iniciais da doença articular degenerativa não se liga normalmente aos proteoglicanos e não contribui para a lubrificação normal e para o fluxo de nutrientes e produtos de degradação como foi descrito previamente. Além disso, as proteínas centrais dos agregados de proteoglicanos são suscetíveis à ação das proteoglicanases neutras, cuja quantidade está aumentada na fase inicial da doença articular degenerativa. Na eletromicrografia, as constatações da doença articular degenerativa inicial incluem perda focal da camada amorfa que cobre a superfície da cartilagem articular e desgaste das fibras de colágeno superficiais. A perda contínua de proteoglicanos interfere na lubrificação da articulação e permite que as fibras de colágeno colapsem umas sobre as outras ao longo de linhas perpendiculares à superfície articular, por causa da perda do gel hidratado de proteoglicanos e da água que mantinha normalmente as fibras separadas.

A sinovite na doença articular degenerativa é geralmente branda, ocorrendo secundariamente à liberação de mediadores inflamatórios pelos condrócitos lesados e dos macrófagos sinoviais que têm produtos de degradação cartilaginosos fagocitados.

Cartilagem articular: As lesões apresentam frequentemente topografia variável na

articulação. A perda de proteoglicanos e a ligação imprópria de água (aumento real no conteúdo aquoso) fazem com que a cartilagem articular se torne mole (condromalácia). Nas articulações do tipo gínglimo, sulcos lineares podem estar frequentemente presentes, particularmente nos equinos (Fig. 16-17). Histologicamente, representam depressões lineares na cartilagem associadas a condrócitos necróticos disseminados e perda localizada de proteoglicano. A patogênese desses sulcos é incerta, mas acredita-se que possam representar sequelas de derrames ou vazamentos do fluido sinovial secundárias à falta de adaptação das superfícies articulares. Alternativamente, eles podem aparecer em uma superfície oposta da articulação em lesões como fraturas em lasca, caso no qual a lesão mecânica direta é mais provável. A condromalácia é seguida por desgaste anormal da cartilagem e perda da cartilagem articular superficial (erosão precoce). À medida que as lesões progridem, as erosões se tornam mais profundas (cartilagem se torna mais delgada) e pode ser visualizado um desgaste das fibras de colágeno ao longo de sua disposição radial (fibrilação [Figs. 16-27 e 16-28]). Esta consequência pode ser apreciada macroscopicamente como uma superfície articular áspera, opaca, frequentemente com descoloração amarela a marrom da cartilagem. Lesões avançadas podem ter notável perda da cartilagem até abaixo da camada mineralizada e do osso subcondral (ulceração [Fig. 16-29]).

Cápsula articular/sinóvia/fluido sinovial: Uma sinovite caracterizada por hipertrofia vilosa, hiperplasia dos sinoviócitos e infiltração de linfócitos, plasmócitos e macrófagos está usualmente presente nos casos crônicos. O fluido sinovial não apresenta exsudatos e é claro e incolor, mas pode ter a viscosidade reduzida por causa do filtrado de plasma aumentado relativo aos glicosaminoglicanos no fluido sinovial e pela degradação aumentada de glicosaminoglicanos pelas enzimas liberadas pela sinóvia inflamada. A fibrose da cápsula articular secundária à instabilidade ou liberação de citocinas, tais como o TGF-β, pode contribuir, juntamente com a osteofitose e a incongruência articular, para a rigidez articular e o limitado alcance de movimento observados na doença articular degenerativa avançada.

Osso subcondral: Na doença avançada, a grave esclerose do osso subcondral é um achado consistente. Alguns pesquisadores consideram o aumento brando na espessura do osso subcondral uma lesão prematura da doença articular degenerativa, possivelmente precedendo o dano à cartilagem articular. Caso a cartilagem articular esteja ulcerada e a articulação permaneça em uso, o osso subcondral exposto pode desenvolver uma aparência lisa e polida (eburnação). Osteófitos marginais (periarticulares), particularmente com instabilidade articular, formam-se e pode haver pronunciada modelagem do osso epifisário e metafisário por causa do uso

mecânico alterado. A fusão articular, causada por uma combinação de ponte óssea ou fibrosa (anquilose) do espaço articular, pode ocorrer. Podem estar presentes, particularmente em casos graves, cistos de osso subcondral na doença articular degenerativa caracterizados por cavidades no osso subcondral com um revestimento sinovial-símile, além de lise e fibrose ósseas osteoclásticas periféricas. Presumivelmente, os cistos são secundários às fissuras na cartilagem sobrejacente ou no osso que sofreu eburnação, permitindo que o fluido sinovial seja impelido para o interior do osso subcondral. Esses cistos aparentemente são mais comuns em humanos do que em animais domésticos, possivelmente como resultado de doença de longa duração nos primeiros. Cobaias Hartley desenvolvem espontaneamente doença articular degenerativa nas articulações antes de um ano de idade. Os cistos subcondrais estão presentes na superfície articular tibial proximal e parecem ser invaginações das membranas sinoviais circundando os ligamentos cruzados conforme se inserem no osso subcondral.

Degeneração dos discos intervertebrais

A degeneração dos discos intervertebrais é geralmente um fenômeno relacionado à idade em muitas espécies. Em geral, a perda de água e proteoglicanos, a reduzida celularidade e o aumento no conteúdo de colágeno do núcleo pulposo ocorrem a ponto de dificultar a distinção entre o núcleo pulposo e o anel. Macroscopicamente, a parte central do disco degenerado é amarelo-acastanhada e é composta de material fibrocartilaginoso friável (Fig. 16-83). As alterações degenerativas são provavelmente causadas por várias agressões metabólicas e mecânicas que levam a um colapso dos agregados de proteoglicanos no núcleo pulposo e a alterações degenerativas no anel fibroso. O movimento do tipo rotacional e compressivo pode lesar o anel fibroso. Alterações na estrutura do núcleo pulposo, juntamente com um anel enfraquecido, com frequência levam a lacerações ou fissuras concêntricas e radiais no anel, que permitem a protrusão ou herniação do material do núcleo pulposo (Fig. 16-84). A herniação geralmente é dorsal nos animais domésticos. Em humanos (raramente nos animais domésticos), o material do disco pode ser expulso através da placa terminal para o corpo vertebral, produzindo uma lesão conhecida como *nodo de Schmorl*.

Fig. 16-83 Doença de disco intervertebral, disco intervertebral degenerado. Disco prolapsado, espondilose anquilosante, articulação intervertebral, cão.

A protrusão dorsal de um núcleo pulposo degenerado comprimiu a medula espinal. A anquilose ventral marcante (formação de osteófito periarticular coalescente) é secundária à instabilidade da articulação.

(Cortesia de J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

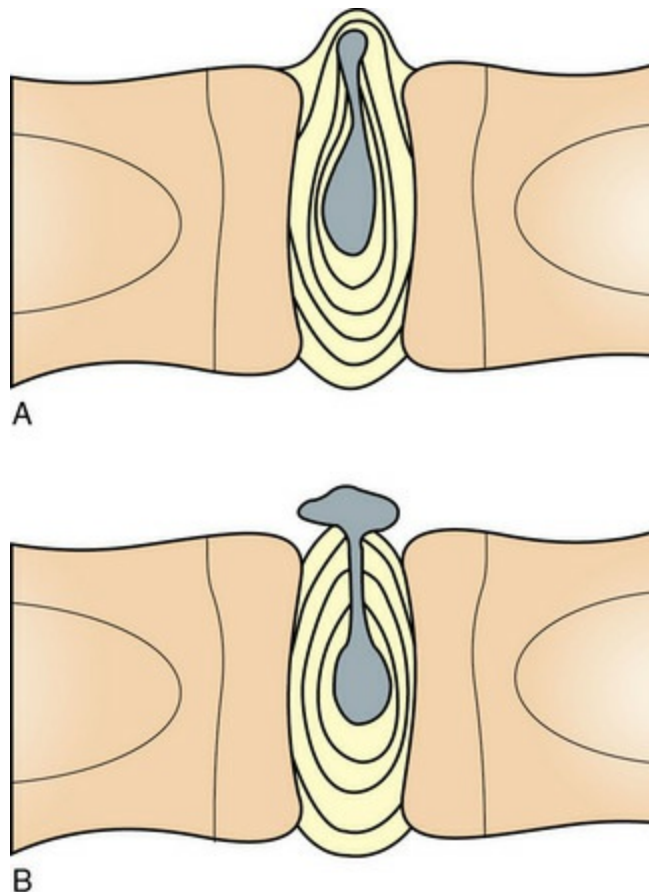



Fig. 16-84 Diagrama esquemático ilustrando os estágios do prolapso do núcleo pulposo na doença do disco intervertebral.

A, O prolapso do núcleo pulposo pode ser secundário à ruptura parcial do anel fibroso. **B,** A ruptura completa do anel fibroso permite a extrusão do núcleo pulposo para o canal vertebral.

Nos cães de raças condrodistróficas, como o Dachshund, a metaplasia condroide

do núcleo pulposo é seguida por calcificação durante o primeiro ano de vida. Essas alterações podem resultar em prolapso do disco, com total ruptura do anel fibroso e extrusão do material do disco para o canal vertebral nos sítios de estresse mecânico, como as vértebras cervicais e toracolombares.

A doença senil degenerativa do disco ocorre, independentemente da raça, no cão e também em humanos, suínos e equinos. Essas lesões são caracterizadas por desidratação progressiva e colagenização do núcleo pulposo e degeneração do anel fibroso. As lesões se desenvolvem lentamente, sendo que a calcificação é rara. O prolapso do disco é secundário à ruptura parcial do anel fibroso e é caracterizado pela protrusão da superfície dorsal do disco para o interior do canal vertebral. Uma consequência importante da degeneração dos discos intervertebrais é o prolapso do disco. O prolapso ou herniação pode ser dorsal (compressão da medula espinal) ou lateral (compressão e aprisionamento do nervo espinal). Como cada articulação intervertebral é um complexo triarticular (articulação intervertebral e dois processos articulares), a espessura reduzida do disco que se segue à degeneração e à desidratação permite a sobreposição dos processos articulares e certo grau de instabilidade articular. Essas alterações contribuem para o desenvolvimento de doença degenerativa, causando aumento dos processos, que pode ocasionar um grande impacto sobre os nervos espinais, e mesmo compressão do canal espinal, já que o aspecto medial desses processos é adjacente ao forame intervertebral. A degeneração dos discos intervertebrais e a posterior instabilidade articular intervertebral podem resultar no desenvolvimento de osteófitos nas margens dos corpos vertebrais ao redor ou adjacentes ao disco (espondilose) em muitas espécies incluindo caninos, bovinos, suínos e equinos (Figs. 16-82 e 16-83). Os osteófitos vertebrais são usualmente ventrais e laterais; os dorsais podem causar estenose do canal vertebral.

Neoplasias articulares

As neoplasias primárias que surgem nas articulações a partir da membrana sinovial são considerados malignas, mas possuem considerável diferença no potencial metastático. Tais tumores são incomuns em cães e muito raros em outras espécies. Duas diferentes neoplasias malignas da sinóvia são reconhecidas. Uma é derivada das células histiocíticas e é chamada de *sarcoma histiocítico.* Como o nome sugere, essas células têm um fenótipo histiocítico: algumas vezes há atipia marcada, com figuras mitóticas bizarras e pronunciado pleomorfismo. Os sarcomas histiocíticos têm grande probabilidade de metastatizar.

Sarcoma de células sinoviais é o termo dado a uma malignidade que se origina nos

fibrócitos sinoviais (Fig. 16-85). Esses tumores são mais comuns em articulações, mas também podem ocorrer na sinóvia das bainhas do tendão. As células malignas são negativas para os marcadores de células histiocíticas, positivas para os marcadores mesenquimais (vimentina) e inexplicavelmente uma pequena porcentagem é positiva para marcadores epiteliais (citoceratinas). Tal expressão das células epiteliais não é encontrada na sinóvia das articulações normais. Nos seres humanos, há uma translocação de genes característica que ocorre nos sarcomas das células sinoviais. Os sarcomas das células sinoviais têm chance moderada a baixa de produzir metástases distantes. Alguns tumores de células fibrocíticas na sinóvia têm notável metaplasia mixomatosa e, por isso, são chamados de *mixomas*. Esses tumores aparentemente não possuem potencial metastático. Entretanto, por causa de sua capacidade de invadir o osso, devem ser também considerados como malignidades de baixo grau. As lesões a seguir são características de sarcoma sinovial fibrocístico e não sarcoma histiocítico.

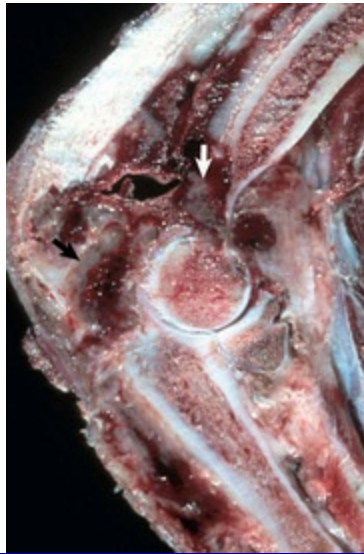



Fig. 16-85 Sarcoma sinovial, articulação, cotovelo, cão.

O sarcoma sinovial se apresentando como uma massa hemorrágica e cor de canela *(seta branca)* na articulação invadiu o côndilo umeral distal e causou pronunciada lise da ulna proximal *(seta preta)*.

(Cortesia de Dr. S.E. Weisbrode, College of Veterinary Medicine, The Ohio State University.)

Cartilagem articular: A cartilagem articular em geral não está acometida a não ser secundariamente como resultado da perda de suporte de osso subcondral causada pela invasão neoplásica.

Cápsula articular/sinóvia/fluido sinovial: A sinóvia pode ser notadamente e assimetricamente espessada pela presença de massa de cinza ao bronze que contém hemorragia variável. O tecido tumoral pode ser de firme a gelatinoso (matriz mixoide produzida por células neoplásicas), sendo relativamente confinada à região da articulação. Microscopicamente, a massa tem a aparência de um fibrossarcoma de

grau moderado a baixo, com pouca produção de colágeno. A metaplasia mixomatosa pode ser vista em alguns casos, conferindo ao tumor uma aparência de mixossarcoma.

Osso subcondral: Radiograficamente, existe evidência de invasão no osso subcondral e periosteal, usualmente em ambos os lados do espaço articular, variando de mínima à extensa. Entretanto, essa invasão óssea pode ser sutil e em geral não é aparente no exame macroscópico.

Distúrbios em tendões e ligamentos de animais domésticos (cavalos, ruminantes [gado, ovinos e caprinos] , suínos, cães e gatos)

São relatadas 33 milhões de lesões musculoesqueléticas nos Estados Unidos em humanos anualmente, aproximadamente 50% envolvendo lesões do tecido mole, incluindo os tendões e ligamentos. Tais lesões também são comuns na medicina veterinária, particularmente em cães e equinos. As lesões traumáticas podem resultar em descontinuidade parcial ou total de ligamentos ou tendões. As alterações do envelhecimento que ocorrem em tendões/ligamentos, incluindo metaplasia cartilaginosa, isquemia e proliferação fibroblástica podem torná-los mais suscetíveis à lesão traumática, embora tais alterações com frequência estejam presentes em animais com tendões/ligamentos intactos.

A degeneração e ruptura dos ligamentos cruzados craniais consistem em uma causa comum de claudicação em algumas raças de grande porte de cães. A doença clínica é conhecida como *deficiência do ligamento cruzado cranial,* podendo levar a séria doença articular degenerativa. A patogênese não é bem-compreendida, mas aparentemente exige a presença de inflamação sinovial, sendo possivelmente complicada por fatores genéticos e conformacionais. É incerto se a sinovite associada à doença consiste na mesma ou difere da patogênese da sinovite observada na doença articular degenerativa (seção anterior) de outras causas. As alterações degenerativas em ligamentos rompidos consistem em necrose de coagulação variável e perda de fibroblastos, metaplasia condroide de alguns fibroblastos remanescentes e perda da ondulação normal das fibras de colágeno (seção anterior).

Neoplasmas de tendões e ligamentos

Uma lesão denominada *tenossinovite nodular localizada* foi ocasionalmente diagnosticada em cães, podendo atualmente ser mais bem-caracterizada como um

neoplasma benigno. Histologicamente, a lesão apresenta lacunas semelhantes a fissuras delineadas por sinoviócitos e tecido conjuntivo fibroso proliferado. Também estão presentes quantidades variáveis de células gigantes multinucleadas, macrófagos contendo hemossiderina e células inflamatórias mononucleares. Alguns nódulos contêm uma população de células fusiformes, similares ao fibroma. As lesões contendo número aumentado de células gigantes multinucleadas podem ser classificadas sob a categoria dos tumores benignos de células gigantes, mas podem ser apenas uma variante de tenossinovite nodular localizada. De forma similar, fibromas que surgem do mesênquima do paratenon foram descritos em equinos; porém há a possibilidade de que tais lesões sejam variantes escleróticas de tenossinovite nodular localizada. Independentemente do subtipo histológico, as lesões caracterizam-se por crescimento lento, ausência de alterações malignas e ausência de metástase. Tumores malignos originários dos tendões e ligamentos são raros.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Capítulo 17

O Tegumento

Ann M. Hargis, Pamela Eve Ginn

Estrutura

A pele é o maior órgão do corpo e possui porções com pelos (hirsutas) e porções sem pelos (Figs. 17-1 e 17-2). A pele consiste em epiderme, derme, tecido subcutâneo e anexos (folículos pilosos e glândulas sebáceas, sudoríparas e outras). A estrutura histológica varia intensamente entre os locais anatômicos e entre as diferentes espécies animais. A pele com cobertura pilosa é mais espessa no aspecto dorsal do corpo e lateral dos membros e mais fina no aspecto ventral do corpo e medial dos membros pélvicos. A pele recoberta por pelos tem epiderme mais fina, ao passo que a pele sem pelos do nariz e dos coxins possui epiderme mais espessa (Figs. 17-1 e 17-2). A pele dos animais de grande porte geralmente é mais grossa que a dos de pequeno porte. O tecido subcutâneo, constituído por lóbulos de tecido adiposo e fáscia, conecta as camadas mais superficiais (epiderme e derme) à fáscia e à musculatura subjacentes.

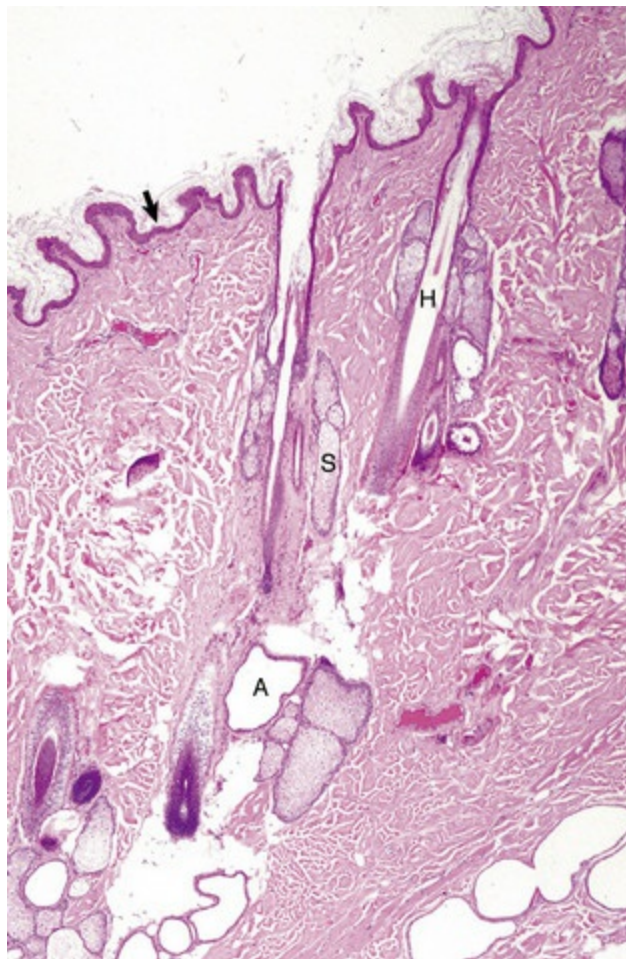



Fig. 17-1 Pele normal com pelos, tórax, canino.

A epiderme *(seta)* na pele com pelos (hirsuta) apresenta superfície ondulada, mas perde a rede de pregas (*rete pegs*). A epiderme na pele hirsuta tem menos camadas de células nucleadas do que a epiderme na pele sem pelos (glabra) como o nariz e coxins (Fig. 17-2); portanto é referida como pele "fina". Folículos pilosos *(H),* glândulas apócrinas*, (A)* e glândulas sebáceas *(S)* estão presentes. A pele hirsuta é mais grossa no aspecto dorsal do corpo e lateral dos membros e é mais fina no aspecto ventral do corpo e medial das coxas. Coloração H&E.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Fig. 17-2 Pele normal sem pelos, coxim, canino.

A epiderme *(E)* na pele sem pelos (glabra) possui várias camadas de células nucleadas e mais estratos córneos abundantes do que a epiderme na pele hirsuta; portanto é referida como pele "grossa". Observe a zona densa do estrato córneo compacto *(EC)* sobre a epiderme (*E*). A epiderme e as papilas dérmicas na derme superficial *(D)* se interligam para formar as cristas interpapilares *(setas)*. As cristas interpapilares reforçam a adesão entre epiderme e derme. Nos cães, o contorno da superfície epidérmica segue as cristas epidérmicas e, portanto, é papilado. Coloração H&E.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Epiderme

A epiderme é dividida em camadas, de acordo com a morfologia do ceratinócito, o principal tipo celular da epiderme. A epiderme da pele hirsuta é constituída por quatro camadas básicas (estrato córneo, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal) (Fig. 17-3). A epiderme da pele sem pelos consiste em cinco camadas; a quinta camada é o estrato lúcido, que está localizado entre o estrato granuloso e o estrato córneo. Os ceratinócitos se originam das células germinativas do estrato basal

da epiderme e ascendem através das camadas, com mudanças na aparência e outras características, até alcançarem o estrato córneo, como corneócitos totalmente ceratinizados e mortos. Os ceratinócitos são continuamente descamados a partir do estrato córneo. O tempo de trânsito necessário para que um ceratinócito do estrato basal desprenda-se no estrato córneo é de aproximadamente um mês, embora esse tempo possa ser acelerado em algumas enfermidades, como a seborreia primária, caracterizada clinicamente por descamação.

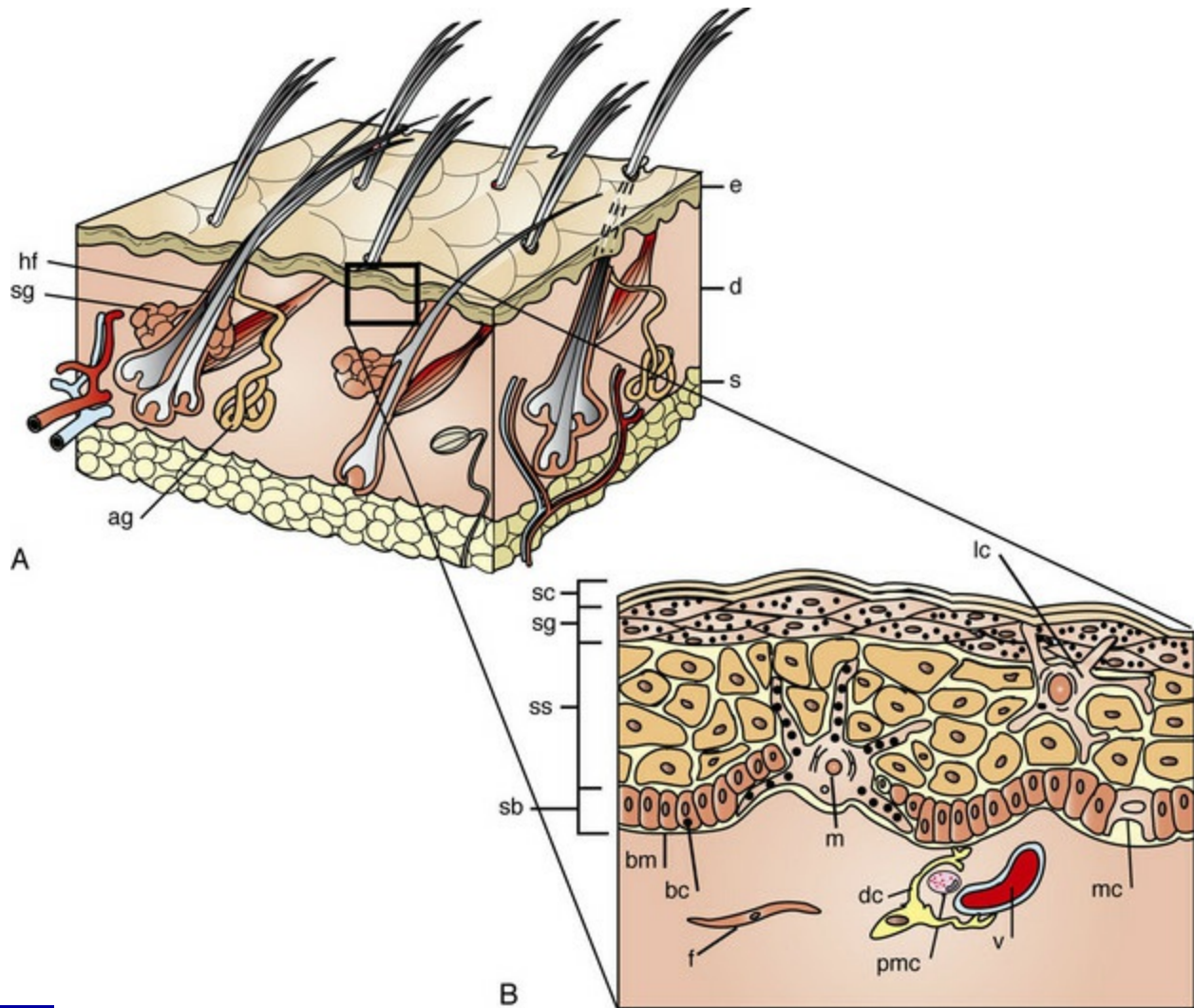



Fig. 17-3 Diagrama esquemático da estrutura da pele.

A, A pele é composta por epiderme *(e),* derme *(d)* e tecido subcutâneo *(s),* com anexos consistindo em folículos pilosos *(hf),* glândulas sebáceas *(sg)* e glândulas apócrinas *(ag).* **B,** Esta projeção da epiderme demonstra a maturação progressiva vertical das células basais *(bc)* no estrato basal *(sb)* através do estrato espinhoso *(ss),* estrato granuloso *(sg)* nas células epiteliais escamosas ceratinizadas do estrato córneo *(sc).* Melanócitos *(m), células* dendríticas *(dc),* células de Langerhans *(lc)* e células de Merkel *(mc)* também estão presentes. A derme subjacente contém pequenos vasos *(v),* fibroblastos *(f),* mastócitos perivasculares *(pmc)* e células dendríticas *(dc),* potencialmente importantes na imunidade e no reparo dérmico.

(Adaptado de Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders; Gawkrodger DJ: Dermatology: an illustrated colour text, ed 2, New York, 1997, Churchill Livingstone.)

A camada mais externa da epiderme é o estrato córneo, que consiste em muitas camadas de células ceratinizadas, achatadas, denominadas corneócitos. A ceratina é uma proteína fibrosa intracelular que é, em parte, responsável pela resistência da epiderme e pela formação de uma barreira protetora. A camada seguinte é o estrato granuloso, que consiste em células degeneradas com grânulos cerato-hialinos basofílicos. Na pele sem pelos, o estrato córneo e o granuloso estão separados por uma camada adicional de células completamente ceratinizadas e compactadas, o estrato lúcido, mais bem visualizado nos coxins. Abaixo do estrato granuloso está o estrato espinhoso, uma camada de células poliédricas, ligadas umas às outras por desmossomos. Durante a fixação e o processamento para o exame microscópico, as células do estrato espinhoso se contraem, exceto nos pontos de adesão por desmossomos. Esses locais de adesão criam pontes intercelulares com a aparência de "espinhos", o que dá nome a essa camada. A visibilidade das pontes intercelulares aumenta quando há edema intercelular da epiderme. O estrato espinhoso nas áreas com pelos é mais fino nos cães e gatos e mais espesso nos bovinos, equinos e suínos. A camada mais interna da epiderme é a camada germinativa ou estrato basal, que consiste em uma camada única de células cuboides apoiadas sobre uma membrana basal. Entremeados na camada de células basais estão os melanócitos, as células de Langerhans e as células de Merkel.

Os melanócitos, células embriologicamente derivadas da crista neural, também estão presentes nas camadas mais inferiores do estrato espinhoso e produzem o pigmento melanina, conferindo coloração à pele e ao pelo. Os grânulos melanocíticos são transferidos para ceratinócitos e distribuídos como um grupo de grânulos semelhantes a uma carapuça entre o núcleo e a superfície externa, a fim de auxiliar na proteção do núcleo das lesões induzidas por luz ultravioleta. As células de Langerhans derivam da medula óssea, da linhagem monocítica-macrofágica. Eles processam e apresentam antígenos aos linfócitos T sensibilizados, modulando, assim, as respostas imunológicas da pele. As células de Langerhans estão presentes nas camadas basal, espinhosa e granular da epiderme, mas apresentam preferência pela posição suprabasal. As células de Merkel estão localizadas na camada basal e se ligam aos ceratinócitos via junções desmossomais. As células de Merkel estão presentes na pele com e sem pelos, particularmente nas regiões do corpo com alta sensibilidade tátil (dedos e lábios) e na porção externa dos folículos pilosos. Quando as células de Merkel são associadas a um axônio, elas formam um complexo neurito-célula de Merkel e funcionam como um mecanorreceptor de adaptação lenta. As áreas especializadas da pele que contêm esses complexos são conhecidas como discos de Merkel (*tylotrich pads*, *haarscheiben,* discos pilosos, almofadas táteis). O axônio associado à célula de Merkel é mielinizado. Porém, próximo da epiderme, a bainha

de mielina é perdida e o nervo fibroso termina no aspecto basal da célula de Merkel. As células de Merkel possuem grânulos que contêm mediadores químicos (metencefalina, peptídeo intestinal vasoativo, cromogranina A, acetilcolina, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina, enolase específica de neurônio e sinaptofisina). O papel específico ou mecanismo fisiopatológico que esses mediadores químicos têm na transdução nervosa, na influência parácrina nos ceratinócitos ou nas células epiteliais do folículo piloso permanece desconhecida. A origem das células de Merkel também continua desconhecida.

Membrana basal

A epiderme e a derme estão separadas por uma membrana basal. Nas áreas livres de pelos, como os coxins e o plano nasal, essa junção é irregular por causa das projeções epidérmicas que se interdigitam com as papilas dérmicas (redes de sulcos [*rete ridges*], também conhecidas como redes de pregas [*rete pegs*]). Esse tipo de junção reforça a ligação entre a epiderme e a derme, proporcionando resistência a rasgos. Nas áreas densamente recobertas por pelos, a junção é mais suave e tem aparência ondulada, uma vez que a ligação entre a epiderme e a derme está reforçada pelos folículos pilosos. A pele mais esparsamente recoberta por pelos nos suínos tem mais interdigitações dermoepidérmicas (rede de pregas) e poucos folículos pilosos. A membrana basal é composta por hemidesmossomos das células basais (*i. e.*, filamentos intermediários de ceratina e placas de adesão), pela lâmina lúcida (membrana plasmática, placa densa subdesmossômica e filamentos de ancoramento) e pela lâmina densa (*i. e.*, colágeno tipo IV), que também serve para ancorar a epiderme à derme (Fig. 17-4). A importância da membrana basal na função de ancoramento é observada em algumas doenças imunomediadas, nas quais os anticorpos atingem, aderem-se e por fim danificam um componente da membrana basal. Isso resulta na formação de bolhas (ver a discussão sobre reações e resultados caracterizados macroscopicamente por vesículas ou bolhas como lesões primárias e histopatologicamente por vesículas ou bolhas dentro da membrana basal dermatose bolhosa na seção Reações Autoimunes Selecionadas). A membrana basal também serve como arcabouço para a migração das células epidérmicas na cicatrização de feridas e como barreira inicial para a invasão da derme por ceratinócitos neoplásicos.

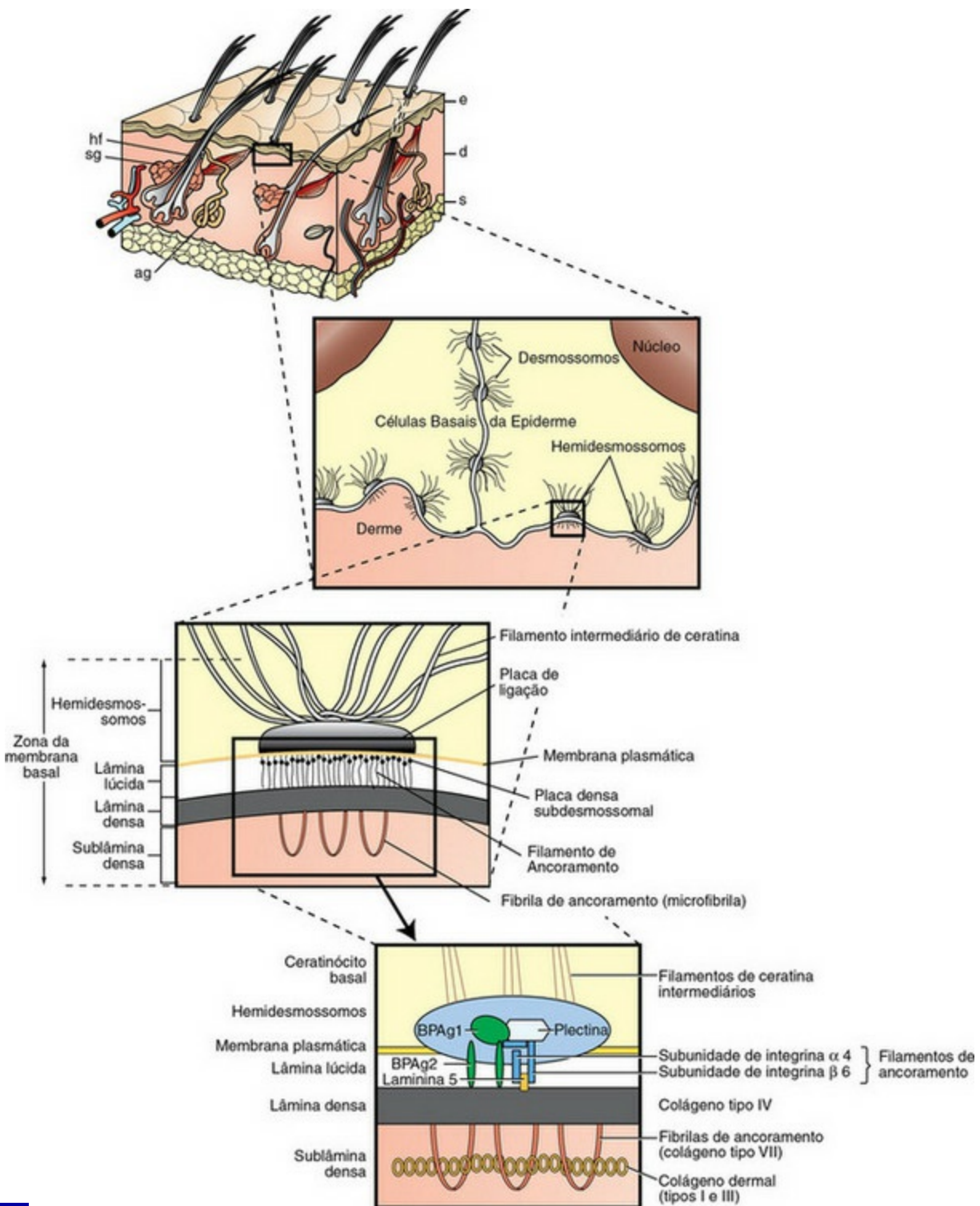



Fig. 17-4 Diagrama esquemático da estrutura da membrana basal da pele.

Os ceratinócitos se ligam uns aos outros por meio de desmossomos e à membrana basal via hemidesmossomos. A projeção da zona da membrana basal ilustra as múltiplas camadas interconectadas dessa zona. A camada mais superficial consiste na camada basal de hemidesomossomos (filamentos intermediados de ceratina e placas de ligação). A camada seguinte, a lâmina lúcida, é uma zona eletrolucente composta por membrana plasmática (não marcada), placa densa subdesmossômica e filamentos de ancoramento. A camada mais profunda é a lâmina densa, uma zona eletrodensa que consiste em colágeno tipo IV. Fibrílas de ancoramento (colágeno tipo VII) servem para ligar a lâmina densa e a epiderme à derme papilar. As camadas de interconexão da zona de membrana basal fornecem uma importante função na aderência dermoepidérmica, são o local de deposição de imunocomplexos de doenças cutâneas (Tabela 17-11) e servem como barreira contra

tumores epidérmicos malignos. *ag,* Glândulas apócrinas; *d,* derme; *e,* epiderme; *hf,* folículos pilosos; *s,* subcutâneo; *sg,* glândulas sebáceas.

(Adaptado de Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders; Rubin E, Farber JL: Pathology, ed 3, Philadelphia, 1999, Lippincott-Raven; and Elder DE: Lever's histopathology of the skin, ed 10, Philadelphia, 2009, Lippincott Williams & Wilkins.)

Derme

A derme (cório), constituída de fibras colágenas, elásticas e substância fundamental amorfa (constituída por glicosaminoglicanos), sustenta folículos pilosos, glândulas, vasos e nervos. Por convenção, a derme geralmente é subdividida em camada superficial e profunda, que se misturam sem uma clara linha de demarcação. A derme superficial se adapta ao contorno da epiderme e, geralmente, sustenta a porção superior do folículo piloso e das glândulas sebáceas. É composta por delgadas fibras colágenas e é mais extensa na pele dos bovinos e equinos do que na pele de cães e gatos. A derme profunda sustenta a porção inferior do folículo piloso e das glândulas apócrinas e é composta por feixes colágenos maiores que os encontrados na derme superficial. Fibras musculares lisas do músculo eretor do pelo ligam a bainha de tecido conjuntivo do folículo piloso à epiderme e são responsáveis por fazer o pelo ficar ereto. As fibras musculares esqueléticas do músculo cutâneo se estendem para a derme profunda e são responsáveis pelo movimento de pele voluntário. Na derme normal, há mastócitos, linfócitos, plasmócitos, macrófagos e, raramente, eosinófilos e neutrófilos. Essas células derivam da medula óssea e são transportadas à derme pelo sangue. Assim, elas ficam tipicamente concentradas ao redor dos pequenos vasos sanguíneos superficiais.

Vasos e nervos

As artérias cutâneas dão origem a três plexos vasculares: o profundo, o médio e o superficial. O plexo profundo supre o tecido subcutâneo e as porções profundas de folículos e glândulas apócrinas; o plexo médio supre as glândulas sebáceas, a porção média dos folículos e os músculos eretores dos pelos; e o plexo superficial provê as porções superficiais dos folículos e a epiderme. Os capilares linfáticos surgem na epiderme superficial e se juntam ao plexo subcutâneo. Os vasos linfáticos convergem, então, para formar canais maiores que eventualmente se estendem até os linfonodos periféricos.

A pele é um órgão sensorial importante, contendo milhões de terminações nervosas microscópicas que captam prurido, dor, temperatura, pressão e toque (Fig.

17-5). As terminações nervosas consistem em corpúsculos de Meissner, corpúsculos pacinianos (corpúsculos de Pacini), terminações nervosas sensoriais livres, órgãos terminais mucocutâneos (similares aos corpúsculos de Meissner, mas localizados na pele mucocutânea). Essas terminações nervosas são diminutas e as terminações nervosas sensoriais livres são tão delicadas que exigem técnicas de coloração especial, como a impregnação por prata, para serem visualizadas microscopicamente. As sensações de prurido, dor, toque, temperatura e deslocamento do pelo do corpo são detectadas pelas terminações nervosas sensoriais livres. Prurido, uma forma de dor suave que produz o desejo de coçar, é uma das razões mais comuns para a apresentação de um animal ao veterinário. As sensações de toque e pressão são detectadas pelos corpúsculos de Meissner e de Pacini. As sensações captadas pelas terminações nervosas sensoriais livres e pelos corpúsculos são transmitidas à medula espinal pelos gânglios da raiz dorsal. As fibras sensoriais da área facial são fornecidas pelo nervo trigêmeo. As fibras motoras (adrenérgicas e colinérgicas) são supridas pelos componentes simpáticos do sistema nervoso autônomo (Fig. 17-5). As fibras adrenérgicas percorrem a medula espinhal por meio das fibras pós-ganglionares nos nervos periféricos e se ramificam em plexos que inervam os vasos sanguíneos, o músculo eretor do pelo e as glândulas sudoríparas apócrinas. A estimulação dessas fibras adrenérgicas produz vasoconstrição e piloereção (elevação das hastes dos pelos).

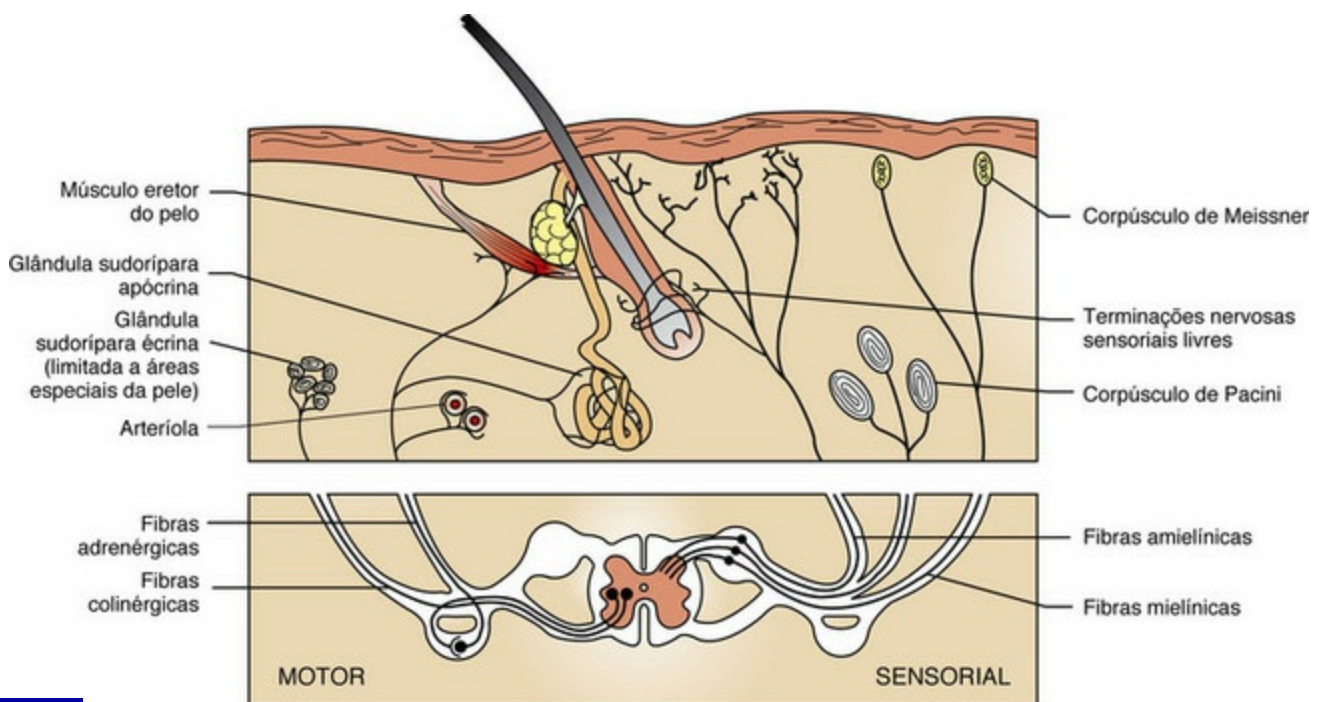



Fig. 17-5 Diagrama esquemático da inervação cutânea.

As terminações nervosas cutâneas transmitem sensações de toque, pressão, temperatura, dor e prurido por meio dos gânglios da raiz dorsal para o sistema nervoso central. As fibras motoras na pele são supridas pelo sistema nervoso autônomo. As fibras adrenérgicas ativam as arteríolas, o músculo

eretor do pelo e as glândulas apócrinas; as fibras colinérgicas estimulam as glândulas écrinas.

(Adaptado de Ackerman AB: Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases, Philadelphia, 1978, Lea and Febiger.)

As fibras colinérgicas percorrem a medula espinhal e se ramificam para os plexos que inervam as glândulas sudoríparas écrinas. A estimulação dessas fibras nos seres humanos produz sudorese écrina generalizada, importante na termorregulação e clinicamente conhecida como "gotas de suor" sobre a pele. Como os ductos écrinos se abrem diretamente sobre a superfície da pele, a secreção é mais clinicamente visualizada.

Esse fenômeno não ocorre em cães ou gatos porque eles não possuem glândulas écrinas na pele recoberta de pelos. Entretanto, a estimulação das fibras colinérgicas e, em menor grau, das adrenérgicas, em cães e gatos produz sudorese das glândulas écrinas dos coxins nos momentos de excitação ou agitação. Na pele com pelo, as glândulas sudoríparas de equinos são consideradas do tipo epitriquial (apócrinas), em que o canal se abre para dentro do canal folicular perto da superfície da pele. O duto pode se abrir em uma depressão perto da abertura do folículo ou diretamente na superfície da pele, embora seja incomum. Assim como em humanos, a sudorese em equinos é importante na termorregulação. Entretanto, os mecanismos precisos que controlam a sudorese nos equinos são desconhecidos. O equino possui um fornecimento rico de vasos e nervos ao redor das glândulas sudoríparas. Parece que a secreção da glândula sudorípara de equinos é controlada pela interação entre os fatores neurais, humorais e parácrinos. O outro único animal doméstico no qual se acredita que a secreção da glândula apócrina exerça papel termorregulador é o bovino. No entanto, à exceção dos equinos, o suor não é clinicamente visível.

Tecido subcutâneo (panículo, hipoderme)

O tecido subcutâneo liga a derme ao músculo ou osso subjacente e consiste em tecido adiposo e fibras colágenas e elásticas, que proporcionam flexibilidade. O tecido adiposo faz o isolamento contra a variação de temperatura e, no caso dos coxins, a absorção de impactos.

O tecido adiposo também armazena calorias na forma de triglicerídeos. Adicionalmente, há evidências recentes de que as células adiposas secretam, por meio de mecanismos autócrinos, parácrinos e endócrinos, uma variedade de citosinas, quimiocinas e fatores semelhantes a hormônios, como adiponectina, leptina, resistina, fator de necrose tumoral α (TNF-α) interleucina-6 (IL-6) e proteínas de fase aguda. Esses fatores têm sido denominados *adipocinas* e podem ter papel no metabolismo e alguns podem também contribuir para os eventos adversos associados

à obesidade.

Anexos

Folículos Pilosos

O crescimento do pelo ocorre dentro dos folículos pilosos em uma sequência de estágios (Fig. 17-6). Esses estágios incluem a gênese do pelo, crescimento, maturação e queda. No estágio anágeno do ciclo capilar, ocorre atividade mitótica e crescimento. O estágio catágeno é uma fase transicional durante a qual cessa a proliferação celular. O folículo entra, então, no estágio de repouso, telógeno, após o qual a atividade mitótica e a produção de novo pelo são retomadas. O estágio exógeno é a fase na qual o pelo velho cai. Em muitos animais, o crescimento no folículo piloso ocorre em ciclos, resultando na perda periódica ou queda da cobertura pilosa. A razão desse crescimento piloso em ciclos não está clara. Algumas hipóteses incluem que o ciclo fornece a habilidade de: (1) perder pelo para limpar a superfície corpórea; (2) adaptar e trocar a cobertura pilosa em resposta a mudanças ambientais (inverno para o verão) ou condições sociais; ou (3) proteger de transformações malignas que podem ocorrer em um tecido que se divide rapidamente. A regulação do ciclo piloso é excessivamente complexa e não é completamente entendida. Os fatores que exercem influência são genética, fotoperíodo, temperatura, nutrição, hormônios, estado de saúde e mecanismos neurológicos. Os fatores genéticos determinam o comprimento da haste do pelo (p. ex., raças caninas de pelo curto *versus* pelo longo). Os sinais exatos que controlam o ciclo piloso ainda não foram identificados; no entanto, fatores de crescimento, como fator de crescimento epidérmico, fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento transformador-β (TGF-β) e fator de crescimento semelhante à insulina (ILGF) foram localizados na pele e nos folículos pilosos. Esses fatores de crescimento exercem, provavelmente, um papel crucial na regulação do ciclo piloso e do crescimento folicular.

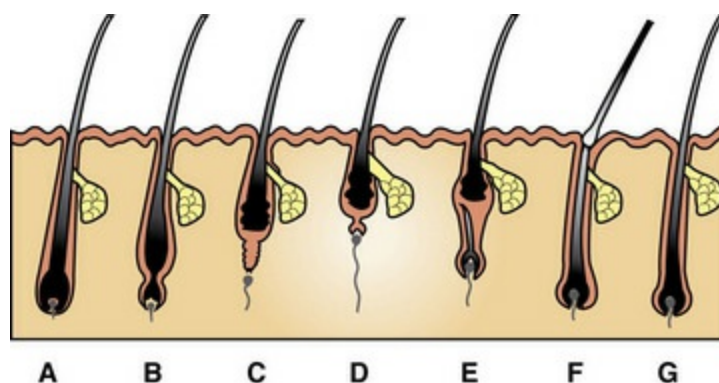



Fig. 17-6 Diagrama ilustrativo do ciclo piloso.

A, Anágeno. Durante este estágio de crescimento, o pelo é produzido por mitose nas células epiteliais que revestem o ápice da papila folicular (papila dérmica), no qual é envelopado por células macricais de pelo no bulbo piloso. **B,** Catágeno inicial. Neste estágio de transição, ocorre constrição do bulbo piloso e a haste pilosa acima disto torna-se um “pelo em baqueta de tambor”. **C,** Catágeno. O folículo distal se torna espesso e enrugado e empurra o pelo para fora. **D,** Telógeno. Este é o estágio de repouso, no qual a papila folicular se separa e a vertente epitelial encurta-se para formar um embrião secundário. **E,** Anágeno inicial. O embrião secundário cresce para baixo para incluir a papila folicular e um novo bulbo piloso se forma. **F,** Exógeno. Refere-se à perda da antiga haste pilosa. **G,** Anágeno. O pelo se alonga conforme continua crescendo. Observe que os bulbos pilosos anágenos estão localizados mais profundamente na derme que os bulbos pilosos catágeno e telógeno.

(Adaptado de Scott DW, Miller WH Jr, Griffin CE: Muller and Kirk’s small animal dermatology, ed 6, Philadelphia, 2001, Saunders.)

O fotoperíodo atua via hipotálamo, glândula hipófise e glândula pineal, as quais secretam hormônios tróficos, como a melatonina e os hormônios gonadal, tireoideanos e adrenais, que também influenciam o crescimento do pelo. Alguns hormônios, como os tireoideanos e o hormônio do crescimento, estimulam o crescimento piloso, ao passo que níveis excessivos de estrógeno ou glicocorticoides suprimem esse crescimento. As células na papila folicular (algumas vezes denominada *papila dérmica*) regulam o crescimento epitelial e são, provavelmente, o alvo para esses hormônios tróficos. A nutrição e o estado de saúde exercem influência significativa no crescimento e na qualidade do pelo. O pelo é composto principalmente por proteínas. Assim, a dieta pobre em proteínas ou o estado patológico associado à intensa perda proteica resultam em cobertura pilosa com qualidade ruim. Os animais em mau estado de saúde possuem grande número de folículos pilosos em estágio telógeno e, como os pelos telógenos se desprendem mais facilmente que aqueles em estágio anágeno, eles tendem a perder pelo mais intensamente que os animais saudáveis. Além disso, nos estados de doença, a formação da cutícula pode ser defeituosa, resultando em cobertura pilosa opaca ou seca. Acredita-se também que o ciclo capilar seja influenciado pelo sistema nervoso. Evidências disso provêm do fato de haver abundante suprimento nervoso nos folículos pilosos, células de Merkel em alta densidade no epitélio folicular e porque os ceratinócitos expressam diversos receptores para neurotransmissores e neuropeptídeos, cuja estimulação pode alterar a proliferação e a diferenciação dos ceratinócitos. A influência indireta do sistema nervoso autônomo também poderia ser mediada pela alteração do fluxo sanguíneo e, portanto, do suprimento de oxigênio e nutrientes nos folículos pilosos.

As formas dos folículos pilosos variam nas diferentes espécies animais (Fig. 17-7). Os bovinos e equinos têm folículos simples, distribuídos de maneira regular, com

um grande folículo (*i. e.*, primário), geralmente, em associação a glândulas sebáceas e apócrinas e ao músculo eretor do pelo. Os suínos têm folículos simples agrupados em conjuntos. Caprinos, cães e gatos possuem folículos compostos que consistem em folículos primários e folículos secundários menores. Os ovinos apresentam folículos simples nas áreas de crescimento piloso e folículos compostos nas áreas de crescimento lanoso. Os folículos primários possuem o bulbo mais profundamente enraizado na derme que os folículos secundários. A profundidade do bulbo piloso varia entre as espécies. Nos cães e gatos, os bulbos de pelo anágeno dos folículos primários estão na junção dermossubcutânea, enquanto nos equinos e bovinos eles se localizam no meio da derme. Em todas as espécies, as bases dos folículos telógenos estão localizadas mais superficialmente que as bases dos folículos anágenos. Caracteristicamente, as hastes dos pelos primários e secundários emergem através de uma abertura folicular comum. Os pelos táteis incluem os pelos sinusais e tilotríquios.

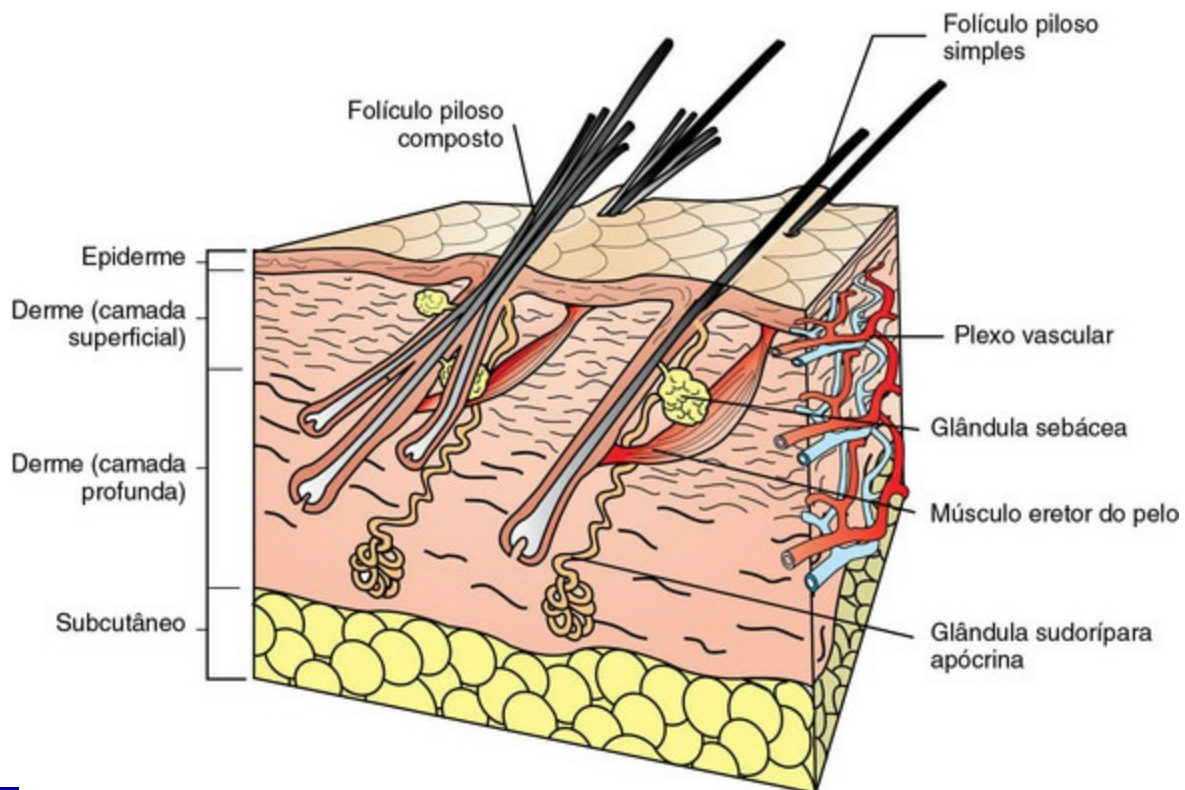



Fig. 17-7 Diagrama esquemático da pele e dos folículos pilosos simples e compostos. Para simplificar, o suprimento vascular está ilustrado em apenas uma face. Observe o folículo piloso simples *(direita)* e o folículo piloso composto *(esquerda)*. Os folículos pilosos simples consistem em um grande folículo primário com o bulbo piloso na derme ou no tecido subcutâneo (a profundidade varia entre as espécies) e com glândulas sebáceas, apócrinas e músculos eretores do pelo. Os folículos compostos consistem em um grande folículo primário e folículos secundários menores. Os bulbos pilosos dos folículos secundários estão localizados mais superficialmente na derme que os bulbos pilosos dos folículos primários. Os folículos secundários podem ter glândulas sebáceas, mas perdem as glândulas apócrinas e o músculo eretor do pelo.

(De Dellman DH, Brown EM: Textbook of veterinary histology, ed 3, Philadelphia, 1987, Lea and Febiger.)

Os pelos sinusais, também denominados *vibrissas*, erguem-se a partir dos folículos simples, com um seio preenchido por sangue localizado entre as camadas interna e externa da bainha dérmica. Os pelos sinusais ocorrem geralmente no nariz, acima dos olhos, sobre lábios e garganta e no aspecto palmar do carpo dos felinos. Esses pelos atuam como mecanorreceptores (*i.e.*, receptores de toque). Os pelos tilotríquios também atuam como mecanorreceptores e estão espalhados entre os pelos regulares do corpo. Os músculos eretores do pelo se estendem da bainha de tecido conjuntivo dos folículos pilosos na junção das porções média e inferior do folículo e se ligam à derme superficial. Os músculos lisos eretores do pelo estão orientados quase perpendicularmente à parede do folículo e são bem desenvolvidos no dorso dos animais, especialmente dos cães. A contração muscular produz a ereção dos pelos e expressa o conteúdo das glândulas sebáceas.

Glândulas Sudoríparas

Há dois tipos básicos de glândula sudoríparas: apócrinas e écrinas. As glândulas apócrinas estão localizadas por toda a área de pele recoberta por pelos nos animais domésticos. Elas são glândulas tubulares — ou saculares — enoveladas (Fig. 17-7). Os ductos das glândulas apócrinas se abrem na porção superficial do folículo piloso; logo, essas glândulas também são denominadas *glândulas epitriquiais*. Elas são revestidas por células epiteliais cuboides a colunares baixas secretoras, circundadas por células mioepiteliais contráteis. Outras glândulas apócrinas incluem as glândulas interdigitais dos pequenos ruminantes, as glândulas do canal auricular externo e das pálpebras dos animais domésticos, as glândulas dos sacos anais de cães e gatos e o órgão mentoniano dos suínos. As glândulas écrinas são merócrinas na secreção e, ao contrário dos ductos das glândulas apócrinas, os ductos se abrem diretamente na superfície da epiderme. Dessa forma, as glândulas écrinas também são denominadas *glândulas atriquiais*. Elas são tubulares, revestidas por um epitélio cúbico circundado por mioepitélio e estão confinadas principalmente nos coxins de cães e gatos, na região da ranilha dos ungulados, no carpo dos suínos e na região nasolabial de ruminantes e suínos.

Glândulas Sebáceas

As glândulas sebáceas são glândulas simples, ramificadas ou alveolares compostas, que produzem secreção holócrina, com abertura de ductos nos folículos pilosos. A exceção fica nas junções mucocutâneas, nas quais as glândulas se abrem na superfície da pele (p. ex., glândula de meilbômio, também conhecida como glândula tarsal). Há glândulas sebáceas bem desenvolvidas na região supracaudal dos cães e gatos, nas regiões infraorbital, inguinal e interdigital dos ovinos; na base dos chifres dos

caprinos; nas glândulas do saco anal de gatos; nas glândulas prepuciais dos equinos; e no órgão submentoniano dos gatos.

Estruturas Especializadas

Os sacos anais são estruturas cutâneas especializadas que são especialmente propensas a desenvolver lesões. Sacos anais são divertículos bilaterais localizados entre os músculos esfíncter anal interno e esfíncter anal externo nos cães e gatos e têm ductos que se abrem no ânus, ao nível da junção mucocutânea. Os ductos e sacos estão revestidos por um epitélio estratificado escamoso. Nos gatos, a parede do saco é composto por glândulas sebáceas e apócrinas, mas nos cães a parede do saco tem apenas glândulas apócrinas. Os sacos anais podem tornar-se distendidos com os produtos de secreção, romper após traumatismo e causar inflamação crônica (reação a corpo estranho) nos tecidos contíguos e com infecção bacteriana secundária. Carcinomas de glândulas apócrinas do saco anal em cães são frequentemente associados à produção de proteína relacionada com o hormônio da paratireoide (PTHrP) pelas células tumorais, com síndrome paraneoplásica de hipercalcemia.

As glândulas hepatoides (*i.e.*, circum-anal ou perianal) se localizam geralmente na pele ao redor do ânus e também estão presentes na pele próximo ao prepúcio, cauda, flanco e virilha. Elas são glândulas sebáceas modificadas que possuem ductos não patentes e são compostas por células periféricas de reserva que circundam os lóbulos das células diferenciadas morfologicamente semelhantes aos hepatócitos, o que resulta no nome glândulas “hepatoides”. Adenomas das glândulas perianais em cães machos geralmente são dependentes de testosterona.

As unhas dos cães e gatos protegem a terceira falange e consistem em parede (*i.e.*, faces lateral e dorsal) e sola (*i.e.*, face ventral), ambas formadas por epitélio estratificado escamoso ceratinizado. A parede é constituída por ceratina dura e a sola por ceratina mais macia. A derme da unha (ungueal) é constituída por colágeno denso, tecido elástico e vasos sanguíneos que podem sangrar profusamente se a unha for cortada muito curta. A dobra da unha é uma dobra de pele que cobre uma pequena parte da parede lateral e dorsal, próximo a sua inserção. Os cascos consistem em parede, sola e ranilha nos solípedes; e em parede, sola e bulbo proeminente nos ruminantes e suínos. A parede do casco tem três camadas estruturalmente distintas (*i.e.*, estrato externo, médio e interno), que são formadas pela proliferação e pelo movimento para baixo das células epidérmicas que se originam de uma junção especializada da epiderme e derme. Essa região é conhecida como *banda coronária.* O assoalho interno da parede do casco se interdigita à lâmina dérmica do cório, ancorando a parede interior do casco na derme que recobre a terceira falange. Se a ligação do estrato interno à lâmina dérmica falhar, as forças de

cisalhamento do peso corporal e do movimento levam ao dano vascular nesta região e, posteriormente, a danos no córion da sola e coroa. A separação da terceira falange da parede interna do casco é o principal processo patológico que leva à dolorosa condição de laminite, mais frequentemente observada em equinos e bovinos.

Os coxins digitais (palmares ou plantares) dos cães e gatos têm epiderme espessa composta de todas as camadas, inclusive o estrato lúcido. A superfície é revestida por camadas compactadas de estrato córneo e é lisa no gato. No cão, a superfície é revestida por papilas cônicas que se moldam à linha externa da superfície epidérmica (Fig. 17-2). A epiderme e a derme se interdigitam por *rete pegs* e papilas dérmicas, proporcionando, assim, resistência a forças de cisalhamento. As glândulas écrinas (atriquiais) estão presentes na derme e no tecido adiposo dos coxins. Os lóbulos de tecido adiposo que agem no amortecimento são subdivididos em estroma colagenoso e tecido elástico.

As castanhas e os espigões dos equinos são considerados vestígios do primeiro, segundo e quarto dedos. As castanhas estão localizadas nas áreas supracarpal e tarsal da superfície medial dos membros, e os espigões na flexão dos boletos (articulação metacapofalangeana). As castanhas e os espigões são histologicamente similares e consistem em estrato córneo compacto que cobre camadas celulares espessas de epiderme. As *rete pegs* são compridas e se interdigitam em longas papilas dérmicas.

Função

A pele não é apenas o maior órgão do corpo, mas também é um dos mais importantes. Sem ela, a vida dos mamíferos terrestres não existiria. A pele tem numerosas funções, conforme listadas no Quadro 17-1. A pele impede perdas significativas de fluidos e eletrólitos (barreira do estrato córneo), protege contra agressões físicas e químicas (barreira do estrato córneo, filamentos de ceratina, junções desmossomais e hemidesmossomais, colágeno e fibras elásticas), participa da regulação da temperatura e da pressão sanguínea (cobertura pilosa, glândulas sudoríparas e suporte vascular), produz vitamina D (fotólise de deidrocolesterol sob luz ultravioleta), funciona como órgão sensorial (pelos táteis, células de Merkel e nervos) e armazena gordura, água, vitaminas, carboidratos, proteínas e outros nutrientes (gordura subcutânea). Embora não seja uma função primária, a absorção também ocorre. Além disso, o ceratinócito, uma importante fonte de citosinas e peptídeos antimicrobianos, é considerado parte integrante do sistema imune inato e adaptativo, protegendo contra ataques microbianos e participando da inflamação e do reparo tecidual.

Quadro 17-1 Funções da Pele

Fornece uma barreira de proteção contra perda de fluido, agentes microbiológicos químicos e lesão física

Regula a temperatura e a pressão arterial

Produz vitamina D

Age como um órgão sensorial

Armazena nutrientes

Superfície de absorção

Participa na imunidade inata e adaptativa e na inflamação e na reparação

Portas de entrada

A pele normal intacta tem muitas defesas e barreiras naturais que a tornam impenetrável para a maior parte dos organismos e protege o corpo de uma variedade de agressões que incluem: pressão, fricção, traumatismo mecânico leve, extremos de temperatura, exposição à luz ultravioleta e absorção química.

A via utilizada pelos agentes infecciosos para entrar no corpo é denominada *porta de entrada* (Quadro 17-2). Muitos patógenos só podem causar doença quando penetram no corpo por portas de entrada específicas. Poucos patógenos, como larvas de nematelmintos, são capazes de penetrar a pele intacta normalmente funcional. As dermatofitoses são capazes de colonizar estruturas ceratinizadas (pelo, unhas) e o estrato córneo e produzem doença sem ao menos entrar no tecido vivo. A dermatofitose clínica é resultado da reação do hospedeiro ao organismo e seus subprodutos. A pele só se torna uma porta de entrada eficiente para os micro-organismos quando a barreira é danificada por trauma, umidade excessiva, calor ou frio ou por alteração da flora normal do tegumento. Numerosos micro-organismos (p. ex., *Staphylococcus intermedius, Streptococcus* sp., *Corynebacterium pseudotuberculosis, Burkholderia* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp.e *Escherichia coli*) podem entrar no corpo tanto através de poros naturais (como os folículos pilosos ou glândulas com ductos que atravessam a epiderme) ou por via parenteral, que abrange todos os tipos de rompimento da pele, inclusive injeções, picadas de insetos e outros tipos de feridas. Os organismos que são capazes de habitar os folículos pilosos, como os ácaros ou as bactérias, conseguem entrar no corpo quando a parede do folículo for rompida, levando ao estravazamento do conteúdo folicular na derme. De maneira semelhante, a ruptura das glândulas ou ductos pode levar à entrada de micro-organismos. A partir disso, os agentes infecciosos podem estimular uma intensa resposta imunológica ou, possivelmente, espalhar-se para outras áreas do corpo através do acesso à circulação

sanguínea ou aos linfonodos regionais e distantes pela linfa.

Quadro 17-2 Portas de Entrada na Pele

Epiderme

Absorção através do estrato córneo e da epiderme

- Trauma penetrante, incluindo injeção de fora
- Radiação ultravioleta ou gama
- Contato direto com calor, frio, substâncias cáusticas e irritantes, e agentes microbiológicos

Anexos

Penetração através das abertura foliculares

- Ruptura do folículo, da glândula ou outra estrutura (bolsa anal)

Derme e panículo

Vasos (Hematogênese)

Medicamentos e toxinas

- Localização dos leitos pilosos
- Embolismo
- Tráfego leucocitário

Nervos

Migração dos gânglios ao longo dos nervos sensoriais através do fluxo axonal para as células epiteliais

Estruturas de suporte

Trauma penetrante de fratura óssea

- Extensão do tumor ou da infecção de linfonodo adjacente, glândula, músculo ou osso

A pele intacta com sua barreira à prova d’água proporciona alguma proteção contra ácidos fracos, substâncias alcalinas e compostos solúveis em água, mas determinados compostos lipossolúveis podem ser diretamente absorvidos pela pele intacta, bem como alguns gases fabricados artificialmente desenvolvidos para guerra química. A radiação ultravioleta (UVR) pode danificar a pele pela exposição direta se as defesas naturais do corpo, como a cobertura pilosa e os pigmentos de melanina, não estiverem presentes ou forem inadequados. As lesões de dermatite solar (actínica) (consulte as seções Distúrbios da Agressão Física, Radioativa ou Química;

Dermatose Solar (actínica), Ceratose e Neoplasia) caracterizam os efeitos da exposição crônica à UVR. Além da dermatite solar, carcinomas de células escamosas, hemangiomas e hemangiossarcomas apresentam uma tendência aumentada a se desenvolver na pele cronicamente danificada por UVR.

Os capilares da derme podem funcionar como porta de entrada para a pele pela via hematogênica. A embolização de agentes infecciosos, como bactérias (*Erysipelothrix rhusiopathiae* [erisipela ou ruiva]) ou fungos (infecção sistêmica por *Blastomyces dermatitidis*), pode danificar a pele durante a disseminação hematogênica. As células tumorais (hemangiossarcoma) também podem embolizar na pele e produzir focos tumorais metastáticos ou possível infarto cutâneo. A via hematogênica também é o sistema de distribuição mais frequente na pele para fármacos (reações adversas cutâneas à administração de sulfomamida potenciada com trimetoprim; dermatite por fotossensibilização que ocorre pela ingestão de fenotiazina) e toxinas (ergotismo gangrenoso causado pela micotoxina do *Claviceps purpurea*).

Raramente, um agente infeccioso neurotrópico pode migrar através de um gânglio, ao longo dos nervos sensoriais via fluxo axonal, para a pele (reativação da infecção pelo herpesvírus felino1 (FHV-1) em gatos resulta em dermatite facial ulcerativa). A pele pode ser também secundariamente infectada, traumatizada ou danificada por extensão de um processo patológico que esteja afetando estruturas adjacentes de sustentação, como ossos, músculos, linfonodos ou glândulas (carcinoma glandular mamário localmente invasivo resultando em ulceração cutânea).

Mecanismos de defesa

A pele é um órgão complexo, constituído de muitos componentes estrutural e funcionalmente integrados, designados para proteger o organismo. Defesas do hospedeiro contra lesões consistem principalmente em três mecanismos principais: (1) defesa física, (2) defesa imunológica e (3) mecanismos de reparação. A defesa mais importante é a barreira das camadas mais superficiais da pele, que incluem estrato córneo, epiderme, membrana basal e derme superficial. Sem essas camadas externas da pele, os animais não poderiam sobreviver (considere, p. ex., o efeito deletério das queimaduras e das doenças imunomediadas, como o pênfigo vulgar). O ceratinócito é uma das células mais importantes na pele. Os ceratinócitos se diferenciam terminalmente para formar o estrato córneo, a barreira mais externa da pele. Eles produzem filamentos de ceratina, desmossomos e hemidesmossomos, proporcionando integridade estrutural ao citoplasma e uma rede de interconexões que une um ceratinócito ao outro e à membrana basal. Eles também produzem

citosinas (incluindo IL-1, IL-6, IL-8, IL-3, TNF-α, fatores estimuladores de colônias) e fatores de crescimento (TGF-α, incluindo, TGF-β, PDGF, FGF), participando assim da imunidade inata, adaptativa e na comunicação entre os dois. Os ceratinócitos também dissolvem os desmossomos e hemidesmossomos e formam filamentos de actina, para que eles possam migrar para cobrir as feridas e, consequentemente, repovoar e regenerar a pele ferida. Assim, os ceratinócitos não somente orquestram as atividades como também participam como membros da orquestra.

Mecanismos físicos de defesa

Funções de Barreira

As barreiras da pele contra agressões físicas estão listadas no Quadro 17-3. A cobertura pilosa, particularmente a cobertura de pelos compridos e densos de alguns cães e gatos, funciona como uma barreira física a extremos de temperatura, UVR e pequenos traumatismos. A cobertura pilosa também espalha a água em consequência da gordura proveniente da secreção das glândulas sebáceas. As vibrissas, ou pelos tácteis, e os neurônios sensoriais propiciam consciência do ambiente, permitindo que o animal tenha reações apropriadas para sobrevivência, como respostas reflexas ao calor e a outros estímulos nocivos. As unhas, especialmente nos gatos, servem como uma barreira bastante eficiente contra predadores porque proporcionam tração para escaladas e servem como armas para ser utilizadas contra agressores. Os chifres dos bovinos, ovinos e caprinos também proporcionam algumas habilidades de defesa física.

Quadro 17-3 Mecanismos de Defesa do Organismo Contra Lesão: Mecanismos Físicos de Defesa

Funções de barreira

Folículos pilosos: físico e térmico

Pelos e neurônios tácteis: sensorials
Unhas e chifres: defesa física
Estrato córneo: função de barreira
Secreções glandulares anexais: função de barreira
Glândulas apócrinas de equinos e bovinos: defesa contra o calor excessivo
Melanina: defesa contra a radiação ultravioleta
Zona da membrana basal: filtração de macromoléculas e barreira para a invasão das células epidermais neoplásticas
Panículo: barreira contra temperaturas extremas

Resistência às forças mecânicas

Folículos pilosos e entrelaçamentos dermo-epidérmico: epiderme de ancoramento à derme

Estrato córneo: Corneócito, envelope de corneócito e adesão intracelular de lipídio
Desmossomos e hemidesmossomos: adesão intracelular e da membrana basal
Membrana basal: ancoramento da epiderme à derme
Colágeno e tecido de elasticidade: resiliência, força e suporte dos anexos
Panículo: absorção do choque, facilidade de movimento e ancoramento da derme à fáscia

O estrato córneo é um componente de barreira extremamente importante, conferindo proteção ao meio externo e impedindo a perda de água do meio interno. O estrato córneo é composto basicamente de ceratina, uma família de proteínas denominada *filamentos intermediários*. As proteínas de ceratina são as principais proteínas estruturais da pele, do pelo e das unhas. O estrato córneo é considerado o "tijolo e cimento" da barreira. Os tijolos são as células achatadas cornificadas (corneócitos) com seus resistentes envelopes e microfibrilas de ceratina, e a argamassa é constituída de lipídios intercorneócitos.

Os tijolos são formados no nível do estrato granuloso quando os ceratinócitos são transformados em corneócitos planos. A transformação ocorre quando (1) o núcleo é digerido, (2) a ceratina dos filamentos intermediários se agrega em microfibrilas paralelas à superfície da pele, (3) os lipídios são liberados no espaço intercelular e (4) a membrana da célula é substituída por um envelope celular resistente constituído de ligações cruzadas de proteínas com lipídios covalentemente ligados a sua superfície. Filagrina (que é um acrônimo para proteína agregante de filamentos) dos grânulos de cerato-hialina no estrato granuloso desempenha um papel significativo na formação dos tijolos por meio da participação na agregação de filamentos de ceratina em feixes densos. Os filamentos intermediários de ceratina e filagrina compõem 80% a 90% da massa de proteínas da epiderme. Mais tarde, a filagrina é digerida pelas enzimas proteolíticas para produzir componentes de aminoácidos que formam o "fator de hidratação natural" do estrato córneo, que serve para ajudar a manter a hidratação, a flexibilidade e a descamação adequada. Concomitante à agregação dos filamentos de ceratina, o envelope resistente ceratinizado é transformado a partir da membrana celular fosfolipídica permeável à água dos ceratinócitos quando as enzimas ligadas à membrana (p. ex., transglutaminases), ligam-se transversalmente nas proteínas dos grânulos de cerato-hialina (p. ex., loricrina) e no citoplasma (p. ex., involucrina) em ligações isopeptídeas. Outras proteínas (incluindo tricoialina e pequenas proteínas ricas em prolina) são igualmente ligadas transversalmente e, eventualmente, toda a membrana celular consistirá em proteínas ligadas transversalmente. As proteínas do

envelope ceratinizado compõem 7% a 10% da massa de proteína da epiderme. Os corneócitos estão unidos por desmossomos modificados, semelhantes àqueles próximo aos ceratinócitos nas camadas inferiores da epiderme pela adição da proteína *corneodesmosina*. Esses desmossomos do estrato córneo são referidos como *corneodesmossomos*.

A argamassa é formada quando lipídios dos corpos lamelares do estrato granuloso são liberados no espaço intercelular. Esses lipídios intercorneócitos (ceramidas glicosiladas, colesterol, ésteres de colesterol e ácidos graxos de cadeia longa) são hidrofóbicos e evitam a perda de água transepidérmica. Corpos lamelares têm outras funções importantes: (1) proporcionar enzimas que geram ceramidas e ácidos graxos livres que são incorporados às membranas lipídicas, (2) proporcionar proteases e antiproteases que regulam a digestão de corneodesmosomes e a liberação de células ceratinizadas para o exterior e (3) secretar peptídeos antimicrobianos, incluindo defensinas no compartimento intercelular do estrato córneo. O componente lipídico do estrato córneo envolve o componente proteico, com o qual está ligado covalentemente, e proporciona a adesão das células cornificadas (tijolos) aos lípidios intercelulares (cimento). Os tijolos e o cimento formam uma barreira protetora rígida e resiliente. A habilidade que o estrato córneo tem de ser repelente e à prova d’água é, em parte, proporcionada pelo ceratinócito e pelos lípidios derivados de sebo.

Outras funções de barreira da pele incluem defesa contra lesões antioxidantes, propiciadas pela vitamina E na secreção das glândulas sebáceas e defesa contra a luz ultravioleta, proporcionada pela cobertura pilosa e pelo pigmento melanina nos ceratinócitos. A carapuça de pigmento melanina sobre o núcleo ajuda a proteger seus ácidos nucleicos da lesão induzida por luz ultravioleta, por espalhar e absorver os raios UV. A zona da membrana basal serve como barreira inicial à invasão da derme por células neoplásicas epidérmicas. O panículo, em virtude de suas propriedades isolantes, funciona como barreira a baixas temperaturas. A secreção das glândulas apócrinas nos bovinos e equinos fornece defesa contra calor excessivo.

Resistência às Forças Mecânicas

As características da pele que lhe conferem resistência a agressões físicas estão relacionadas no Quadro 17-3. Os folículos pilosos ajudam a ancorar a epiderme à derme, bem como as interdigitações epidermodérmicas. Assim, essas interdigitações são mais numerosas no plano nasal e coxins, onde os folículos pilosos estão ausentes e é necessária a resistência a forças cortantes. Defesa do hospedeiro contra danos mecânicos também é fornecida pelos filamentos de ceratina firmemente empacotados dos corneócitos, a resiliência do envelope ceratinizado, a adesão do envelope ceratinizado e lipídios intercelulares e os corneodesmossomos. Além disso, os

ceratinócitos contêm filamentos de ceratina e formam as junções desmossomais com as células adjacentes (Fig. 17-4). Os filamentos de ceratina exercem um papel estrutural nas células (citoesqueleto) e os desmossomos promovem a adesão das células e a resistência aos estresses mecânicos. A membrana basal ancora a epiderme à derme por meio de hemidesmossomos, propiciando integridade estrutural contra traumas. Os tecidos dérmicos colagenosos e elásticos proporcionam resistência e força à pele, e sustentação para os vasos, nervos e anexos. O panículo confere proteção a traumatismos por proporcionar alguma absorção de impacto (p. ex., coxins), por facilitar o movimento e fixar a derme à fáscia. Dessa forma, epiderme, derme, anexos e panículo propiciam um arcabouço interconectado flexível para proteger o organismo de agressões mecânicas.

Mecanismos imunológicos de defesa

Imunidade Inata

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Imunidade Adquirida (Adaptativa)

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Exemplo da Disfunção da Barreira na Doença

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Regeneração e reparo

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Cicatrização de Feridas com Bordas Sobrepostas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Cicatrização de Feridas com Bordas Separadas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Respostas às lesões

Uma introdução aos padrões histológicos

Diversos termos "novos" geralmente utilizados para classificar doenças de pele são usados em todo este capítulo. Por conveniência e para fornecer uma referência rápida, consulte o Glossário Web 17-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult. Embora haja muitos termos para aprender, deve-se perceber que o sistema de composição desses termos é semelhante àqueles utilizados em outros sistemas anatômicos. Basicamente, adicionam-se prefixos e sufixos à raiz da palavra para criar termos específicos que definem a doença de pele. Por exemplo, o prefixo "epi" (que significa sobre ou acima) combinado com a raiz da palavra "dermat(o)" (referente à pele) cria a palavra "epiderme", que significa, simplesmente, a porção de pele acima da derme. Da mesma maneira, o termo *hipoderme* se refere à porção de pele abaixo da derme, também denominada tecido *subcutâneo* ou *panículo*. Os sufixos são usados da mesma forma. Por exemplo, o sufixo "ite" (que significa inflamação) combinado com a raiz "dermat(o)" forma a palavra "dermatite", cujo significado é, simplesmente, inflamação da pele. De maneira semelhante, os termos que se referem à inflamação predominantemente no interior da epiderme, dos folículos e do panículo são epidermite, foliculite e paniculite, respectivamente. O sufixo "ose" se refere frequentemente aos processos patológicos não inflamatórios. Logo, a combinação de dermato e ose forma a palavra "dermatose", que significa qualquer doença de pele, especialmente caracterizada por ausência de inflamação. Dermatoses é plural de dermatose e, portanto, significa doenças de pele não inflamatórias.

Numerosos fatores endógenos e exógenos podem causar, potencialmente, agressão à pele (Fig. 17-8). A determinação de um diagnóstico definitivo do distúrbio da pele depende da obtenção da anamnese completa, incluindo idade, raça e sexo do animal; condução de um exame físico completo, prestando atenção à distribuição das lesões de pele; e realização de testes diagnósticos complementares, como raspagem de pele, citologia da superfície e hemograma completo, painel bioquímico sérico, amostras de biópsia de pele e culturas microbiológicas. Os resultados de uma amostra de biópsia cutânea frequentemente são úteis e podem ser necessários para o

estabelecimento de um diagnóstico definitivo das doenças de pele. Embora a pele tenha uma gama limitada de respostas à lesão, a distribuição e os tipos de células inflamatórias na lesão muitas vezes apresentam um padrão reconhecível que pode ser usado para (1) formular uma lista de agentes especificamente etiológicos que podem causar a lesão ou (2) sugerir categorias de doença com lesões semelhantes e uma patogenia comum. Os algoritmos (*i. e.*, um conjunto de orientações para acompanhar algumas tarefas que têm limite reconhecível) foram desenvolvidos para reconhecimento de padrões histopatológicos na dermatopatologia veterinária (Tabela 17-1). O reconhecimento de padrões, tanto clínica como histologicamente, pode facilitar diagnósticos diferenciais de doença de pele (Tabela 17-2). Padrões de respostas à lesão são ilustradas por mudanças na epiderme, derme, anexos e panículo e são discutidos nas próximas seções.

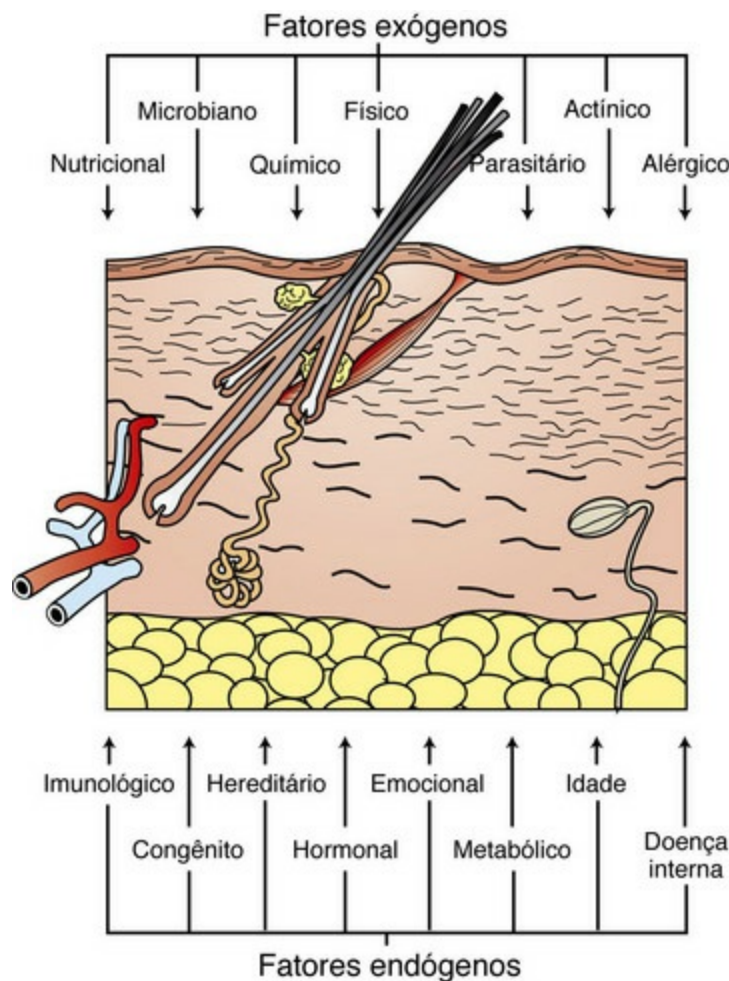



Fig. 17-8 Diagrama esquemático dos fatores exógenos e endógenos que influenciam a pele.

Miríade de fatores exógenos e endógenos que influenciam a aparência macro e microscópica da pele. Como a pele responde a esses fatores de maneira limitada, os diferentes distúrbios da pele podem ter uma aparência similar. Portanto, a identificação da causa do distúrbio da pele geralmente exige não apenas uma avaliação histopatológica, mas também um histórico clínico incluindo distribuição e aparência clínica da lesão.

(Redesenhado a partir da Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Tabela 17-1 Exemplos de Padrões Diagnósticos na Pele

Componente da Pele	Reação à Lesão	Padrão	Exemplos de Doenças
Epiderme	Hiperceratose prominente	Doenças hiperceratóticas da epiderme	Seborreia primária
			Ictiose
			Deficiência da vitamina A
			Calo
Derme	Inflamação da interface	Dermatite de interface	Lúpus eritematoso
			Dermatomiosite
Folículo	Inflamação da luz folicular	Foliculite luminal	Infecção com estafilococos, dermatófitos
Panículo	Inflamação predominantemente neutrofílica	Paniculite neutrofílica	Abscesso
			Panesteatite felina (precoce)

Um padrão consiste em duas partes: um componente da pele (p. ex., epiderme) + uma reação histológica do componente da lesão (p. ex., hiperceratose) = padrão (doenças hiperceratóticas da epiderme).

Tabela 17-2 Diagnósticos Diferenciais dos Padrões Selecionados que Podem Ser Reconhecidos Clínica e Histologicamente

PADRÃO						
Pústulas Crostas (epidérmicas)	Vesículas Bolhas (epidérmicas ou subepidérmicas)	Necrose ou ulceração (epidérmicas)	Descamação ou outras lesões hiperceratóticas* (epidérmicas)	Nódulos ± tratos de drenagem (dérmicos e paniculares)	Alopecia (adnexal)	Hipopigmentação ou despigmentação (epidérmica)
DISTÚRBIOS						
Infecção bacteriana superficial Pênfigo foliáceo e pênfigo panepidermal pustular Dermatofilose Epidermite exsudativa Dermatose pustular subcorneal *Pawpads** Pênfigo foliáceo Dermatite necrolítica superficial Lúpus eritematoso	Pênfigo vulgar Pênfigo paraneoplástico Lúpus eritematoso Dermatomiosite Dermatose bolhosa subepidérmica Reações ao medicamento Queimadura químicas e térmicas Fotossensibilização Doenças virais	Vasculite/infarto Queimaduras químicas e térmicas Dermatite necrolítica superficial Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Necrólise epidérmica tóxica Toxicidade por ergot/festuca Ulceração produzida pelo frio Úlcera indolente felina Síndrome da dermatose ulcerartiva felina Lúpus eritematoso cutâneo vesicular Autotraumatismo Epiteliogênese imperfeita	Seborreia primária Ictiose Dermatose responsiva ao zinco Adenite sebácea Seborreia da margem da orelha Dermatose responsiva à vitamina A Dermatose esfoliativa felina e timoma Calo Chifre cutâneo Dermatite solar (actínica)	Massas causadas por infecções profundas por bactérias, fungos, algas, *Pythium*, parasitas migratórios (p. ex., abscessos, actinomicóticos, lepra felina, micetoma, blastomicose, pitiose, habronemose) Inflamação nodular "estéril" (p. ex., reações a corpo estranho, histiocitose, piogranuloma estéril, xantoma, picadas, reação no local da injeção, granulomas eosinofílicas) Paniculite/esteatite Neoplasmas	Foliculite: infecciosa/não infecciosa Pós-inflamatória e pós-traumática Alopecia endócrina Alopecia do flanco idiopático Eflúvio telógeno Eflúvio anágeno Alopecia pós-tosa Displasia folicular Alopecia congênita e hipotricose Alopecia psicogênica felina Má nutrição com deficiência de proteína Alopecia paraneoplásica felina	Vitiligo Síndrome uveodermatológica Lúpus eritematoso Deficiência de cobre Alopecia areata (fase de cura) Distúrbios hereditários (síndrome de Chédiak-Higashi, Maltês e outras diluições de cor na pelagem) Doença semelhante à síndrome de Waardenburg Piebaldismo Albinismo Hematopoese cíclica Contato com borracha

Alguns desses distúrbios podem ser classificados como padrões diferentes. Por exemplo, distúrbios caracterizados por vesículas ou bolhas podem se desenvolver em um padrão ulcerativo após a ruptura das vesículas ou das bolhas.

*Distúrbios hiperceratóticos também podem afetar o plano nasal e os coxins; consulte o Quadro 17-11.

Respostas da Epiderme a Agressões

Alterações no Crescimento ou na Diferenciação Epidérmica

Os ceratinócitos basais migram para fora da camada basal em seu estágio pós-mitótico formando, eventualmente, camadas ceratinizadas (estrato córneo) da epiderme. Na epiderme normal, há um equilíbrio estabelecido entre a taxa de proliferação das células basais (células germinativas) e a taxa de perda de células diferenciadas (células epiteliais escamosas) da superfície, resultando na espessura constante da epiderme e de cada uma das camadas. A coordenação da proliferação, da diferenciação e da ceratinização das células epidérmicas é regulada por citosinas (p. ex., FGFs, ILGFs e TNFs), hormônios (p. ex., cortisol e vitamina D_3) e fatores nutricionais, como proteínas, zinco, cobre, ácidos graxos e vitaminas A e B. As citosinas que regulam o crescimento e a diferenciação dos ceratinócitos são produzidas por uma variedade de tipos celulares na pele, inclusive células endoteliais, leucócitos, fibroblastos e ceratinócitos. Assim, os ceratinócitos também desempenham um papel autorregulador (*i. e.*, autócrino) no seu crescimento e na diferenciação. As células inflamatórias, entre outras, também podem influenciar o crescimento e a diferenciação dos ceratinócitos.

Distúrbios de Ceratinização

Os distúrbios da ceratinização (*i. e.*, alterações na formação do estrato córneo) podem ser primários, como na seborreia primária, mas são mais frequentemente secundários a uma variedade de fatores, como inflamação, traumatismo, distúrbios metabólicos ou nutricionais. Um distúrbio de cornificação denominado *hiperceratose* é caracterizado por aumento da espessura do estrato córneo e ocorre de duas formas: hiperceratose ortoceratótica e paraceratótica. Na hiperceratose ortoceratótica (também conhecida como hiperceratose), as células epiteliais escamosas da camada córnea estão anucleadas. Na hiperceratose paraceratótica (também conhecida como paraceratose), os corneócitos ainda mantêm o núcleo. Os subtipos de hiperceratose incluem trama em cesto (padrão ondulado e entrelaçado exacerbado das camadas do estrato córneo), compacta (camadas compactadas de estrato córneo) e laminada (camadas do estrato córneo que são mais lineares e menos onduladas). A paraceratose e a hiperceratose são respostas inespecíficas comuns a estímulos crônicos (p. ex., traumatismo superficial, inflamação ou exposição solar) e também ocorrem como lesões primárias. Por exemplo, a hiperceratose é uma característica do distúrbio de cornificação na seborreia primária do Cocker spaniel (Fig. 17-9), da ictiose e da deficiência de vitamina A. A paraceratose difusa é uma característica da dermatose responsiva ao zinco e da dermatopatia necrolítica superficial (síndrome

hepatocutânea) (Fig. 17-10). A hiperceratose e a paraceratose podem ser acompanhadas por alterações na espessura da camada granular de células (estrato granuloso). Geralmente, a hiperceratose está associada ao aumento da espessura do estrato granuloso (hipergranulose) e a paraceratose está associada à diminuição da espessura desse estrato (hipogranulose).

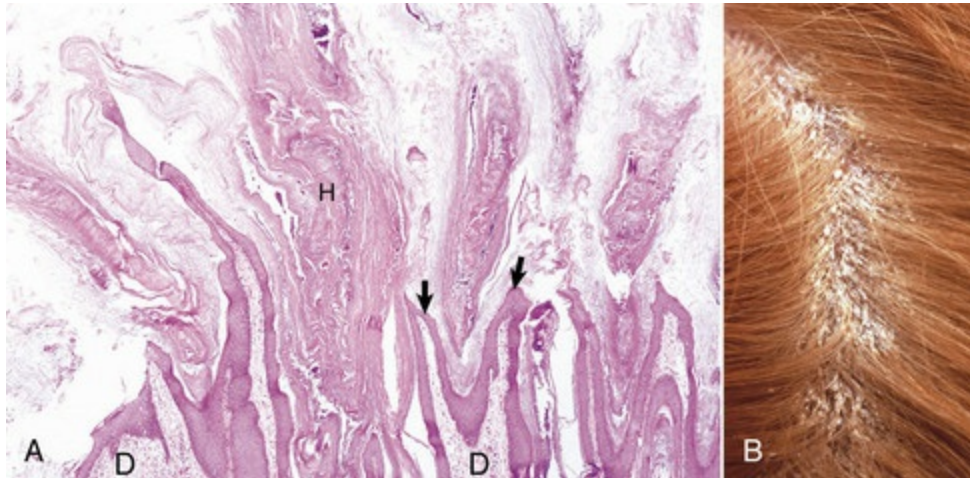



Fig. 17-9 Seborreia idiopática primária, pele hirsuta, cão.

A, Observe a acentuada hiperceratose ortoceratótica *(H)*. O estrato córneo dentro dos folículos pilosos aumenta em quantidade, estende-se através da abertura folicular até a superfície da pele e distende-se nas aberturas foliculares *(setas),* criando uma aparência papilomatosa na epiderme. *D,* Derme. Coloração H&E. **B,** O pelo é dividido para revelar a escamação em excesso, resultado da hiperceratose ortoceratótica.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

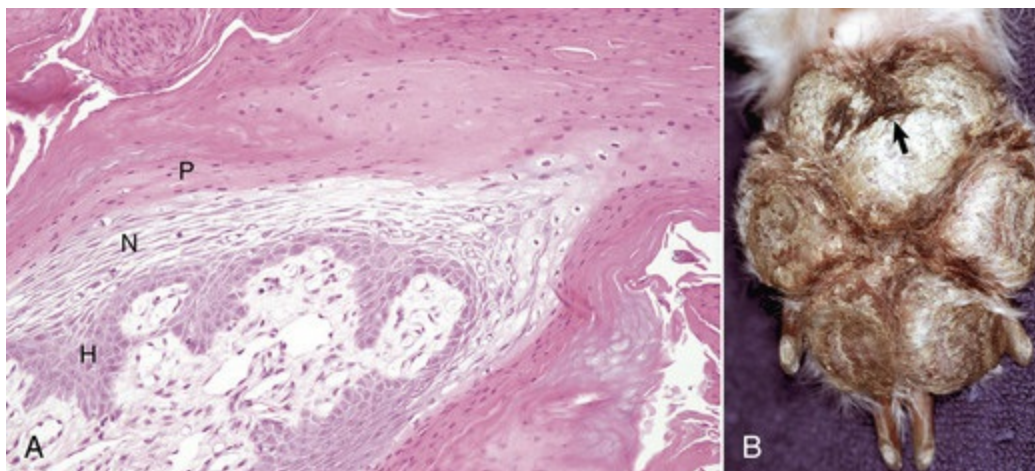



Fig. 17-10 Dermatite necrolítica superficial, pele, cão.

A, Núcleos do estrato córneo espessado ficam retidos (hiperceratose paraceratótica [paraceratose]). A epiderme tem um padrão trilaminar (vermelha, branca e azul) criada por três camadas: (1) camada paraceratótica *(P),* (2) edema subparacetarótico/camada necrolítica *(N)* e (3) camada hiperplásica epidérmica profunda *(H)*. A patogênese da dermatite necrolítica superficial não é completamente compreendida, mas especula-se que na maioria dos casos seja resultado de doença sistêmica sobrejacente (como doença hepática grave ou diabete melito) que interfere no metabolismo normal do

nutriente necessário para formar epiderme saudável. Coloração H&E. **B,** Coxins. Observe a fissura *(setas)* e as crostas. A formação de crostas resulta em grande parte da paraceratose. Infecções secundárias causadas por bactérias, leveduras e fungos também podem contribuir para a formação de crostas ao causar acúmulo de fluidos, de leucócitos e outros detritos celulares na superfície.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Hiperplasia Epidérmica

A hiperplasia epidérmica é uma alteração no crescimento ou na diferenciação da epiderme, caracterizada por aumento no número de células no interior da epiderme, mais frequentemente, no estrato espinhoso e também é conhecida como *acantose*. A hiperplasia é uma resposta comum a uma variedade de estímulos, frequentemente crônicos, e se apresenta em uma variedade de tipos, incluindo regular, irregular, papilado e pseudocarcinomatoso (pseudoepiteliomatoso) (Fig. 17-11). Algumas formas de hiperplasia epidérmica (regular, irregular e pseudocarcinomatosa) podem desenvolver-se em sequência. Nos estágios iniciais da hiperplasia epidérmica, a interface dermoepidérmica está levemente ondulada mas, conforme a hiperplasia progride, com frequência ocorre alongamento da rede de pregas (pregas que se estendem para dentro da derme e se interdigitam com as papilas dérmicas) que podem ser regulares ou irregulares. Na hiperplasia epidérmica regular, as pregas em rede possuem tamanho e forma aproximadamente equilibrados, ao passo que, na hiperplasia epidérmica irregular, as pregas em rede são menos uniformes. A hiperplasia pseudocarcinomatosa é um estágio crônico e tardio da hiperplasia epidérmica que se desenvolve após formas mais leves (regular e irregular). Hiperplasia pseudocarcinomatosa é a hiperplasia marcante da epiderme, com muitas pregas epidérmicas ramificadas e anastomosadas que se interdigitam profundamente com as fibras colágenas da derme. Pode haver numerosas figuras mitóticas nas células basais em proliferação. No entanto, ao contrário do observado nos carcinomas de células escamosas, os ceratinócitos mantêm a polaridade normal, não são atípicos e não penetram a membrana basal. A hiperplasia pseudocarcinomatosa se desenvolve após lesão crônica, como observado na inflamação dermal crônica granulomatosa ou supurativa, ou nas bordas de úlceras persistentes e que não se curam. A hiperplasia epidérmica psoriasiforme é um tipo exacerbado de hiperplasia epidérmica regular, na qual a epiderme forma uma rede de pregas alongadas que são similares em comprimento e largura e que se interdigitam com papilas dérmicas alongadas. Esse tipo de hiperplasia tem aparência histológica muito regular ou uniforme e é uma característica de determinadas síndromes, como a dermatite liquenoide psoriasiforme do Springer spaniel e a dermatite psoriasiforme pustular juvenil suína (pitiríase rósea). A hiperplasia epidérmica papilar é uma forma única

de hiperplasia epidérmica. Projeções epidérmicas similares a dedos (papilares) se desenvolvem sobre a superfície da pele, e é característica de alguns papilomas, hamartomas e calos.

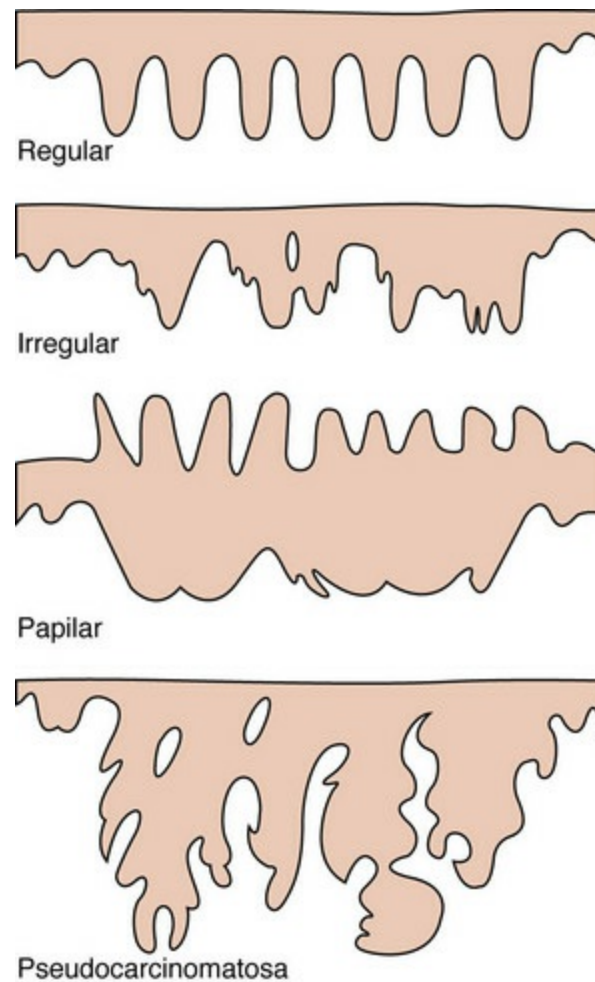



Fig. 17-11 Diagrama esquemático dos padrões da hiperplasia epidérmica.

A hiperplasia epidérmica regular exagerada também é denominada hiperplasia epidérmica *psoriasiforme,* nomeada após a condição humana *psoríase,* a qual caracteriza-se por este tipo de hiperplasia epidérmica.

(Adaptado de Ackerman AB, Boer A, Bennin B, et al, eds: Histologic diagnosis of inflammatory skin diseases, ed 3, New York, 2005, Ardor Scribendi.)

Disceratose

A disceratose é uma alteração na diferenciação da epiderme, caracterizada pela ceratinização prematura das células nas camadas viáveis da epiderme. Os ceratinócitos disceratóticos estão retraídos, separados por ceratinócitos adjacentes, com um núcleo picnótico e um citoplasma eosinofílico brilhante devido ao acúmulo de filamentos de ceratina. A disceratose ocorre quando a maturação epidérmica fica desordenada, como na dermatose responsiva ao zinco. A disceratose também é uma característica da displasia epidérmica, uma alteração pré-maligna da ceratose

actínica.

Apoptose

Apoptose é o termo referente à morte celular programada. Os ceratinócitos apoptóticos têm características morfológicas de células disceratóticas. Contudo, na apoptose, a eosinofilia citoplasmática se deve à condensação das organelas citoplasmáticas. As células apoptóticas são fagocitadas pelos ceratinócitos adjacentes. A fagocitose anterior à desintegração celular impede o desenvolvimento de resposta inflamatória aguda que poderia ser desencadeada pelos constituintes celulares liberados. Assim, o processo de apoptose é significativamente diferente do que ocorre na necrose, na qual a lise celular libera o conteúdo da célula para o espaço extracelular e produz uma resposta inflamatória. A apoptose é observada em doenças como o lúpus eritematoso e o eritema multiforme (Fig. 17-12).

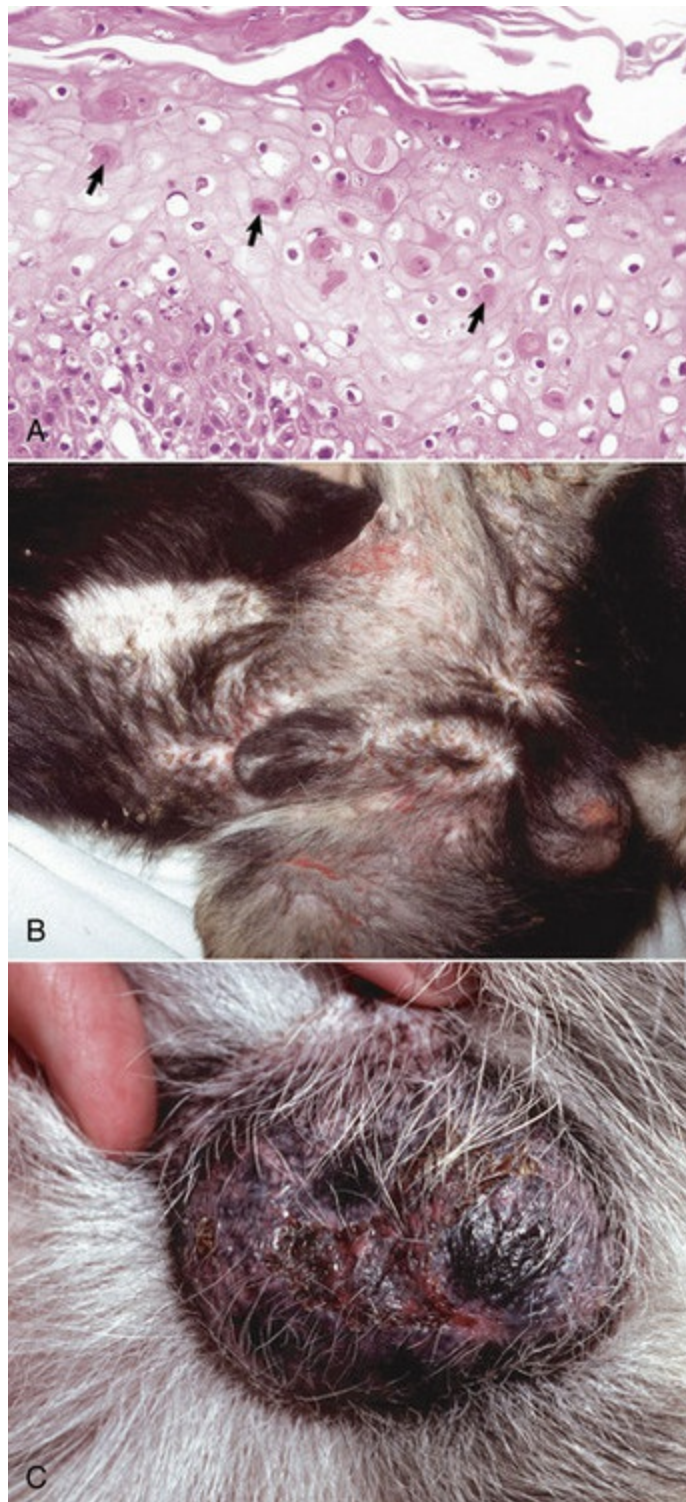



Fig. 17-12 Eritema multiforme, pele, cão.

A, Ceratinócitos apoptóticos *(setas)* estão presentes nas camadas celulares da epiderme. A intensidade elevada de coloração dos ceratinócitos apoptóticos é o resultado da condensação de organelas e núcleos citoplásmicos. Coloração H&E. **B,** Pele do abdome, região inguinal e escroto. Observe as erosões circulares e lineares. As lesões clínicas resultantes de ceratinócitos apoptóticos dependem da prevalência e da localização das células apoptóticas nos estratos epidérmicos. Os diversos ceratinócitos apoptóticos localizados profundamente podem causar perda de parte da epiderme, resultando em erosões que se desenvolvem em úlceras. **C,** Estão presentes eritema do escroto, ulcerações e crostas. Crostas se formam em virtude da ulceração (lesão) resultante da liberação de mediadores inflamatórios, levando ao acúmulo de fluido e exsudato celular que cobrem e secam sobre a superfície ulcerada.

*(**A** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics. **B** cortesia de Clinical Dermatology Service, College of Veterinary Medicine, University of Florida. **C** cortesia de Dr. Alexander Werner, Valley Veterinary Specialty Service.)*

Necrose

A necrose se refere à morte das células e caracteriza-se pela picnose nuclear (núcleo retraído e denso), cariorrexia (ruptura da membrana nuclear com fragmentação e liberação do conteúdo) ou cariólise (dissolução completa do núcleo com perda de material da cromatina), organelas edemaciadas, ruptura da membrana plasmática e liberação dos elementos do citoplasma para o espaço extracelular, acompanhada de uma resposta inflamatória aguda. A necrose epidérmica pode ser causada por agressão física (lacerações, queimaduras térmicas), agressão química (irritação da dermatite de contato) e agressão em consequência de isquemia e infarto (vasculite, trombembolismo). A necrose da epiderme pode resultar em erosão (perda de uma porção superficial da epiderme) ou ulceração (perda de uma área de epiderme completa e de uma porção da derme).

Displasia

Displasia é definida como desenvolvimento anormal. Classicamente, refere-se à alteração no tamanho, no formato e na organização das células adultas (ceratinócitos). A displasia é um estágio de desenvolvimento anormal que precede a formação de um carcinoma não invasivo (*in situ*). Carcinoma *in situ* é o estágio que ocorre antes das células epidérmicas penetrarem a membrana basal. As características histológicas incluem: estratificação irregular dos ceratinócitos, variação nos tamanhos nuclear e celular, aumento no número de mitoses e núcleos hipercromáticos maiores.

Atrofia Dérmica

Atrofia é a diminuição no número e tamanho das células na epiderme e ocorre em consequência de uma lesão celular subletal. A atrofia cutânea pode afetar a epiderme, os folículos, as glândulas sebáceas e o colágeno dérmico. Ela ocorre em resposta a desequilíbrios hormonais, como hiperadrenocorticismo em cães e gatos, isquemia parcial e desnutrição grave.

Alterações no Equilíbrio de Fluido da Epiderme e na Adesão Celular

Edema e Acúmulo de Fluido Intracelular

Edema é o acúmulo de fluido entre as células. O edema intercelular da epiderme é denominado *espongiose* porque, conforme o espaço intercelular se expande com o

fluido, a epiderme desenvolve uma aparência de “esponja” (Fig. 17-13). O termo “espongiose” é usado em outros capítulos deste livro para descrever respostas a agressões que são únicas para outros tecidos ou sistemas orgânicos e, nessas circunstâncias, o termo “espongiose” terá significados diferentes. O edema intercelular grave da epiderme resulta na formação de vesículas espongióticas, com o tamanho dos espaços vesiculares variáveis na epiderme. As vesículas espongióticas frequentemente se misturam aos espaços intercelulares, que também estão ampliados, mas em menor grau. Assim, as pontes intercelulares frequentemente são proeminentes entre os ceratinócitos e as vesículas espongióticas limitantes. A espongiose é comum na inflamação da epiderme (epidermite) provocada por estafilococos ou *Malassezia* sp.

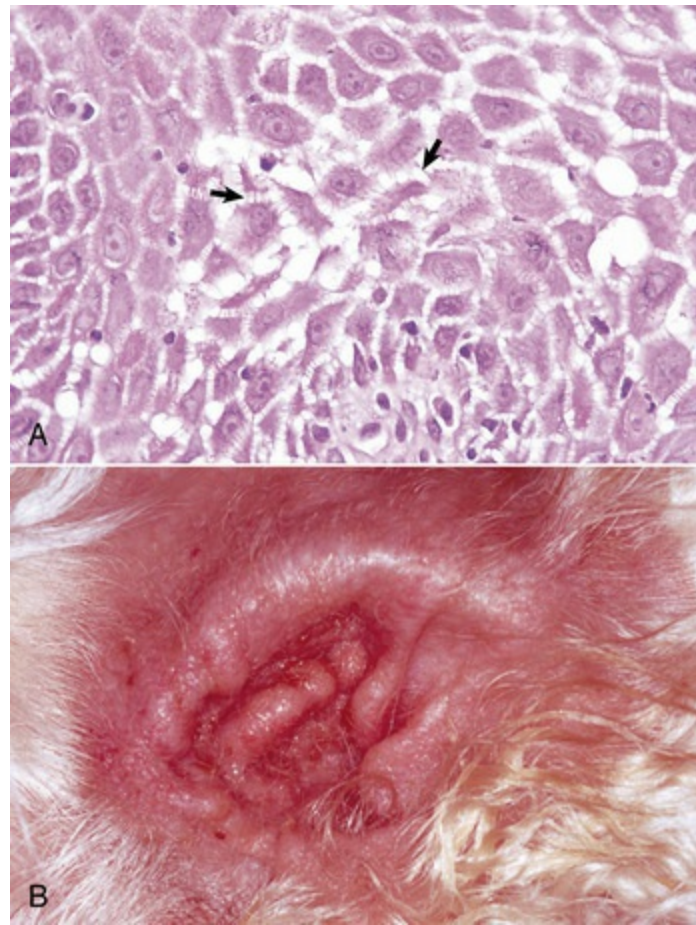



Fig. 17-13 Edema, pele, cão.

A, Edema epidérmico intercelular. Observe a aparência dos “espinhos” entre os ceratinócitos *(setas)* do estrato espinhoso causados pelo alargamento dos espaços intercelulares em razão do edema Os ceratinócitos se mantêm conectados uns aos outros devido aos locais de ligação dos desmossomos (Fig. 17-4). Coloração H&E **B,** Otite alérgica aguda, orelha. Observe o eritema pela congestão dérmica (hiperemia) e a superfície úmida brilhante da pele pelo edema dermoepidérmico.

*(**A** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics. **B** cortesia de Dr. David Duclos, Animal Skin and Allergy Clinic.)*

O acúmulo de fluido intracelular resulta no aumento de volume do citoplasma dos ceratinócitos e, se a hipertrofia for grave, o ceratinócito inchado pode estourar, formando microvesículas sustentadas pelas paredes das células rompidas. Este tipo de agressão epidérmica é denominado *degeneração reticular*. O acúmulo de fluido intracelular limitado à camada basal da epiderme é denominado degeneração *hidrópica* ou *vacuolar* e pode resultar na formação de vesículas intrabasilares. A degeneração hidrópica é uma consequência à agressão aos ceratinócitos basais quando estes não podem manter a homeostasia normal e o fluido se acumula dentro das células (Fig. 17-14). Exemplos de doenças que geralmente resultam em degeneração hidrópica incluem lúpus eritematoso, dermatomiosite e erupções por drogas. A degeneração balonosa, uma forma de acúmulo de ceratinócitos nas camadas mais superficiais da epiderme, como no estrato espinoso, caracteriza-se por células inchadas que perderam suas adesões intercelulares. Esse tipo de degeneração pode resultar na formação de vesículas cheias de fluidos. Os vírus que infectam as células da epiderme, como o poxvírus e o parapoxvírus, podem provocar a lise da ceratina citoplasmática e a produção de fluido excessivo, resultando na degeneração balonosa (consulte a seção Reações Patológicas de Toda a Unidade Cutânea).

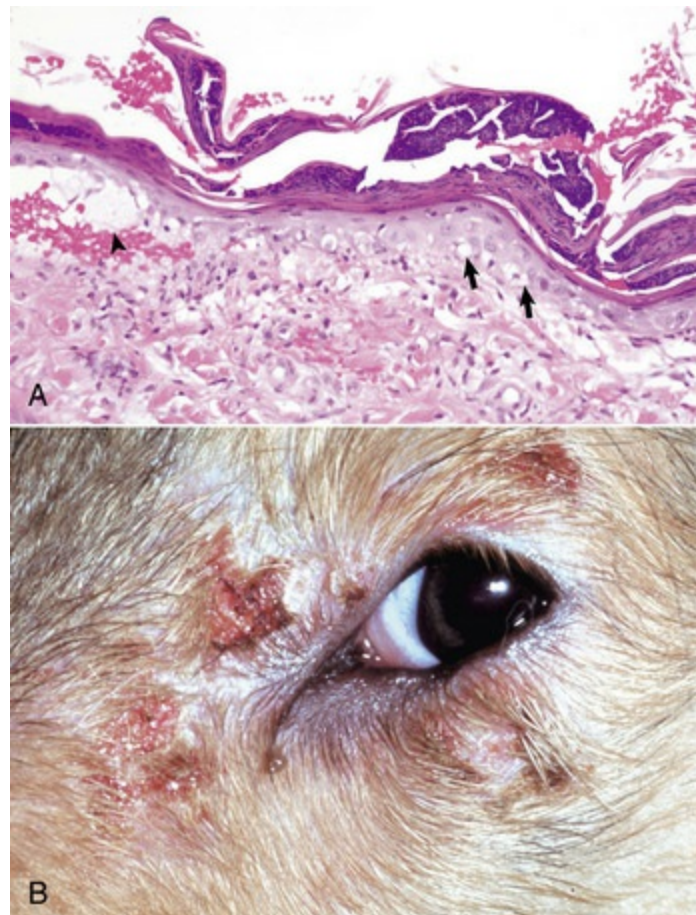



Fig. 17-14 Degeneração hidrópica, pele, cão.

A, Observe a vacuolização das células da camada basal *(setas)*. As células basais vacuolizadas resultaram em uma fissura *(ponta de seta)* entre a epiderme e a derme. Poucos linfócitos também

estão presentes na derme superficial e camadas inferiores da epiderme. Coloração H&E. **B,** Dermatomiosite periocular. Eritema, despigmentação, erosão e crostas resultam da lesão às células basais. A degeneração vacuolar das células basais enfraquece a ligação entre a epiderme e a derme e resulta na formação de vesículas, erosões e úlceras. Além disso, os mediadores inflamatórios são liberados, resultando em fluido e exsudato celular, os quais secam na superfície e formam crostas.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Acantólise

Acantólise é o rompimento das junções intercelulares (desmossomos) entre os ceratinócitos da epiderme O processo é iniciado pela agressão às glicoproteínas transmembrânicas que pertencem à família de moléculas de adesão das caderinas e leva à separação do núcleo extracelular dos desmossomos. Subsequentemente, as placas desmossômicas se dissolvem e os filamentos intermediários se retraem para a região perinuclear dos ceratinócitos. A acantólise ocorre em lesões imunomediadas, como observado no pênfigo (hipersensibilidade citotóxica tipo II) ou na destruição enzimática neutrofílica, como se observa na piodermite superficial ou, de forma incomum, em algumas infecções por *Trichophyton* sp. As lesões microscópicas variam com a localização da acantólise no interior das várias camadas da epiderme. No pênfigo foliáceo, a acantólise ocorre na camada subcorneal, resultando na liberação de ceratinócitos flutuantes livres nas vesículas e pústulas subcorneais (Fig. 17-15). No pênfigo vulgar, a acantólise acontece na epiderme, imediatamente acima da camada basal (suprabasal), resultando na separação entre a epiderme superior e as células basais (que, frequentemente, são referidas como uma “fileira de lápides”) aderidas à lâmina basal (Fig. 17-16). O acúmulo de fluidos entre as camadas separadas da epiderme forma vesículas de tamanhos e formatos variados.

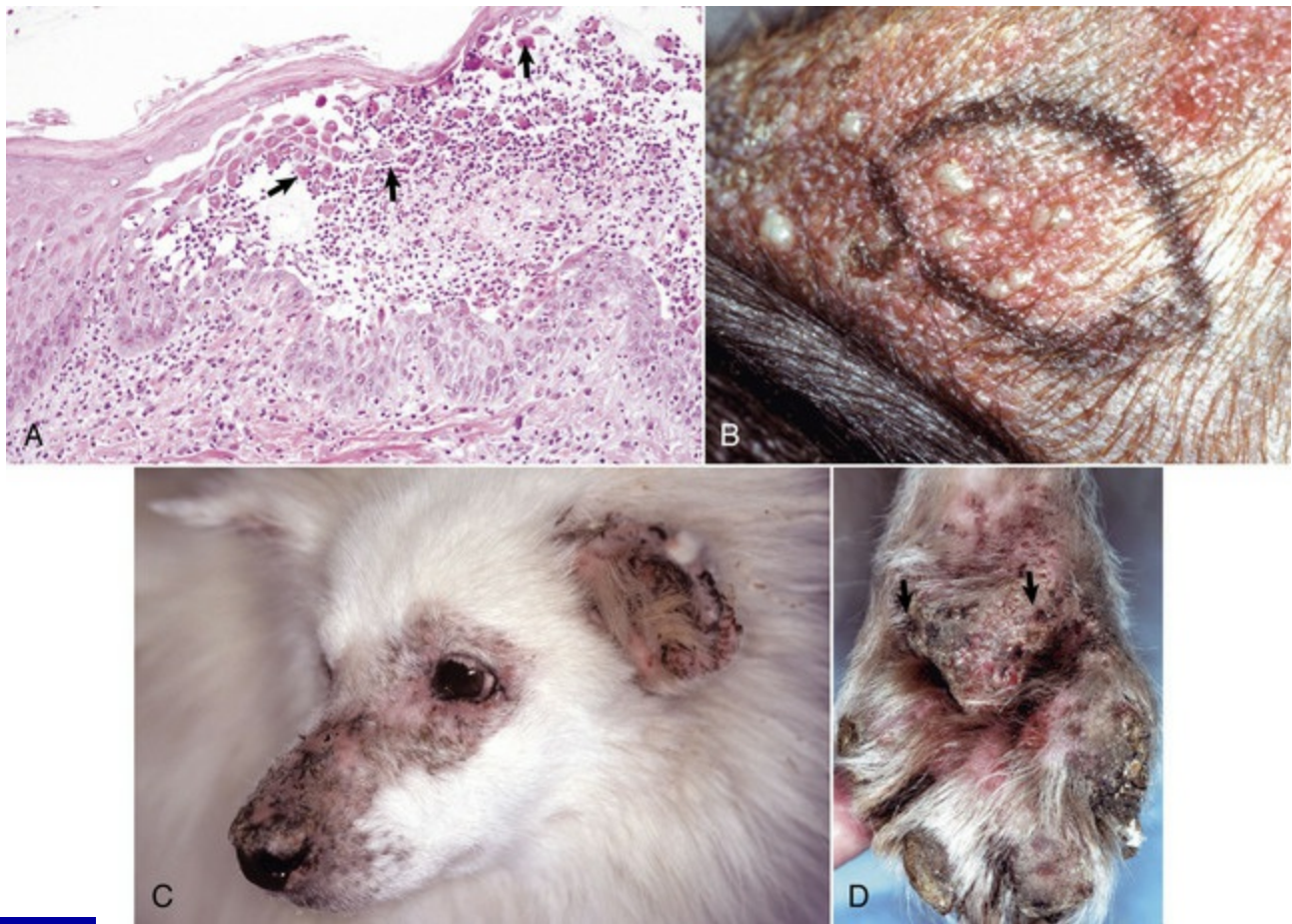



Fig. 17-15 Pênfigo foliáceo, pele.

A, Equino. A pústula subcorneal contém neutrófilos e células acantolíticas *(setas),* que são células epidérmicas separadas umas das outras em consequência da perda de adesões desmossômicas. No pênfigo foliáceo, a pústula está localizada na epiderme superficial, resultando em lesões clínicas que são superficiais (pústulas que podem romper-se para formar erosões e crostas). O teto da pústula é o estrato córneo e a base dela é o estrato espinoso. Irritações por tosa ou fricção da superfície da pústula podem levar à ruptura tornando a amostra não diagnóstica. Coloração H&E. **B,** Região inguinal, cão. Múltiplas pústulas (acúmulos visíveis de pus na epiderme, circunscritos, ovoides, irregulares, com áreas castanhas ligeiramente elevadas) estão presentes na pele pouco recoberta por pelos da região inguinal. A pele dentro da elipse preta foi injetada com anestésico local na preparação para coleta de amostra para biópsia. **C,** Face, cão. Estão presentes eritema, alopecia, erosão focal, crostas e despigmentação na superfície medial dos pavilhões auriculares, pele periocular, dorso do nariz e do plano nasal. O desenvolvimento de crostas deve-se ao crescimento ascendente da epiderme e à ruptura das pústulas. O desenvolvimento de erosões deve-se à perda do estrato córneo e exsudato pustular, o qual expõe o estrato espinhoso. A despigmentação pode ser resultante da inflamação e da danificação do pigmento contido nas células epidérmicas. **D,** Coxins, cão. (mesmo cão como em **C**). Erosões *(setas),* despigmentação e crostas estão presentes.

*(**A** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida. **B** cortesia de Dr. David Duclos, Animal Skin and Allergy Clinic. **C** e **D** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

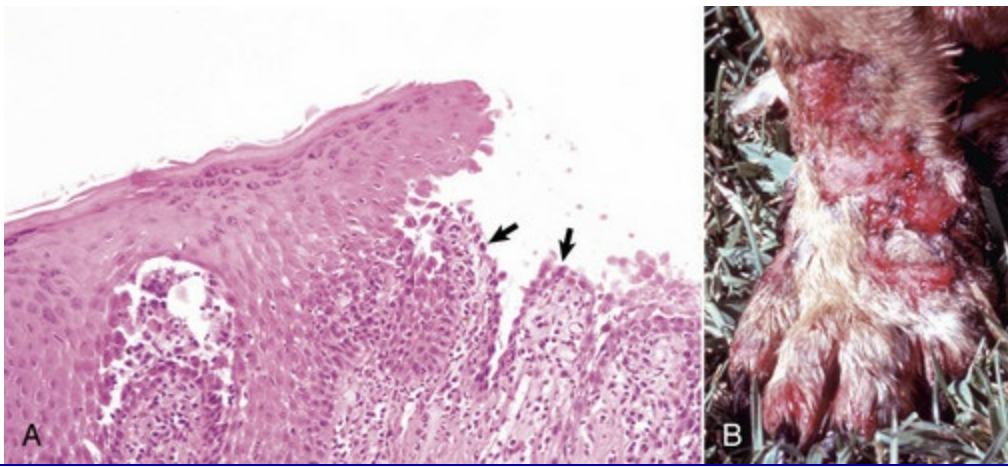



Fig. 17-16 Pênfigo vulgar, pele, cão.

A, Fissuras suprabasilares deixam uma linha de células basais *(setas)* aderidas à derme. A fileira única de células é frágil e facilmente danificada, o que leva à formação de úlceras, com perda subsequente de fluidos e infecção bacteriana secundária. Coloração H&E. **B,** Perna. Observe o eritema e as grandes áreas confluentes de ulceração. Ao contrário do pênfigo foliáceo (mais comumente caracterizado por erosões e crostas), o pênfigo vulgar caracteriza-se por úlceras maiores e mais confluentes, já que a acantólise no pênfigo vulgar ocorre mais profundamente na epiderme (nas células escamosas inferiores). Vesículas não são frequentemente vistas, já que progridem rapidamente para úlceras, a lesão clínica mais comum.

*(**A** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics. **B** cortesia de Dr. Alan Mundell, Animal Dermatology Service.)*

Vesículas

As vesículas são cavidades repletas de fluidos dentro ou embaixo da epiderme (consulte a Figura Web 17-15 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Se a cavidade for menor que 1 cm de diâmetro, é chamada de *vesícula*; se for maior que 1 cm de diâmetro, é denominada *bolha*. As vesículas podem desenvolver-se em qualquer camada da epiderme ou abaixo da epiderme e podem formar-se como consequência da acantólise, do edema epidérmico ou dérmico, da degeneração das células basais e dos ceratinócitos ou de outros processos, como o direcionamento imunomediado contra componentes da membrana basal ou traumatismo friccional e queimaduras. Esses processos danificam as proteínas e levam à perda da coesão entre as células epidérmicas ou entre a epiderme e a derme, resultando em acúmulo de fluido dentro de uma cavidade. A localização das vesículas ou bolhas dentro das camadas da epiderme é sugestiva de determinadas doenças. Por exemplo, podem ocorrer vesículas intraepidérmicas nas infecções virais, vesículas subcórneas no pênfigo foliáceo, vesículas suprabasais no pênfigo vulgar (Fig. 17-16) e vesículas subepidérmicas no penfigoide bolhoso ou nas queimaduras térmicas (Fig. 17-17).

Estrato córneo
Epiderme
Derme
A Subcorneal
B Suprabasal
C Subepidermal

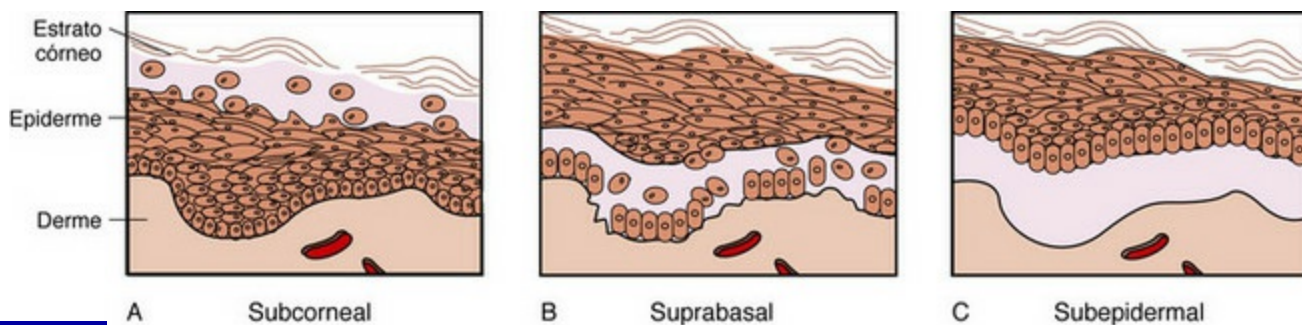



Fig. 17-17 Diagrama esquemático dos locais de formação de vesículas na pele.

A, Na vesícula subcorneal, o estrato córneo forma o teto da vesícula (como no impetigo ou pênfigo foliáceo). **B,** Na vesícula suprabasal, uma porção da epiderme (estrato espinhoso) forma o teto (como no pênfigo vulgar). **C,** Na vesícula subepidermal, toda a epiderme se separa da derme e forma o teto (como no penfigoide bolhoso).

(De Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 8, Philadelphia, 2009, Saunders.)

Lesões Inflamatórias da Epiderme

A inflamação aguda da epiderme começa, na verdade, na derme, com hiperemia ativa, edema e migração de leucócitos, frequentemente neutrófilos (consulte a seção Distúrbios Inflamatórios da Derme). O fluido edematoso se origina das vênulas dilatadas e pode mover-se intercelularmente através da epiderme, alargando os espaços intercelulares e causando espongiose. Nas queimaduras térmicas da pele, grande quantidade de fluido se acumula dentro ou embaixo da epiderme, formando vesículas; o fluido que alcança a superfície epidérmica seca para formar uma grande crosta acelular. Os leucócitos (frequentemente, neutrófilos na inflamação aguda) migram a partir dos vasos dérmicos superficiais através da derme superficial e para os espaços intercelulares das camadas profundas da epiderme e, então, das camadas superficiais. A agregação dos leucócitos migratórios na epiderme é denominada *exocitose*. A exocitose de leucócitos é comum na inflamação e geralmente é acompanhada por espongiose. Se a inflamação progride, a migração de leucócitos forma pústulas dentro da epiderme ou do estrato córneo. As pústulas geralmente secam rapidamente e se tornam crostas (Fig. 17-18). O tipo de leucócito recrutado para a epiderme é influenciado por interações complexas de citosinas envolvidas na patogenia da doença e pode ser útil na classificação e, principalmente, no diagnóstico da doença. Por exemplo, os eosinófilos intraepidérmicos podem ser vistos associados a picadas de ectoparasitas. Infiltrados linfocitários na epiderme frequentemente são observados em doenças imunomediadas, como o lúpus eritematoso. O linfoma epiteliotrópico também é caracterizado por linfócitos intraepidérmicos. Os eritrócitos igualmente podem estar presentes na epiderme, geralmente associados a trauma, ou nas perturbações circulatórias, como na

vasodilatação marcante ou na vasculite.

A Exocitose B Pústula epidérmica C Crosta

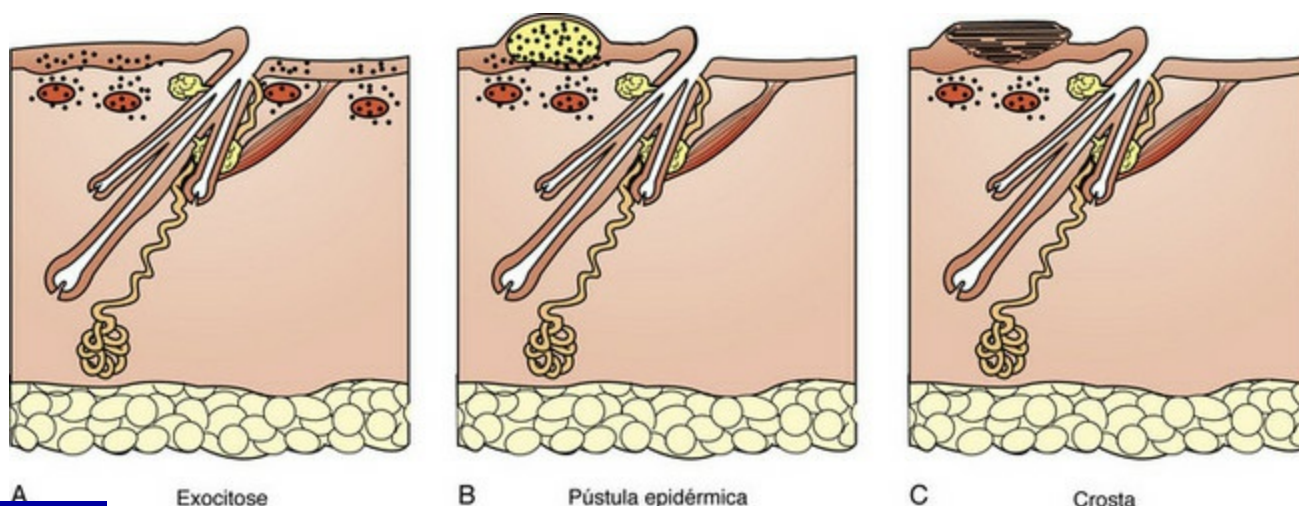



Fig. 17-18 Diagrama esquemático dos padrões inflamatórios da epiderme.

A, Leucócitos *(pontos pretos)* migram da derme perivascular até a epiderme, processo denominado exocitose. **B,** Os leucócitos migram para a epiderme e se acumulam para formar a pústula. **C,** A pústula seca para formar a crosta.

(Redesenhado a partir de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics e da Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)

Pústulas

As pústulas (microabscessos) são acúmulos de células inflamatórias (pus) dentro da epiderme (Fig. 17-15). As pústulas epidérmicas variam no conteúdo de células inflamatórias e na localização na epiderme, dependendo da patogenia da doença. As pústulas das infecções bacterianas superficiais geralmente contêm neutrófilos degenerados e cocos bacterianos e com frequência estão localizadas abaixo do estrato córneo (subcorneal). Na hipersensibilidade por ectoparasitas, no pênfigo foliáceo e nas placas eosinofílicas felinas, as pústulas podem estar repletas de eosinófilos. Pequenas pústulas contendo linfócitos neoplásticos (microabscessos de Pautrier) estão presentes no linfoma epiteliotrópico.

Crostas

As crostas são compostas de tecido seco e detritos celulares (*i. e.*, exsudatos secos) localizados na superfície epidermal. Porém, as crostas são indicadores de um processo exsudativo anterior. A formação de crostas não é específica para o diagnóstico, mas pode ser a chave para algumas doenças. Na demartofilose, por exemplo, a maior parte do diagnóstico de uma amostra de pele é a crosta, que é multilaminada e contém *Dermatophilus congolensis,* micro-organismo cocoide gram-positivo agrupado em pilhas. Similarmente, crostas formadas de pústulas no pênfigo foliáceo são

multilaminadas e frequentemente contêm numerosas células acantolíticas. As crostas também podem conter hastes de pelos infectadas com esporos e hifas de dermatófitos.

Alterações na Pigmentação Epidermal

As alterações de pigmentação incluem a hiperpigmentação, a hipopigmentação e a incontinência pigmentar. A melanina é produzida pelos melanócitos localizados nas camadas basal e espinhosa inferior da epiderme, na bainha da raiz externa, na matriz pilosa dos folículos e ao redor de vasos na derme. Os melanócitos possuem receptores de superfície para hormônios, como o hormônio estimulador de melanócito, que regulam a melanogênese. Outros fatores que influenciam a quantidade de pigmentação da melanina na pele e no pelo são os genes, a idade, a temperatura e a inflamação.

Hiperpigmentação

A hiperpigmentação é o resultado da produção aumentada de melanina pelos melanócitos existentes ou aumento no número de melanócitos. Um exemplo da hiperpigmentação causada por um número aumentado de melanócitos é o lentigo, proliferação de melanócitos, localizada, rara, não neoplástica, confinados na epiderme e que resulta na formação de uma lesão macular preta circunscrita que normalmente é menor do que 1 cm de diâmetro. A maioria das hiperpigmentações da epiderme resulta da produção aumentada de melanina por parte dos melanócitos existentes. Os possíveis mecanismos para esse aumento da produção de melanina incluem aumento na taxa de produção de melanossomos (*i. e.*, grânulos dentro dos melanócitos que contêm tirosinase e sintetizam melanina), no tamanho dos melanossomos, nas taxas de transferência dos melanossomos para os ceratinócitos e sobrevida aumentada dos melanossomos nos ceratinócitos. Exemplos de hiperpigmentação epidermal pelo aumento da produção de melanina incluem doenças inflamatórias crônicas (a causa mais comum), como dermatite alérgica crônica, e dermatoses endócrinas (como o hiperadrenocorticismo). A hiperpigmentação secundária à inflamação é resultado da liberação de fatores estimulantes de melanócitos pelos ceratinócitos. Provavelmente, esses fatores estão presentes na epiderme normal e seus níveis ou atividade ficam maiores em resposta à estimulação ou ao estresse do ceratinócito.

Hipopigmentação

A hipopigmentação pode ser congênita ou hereditária; ela se desenvolve em virtude da perda de melanócitos, falha na produção de melanina pelos melanócitos ou falha

na transferência de melanina às células epidérmicas. A hipopigmentação também pode ser adquirida por causa da perda da melanina ou dos melanócitos existentes (despigmentação). Como o cobre é um componente da tirosinase, a produção do pigmento melanina é dependente de cobre e a deficiência desse nutriente resulta em pigmentação reduzida.

Incontinência Pigmentar

Incontinência pigmentar refere-se à perda do pigmento melanina da camada basal da epiderme ou bainha externa da raiz ou bulbo do folículo piloso. Isto ocorre devido à lesão das células desta camada ou dos componentes foliculares e ao acúmulo do pigmento nos macrófagos da derme superior ou regiões perifoliculares, respectivamente. A incontinência pigmentar da camada basal pode ser uma lesão inespecífica associada à inflamação; contudo, ela também é observada em doenças que danificam, especificamente, as células basais ou os melanócitos, como o lúpus eritematoso e o vitiligo. Incontinência pigmentar perifolicular ocorre em doenças nas quais a inflamação é na parede folicular, como demodicose, ou em que há crescimento ou desenvolvimento anormal dos folículos pilosos, como em alguns tipos de displasia folicular. A leucotriquia (Fig. 17-19) e o leucoderma se referem à pigmentação diminuída do pelo e da pele, respectivamente.

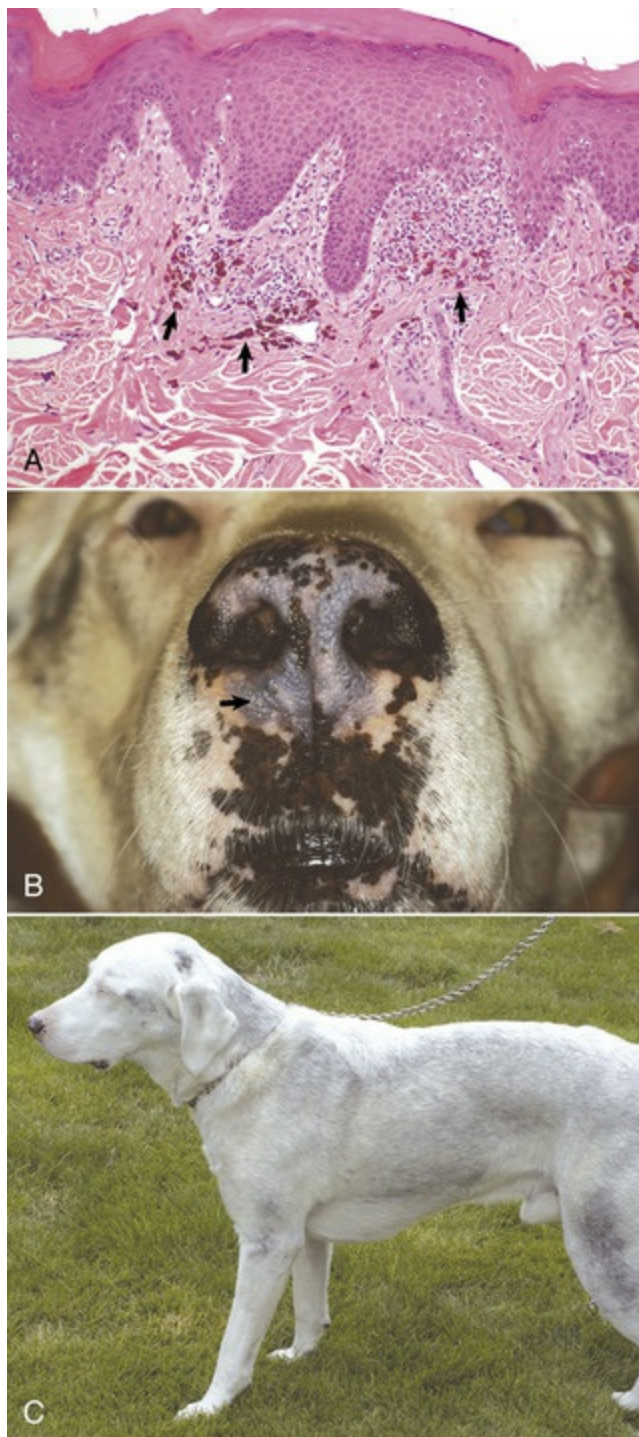



Fig. 17-19 Leucoderma, pele, cão.

A, Lesão às células epidermais que contém pigmento (predominantemente melanócitos) causa a perda do pigmento melanina na epiderme (leucoderma). O pigmento dos melanócitos danificados são fagocitados por macrófagos dérmicos (incontinência pigmentar) *(setas)*. Inflamação linfocítica leve a moderada está presente ao longo da interface dermoepidérmica. Coloração H&E. **B,** Nariz e lábios. Áreas da pele geralmente pretas do plano nasal e os lábios foram parcialmente *(cinza-azulado)* ou totalmente *(rosa)* despigmentados. As áreas parcialmente cinza-azuladas estão em processo de se tornarem despigmentadas. As amostras da biópsia devem ser coletadas das áreas cinza-azuladas *(setas)* para identificar a inflamação ativa e as lesões diagnosticadas. Amostras da biópsia da pele negra ou de pele totalmente despigmentada provavelmente irão apenas apresentar uma aparência de pele normal negra ou despigmentada, respectivamente, sem evidências de inflamação. **C,** Leucotriquia, corpo. O cão é o mesmo apresentado em **B.** Ele era um Labrador retriever preto. Mais de 90% do revestimento de pelo preto se tornou branco (leucotriquia). Amostras de biópsia das áreas de

pelo branco podem ser normais devido ao evento inflamatório que gerou a perda de pigmentação. Geralmente desaparece no momento que os eixos pilosos despigmentados emergem dos folículos pilosos.

*(**A,** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostic. **B** e **C,** cortesia de Dr. David Duclos, Animal Skin and Allergy Clinic.)*

Respostas da Derme a Agressões

Alterações no Crescimento, no Desenvolvimento ou na Manutenção do Tecido

Atrofia Dérmica

A atrofia dérmica é o resultado da diminuição na quantidade de fibras colágenas e de fibroblastos na derme, e leva à redução na espessura da derme, traduzida clinicamente por pele translúcida com vasculatura mais visível. As principais causas da atrofia dérmica em animais domésticos são as doenças catabólicas associadas à degradação proteica, como o hiperadrenocorticismo (particularmente, em cães e gatos) e a fome. Nos gatos com hiperadrenocorticismo, a perda de colágeno é suficiente para aumentar a fragilidade da pele, que se rasga com o manuseio normal. A atrofia dérmica grave também pode ser causada pela aplicação tópica repetida de glicocorticoides.

Fibrose

A fibrose (fibroplasia) se desenvolve em resposta a diversas agressões, particularmente ulceração da epiderme. Consiste na proliferação de fibroblastos e fibrilas de colágeno neoformadas (matriz extracelular). No estágio inicial da fibroplasia (denominado *tecido de granulação*), o eixo longo dos fibroblastos e as fibrilas de colágeno estão paralelos à superfície da pele, orientados perpendicularmente aos capilares neoformados, os quais estão alinhados verticalmente. Clinicamente, os capilares são observados na superfície como pequenos pontos vermelhos que criam uma aparência "granular", daí o nome "tecido de granulação". Microscopicamente, o padrão de orientação fornece uma "aparência de malha" ao tecido (Fig. 17-20). A fibrose se refere à deposição e maturação graduais de colágeno para formar a cicatriz. Durante a fibrose, a produção de colágeno aumenta e o número de fibroblastos e de capilares diminui, resultando em colágeno denso com menos células, orientado em espessos feixes hialinos arranjados paralelamente (p. ex., uma escara), que parece branca e cintilante macroscopicamente.

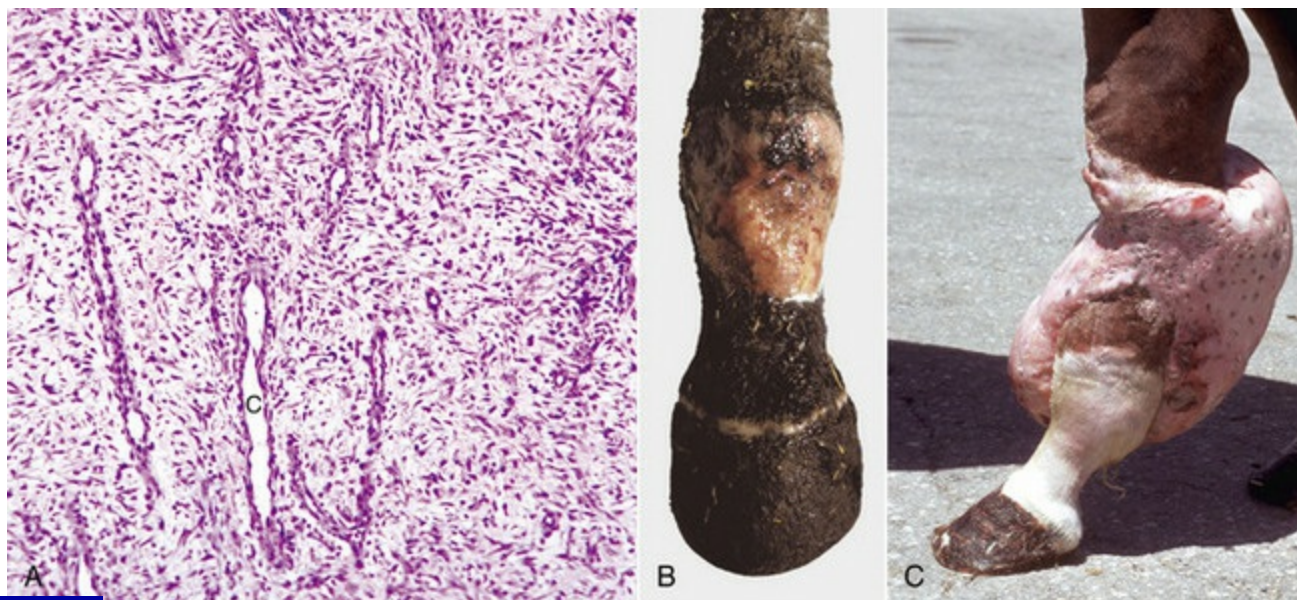



Fig. 17-20 Tecido de granulação, pele, equino.

A, Observe os capilares orientados verticalmente *(C),* fibroblastos e algumas fibras colágenas orientadas horizontalmente, propiciando uma aparência de "trabalho em renda" ao tecido de granulação. **B,** Perna. Observe a área ulcerada preenchida por tecido de granulação. **C,** Tecido de granulação exuberante, perna. O tecido de granulação é um componente normal da cicatrização de feridas. Entretanto, o tecido de granulação excessivo ou exuberante pode evoluir como um processo patológico. Esta condição ocorre especialmente em equinos, quando uma úlcera falha em se tornar epitelizada novamente. Embora este processo seja comumente denominado "tecido de granulação exuberante", no estágio mostrado nesta fotografia, a maioria dos tecidos de granulação foi convertida em tecido conjuntivo fibroso.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, Colleg of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Displasia de Colágeno

A displasia de colágeno geralmente é uma anormalidade herdada que resulta na diminuição na força de tensão e no aumento da habilidade da pele de distender-se além dos limites normais. Como a força de tensão está diminuída, até mesmo o menor traumatismo pode causar rasgos na pele. A cura resulta na formação de escaras. As características microscópicas variam entre os diferentes tipos de distúrbios displásicos de colágeno e, em alguns, a pele não apresenta alterações microscópicas. Os feixes de colágeno podem variar em tamanho e formato e consistem em fibras emaranhadas com padrão de organização anormal.

Elastose Solar

A elastose solar é causada por exposição crônica da pele ao espectro ultravioleta (UV) da luz solar. A luz solar consiste em raios de luz visível, UV e infravermelhos. A porção da luz UV mais prejudicial à pele é a ultravioleta B (UVB) e seu comprimento de onda varia de 290 a 320 nm. A quantidade de luz que atinge a pele depende de uma variedade de fatores ambientais e do organismo, que podem influenciar

grandemente na incidência geográfica e na localização anatômica da agressão solar. Os fatores ambientais incluem a quantidade de ozônio, névoa e cobertura de nuvens que tendem a absorver e dispersar alguns dos raios UV. A altitude e a latitude também são muito importantes. A atmosfera nas grandes altitudes é mais fina, de forma que há menos oxigênio e matéria particulada para absorver e dispersar os raios UV. A latitude também é extremamente importante. Em seres humanos, estima-se que a incidência de câncer induzido por luz solar seja duplicada a cada 426 quilômetros de onde o ser humano reside, em direção ao equador. Nas altas latitudes, o caminho da luz solar através da camada de ozônio é mais longo que nas baixas latitudes e, portanto, mais luz UV prejudicial é absorvida pelo ozônio. O caminho que a luz solar faz através da camada de ozônio também é uma das razões para que ela tenha mais raios UV prejudiciais nos meses de verão e ao meio-dia. Foi demonstrado também que a velocidade aumentada do vento tem influência amplificadora nos efeitos agressivos da luz UV sobre a pele. Os fatores ambientais locais também podem influenciar a quantidade de luz UV que alcança a pele do animal. Tais fatores incluem disponibilidade de abrigo da luz solar, na forma de árvores, painéis de sombremento ou entrada da casa e a cor do material do piso (areia de cor clara) que pode aumentar a exposição à luz UV por meio da reflexão. Os fatores do organismo incluem a quantidade de pelo, o grau de pigmentação, a espessura do estrato córneo e outros fatores genéticos difíceis de definir. Assim, a agressão solar é mais prevalente nas partes do mundo de grandes altitudes, baixas latitudes e em animais que residem fora por longos períodos de tempo. As lesões geralmente se desenvolvem nas áreas esparsamente cobertas por pelos e nos locais de pigmentação clara. A elastose solar se desenvolve na derme superficial da pele cronicamente exposta ao sol e consiste no aumento do número de fibras basofílicas espessas e entrelaçadas, com coloração característica de elastina (por isso o nome “elastose solar”). Na pele abdominal não pigmentada dos cães, a elastose solar pode se desenvolver entremeada com/ou abaixo de uma faixa linear de escaras paralelas à superfície da epiderme (fibrose laminar). A patogênese do desenvolvimento da elastose solar é complexa e não totalmente compreendida e pode variar com a espécie. Evidências atuais que envolvem estudos em humanos e modelos de camundongos apoiam a teoria de que a maioria do material elastótico (elastina, fibrilina e glicosaminoglicanos) é recém-formada em resultado da função alterada de fibroblastos danificados pelo sol. A degradação das proteínas da matriz dérmica preexistente, incluindo elastina e mais provavelmente colágeno, também parece estar envolvida. A elastose solar é menos proeminente na pele dos animais domésticos que na de seres humanos. Ela frequentemente é proeminente nas áreas de pele de pigmentação clara, esparsamente cobertas por pelos e expostas ao sol, como nas

pálpebras de equinos e de bovinos. Hereford que residem em localizações ensolaradas.

Distúrbios Degenerativos de Colágeno da Derme

O termo *degeneração de colágeno* é atribuído ao aspecto histológico alterado das fibras de colágeno nos cortes corados por hematoxilina e eosina (H&E), nos quais há um material eosinofílico granular a amorfo margeando e, de alguma forma, obscurecendo os detalhes das fibras. As fibras de colágeno e o material eosinofílico marginal são chamados de *figuras flamejantes* devido, em parte, às bordas irregulares, às vezes radiantes, e à intensidade da coloração eosinofílica. Estudos de microscopia eletrônica em gatos e humanos indicam que as fibras de colágeno podem ser rompidas, mas não são "degeneradas". Em vez disso, o material granular eosinofílico brilhante e amorfo consiste em agregados de muitos eosinófilos e grânulos eosinofílicos que delimitam as fibras colágenas ligeiramente rompidas mas, de outro modo, normais. Essas figuras flamejantes são observadas em condições nas quais os eosinófilos são predominantes, incluindo reações a picadas de insetos, tumores de mastócitos e granulomas eosinofílicos (granulomas colagenolíticos) (Fig. 17-21). Colagenólise refere-se à dissolução das fibrilas de colágeno, consistindo morfologicamente em material amorfo, levemente eosinofílico, que perde o detalhe fibrilar. A colagenólise provavelmente é um evento secundário produzido por enzimas proteolíticas que foram liberadas de uma variedade de células, inclusive eosinófilos (colagenase) e neutrófilos (proteinase colagenolítica, colagenase).

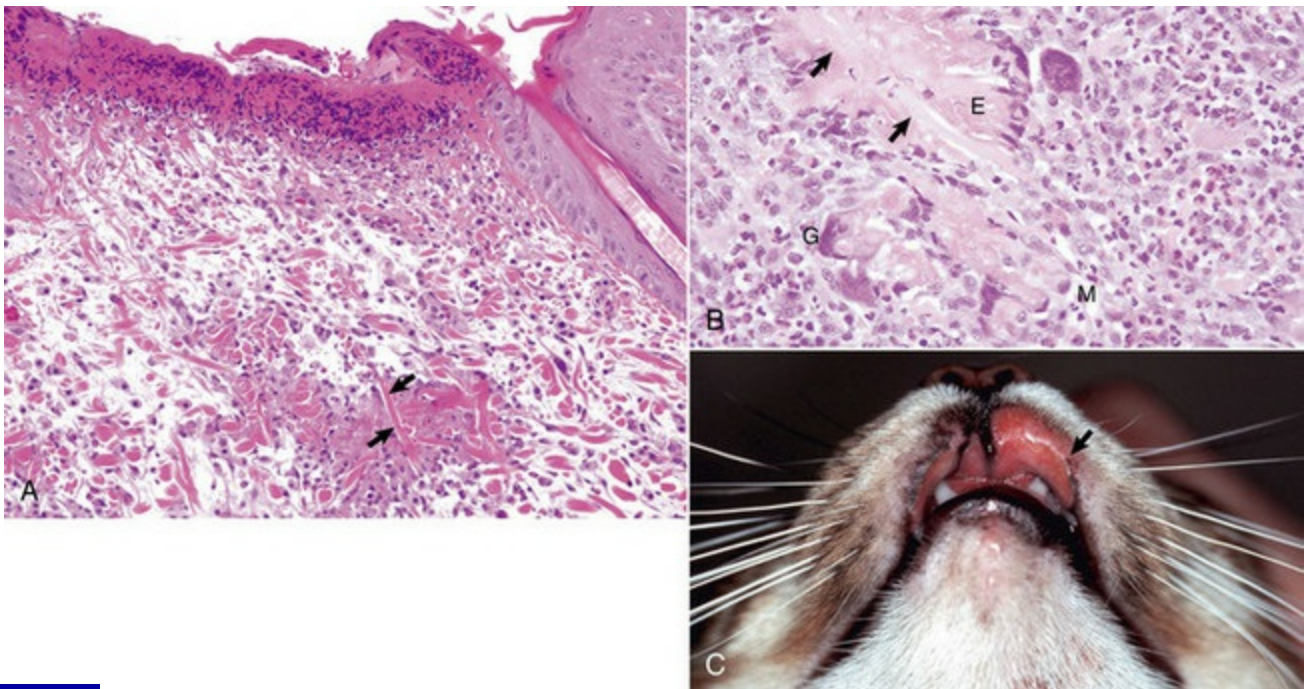



Fig. 17-21 Granuloma eosinofílico, pele, felino.

A, A pele ulcerada *(esquerda)* com colágeno fragmentado *(setas)* é limitada por eosinófilos

desgranulados. Coloração H&E. **B,** Colágeno fragmentado *(setas)* é cercado por uma fileira de macrófagos *(M)*, células gigantes multinucleadas *(G)* e eosinófilos desgranulados *(E)*, de alguma forma lembrando uma chama ("figura em chama"). Coloração H&E. **C,** Lábio superior. Úlceras bilaterais estão presentes nos lábios superiores, mas a úlcera do lado direito da fotografia é mais extensa *(seta)*.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Distúrbios Caracterizados por Deposição Anormal na Derme

Amiloide

Amiloide é uma substância proteinácea anormal que pode estar depositada na pele (limitada ao órgão) ou pode ser "sistêmica", em que múltiplos órgãos estão envolvidos. Na forma sistêmica, a deposição de amiloide pode ser resultado da anormalidade primária de plasmócitos (amiloidose primária), sendo o amiloide, neste caso, derivado dos componentes das cadeias leves das imunoglobulinas (amiloide AL). Ou pode ser resultado de condições inflamatórias crônicas (amiloidose secundária), sendo o amiloide, neste caso, derivado da proteína sérica associada ao amiloide (proteína SAA), uma proteína reativa de fase aguda produzida pelo corpo em resposta à inflamação. Amiloide cutâneo pode ocorrer em associação à amiloidose sistêmica, mas o envolvimento visceral é mais comum e clinicamente importante. A deposição cutânea de amiloide é rara, mas é observada em cães, equinos e gatos. Em equinos, ela pode ocorrer em associação à amiloidose sistêmica secundária ou em uma forma localizada (limitada ao órgão). Na amiloidose localizada, a pele e/ou o trato respiratório superior geralmente estão, e a condição não está associada a causas reconhecidas. O amiloide é produzido a partir de cadeias leves de imunoglobulina (amiloide AL). As lesões clínicas variam de pápulas e placas a nódulos que geralmente são cobertos por pelagem normal. Nódulos similares também podem se desenvolver na mucosa respiratória e nos linfonodos regionais. As lesões histológicas incluem dermatite granulomatosa nodular a difusa e paniculite com deposição de amiloide caracterizado como material eosinofílico hialino. A deposição de amiloide cutâneo em cães e gatos geralmente é do tipo localizada, e éobservada em associação à tumores extramedulares de plasmócitos (plamocitoma com amiloide AL). No entanto, a deposição de amiloide cutâneo em cães também pode ser desencadeada por gamopatia monoclonal (mieloma múltiplo com amiloide AL). As lesões clínicas e histológicas refletem a doença desencadeante.

Mucina

A mucina (glicosaminoglicano [GAG]), um componente normal da substância fundamental da derme, consiste em proteínas ligadas a ácido hialurônico e podem ser

depositadas em grande quantidade em áreas focais ou de forma difusa. Como o ácido hialurônico tem grande afinidade de ligação à água, a pele nos casos de deposição de mucina (mucinose) tem aparência espessa e inflada. Em casos de mucinose grave, a pele, quando picada com uma agulha, pode exsudar mucina (um material filiforme viscoso e translúcido). Nos cortes histológicos, a mucina aparece como finos grânulos anfofílicos ou fibrilas que se separam do colágeno da derme. Exemplos de distúrbios com deposição dérmica de mucina são denominados *mixedema* no hipotireoidismo e *mucinose* no cão Shar-pei chinês.

Depósitos de Cálcio

Mineralização é um termo geral para a deposição de minerais inorgânicos insolúveis na pele e geralmente consiste em cálcio em combinação com fosfato ou carbonato. Como o mineral depositado é na maioria das vezes o cálcio, os termos *mineralização* e *calcificação* geralmente são usados como sinônimos. Mineralização pode ocorrer em quatro formas básicas: (1) distrófica, (2) metastática, (3) idiopática e (4) iatrogênica. Mineralização também pode ocorrer em tecidos que tenham sido traumatizados, o que pode abranger mais de um desses mecanismos patogênicos. Mineralização distrófica ocorre como resultado de lesão ou degeneração de componentes celulares e extracelulares da pele, com níveis normais de cálcio sérico e sem anormalidades no metabolismo do cálcio. Os exemplos incluem deposição de mineral nos granulomas e a calcinose cutânea, observada em alguns casos de hiperadrenocorticismo. Na mineralização metastática, os depósitos de cálcio se desenvolvem na ausência de lesão tecidual ou degeneração precedentes e estão em associação com hipercalcemia, geralmente o resultado do metabolismo anormal de cálcio, fósforo ou vitamina D. Os exemplos incluem a deposição de sais de cálcio em tecidos moles na doença renal crônica e o envenenamento com colecalciferol (vitamina D_3). Mitocôndrias têm elevada afinidade para o cálcio e fosfato e participam da calcificação distrófica e metastática por meio do aumento da concentração intracelular de cálcio e fosfato em níveis que permitam a cristalização. Os mecanismos que levam à deposição de cálcio na mineralização distrófica são complexos e envolvem pH reduzido do tecido danificado, influxo de cálcio nas células danificadas e, então, aumento dos mesmos na mitocôndria. Calcificação metastática pode ser o resultado do aumento dos níveis de cálcio extracelular e da falha da capacidade normal da célula de regular estritamente o cálcio intracelular, com acúmulo resultante dentro da mitocôndria. A mineralização pode afetar fibras de colágeno individuais ou em grupo, resultando em basofilia aumentada e fragmentação das fibras nos cortes corados com H&E. Não se conhece as causas da mineralização idiopática que ocorre na ausência de lesão tecidual ou anormalidades no metabolismo de cálcio ou fósforo. Calcinose

circunscrita é uma forma de mineralização do tecido em que o cálcio é depositado como agregados nodulares amorfos nos tecidos moles da língua e no subcutâneo dos coxins de cães. A patogênese não é definida, mas alguns casos são considerados idiopáticos, enquanto outros podem ser o resultado de trauma tecidual. Os depósitos de cálcio podem desencadear uma resposta inflamatória granulomatosa, uma reação de corpo estranho aos depósitos. Mineralização iatrogênica se desenvolve por meio da exposição direta aos sais de cálcio, como ocorre com a exposição a soluções tópicas descongelantes de cloreto de cálcio.

Distúrbios Inflamatórios da Derme

A dermatite é a inflamação da derme. A dermatite aguda inicia com hiperemia ativa (aumento do fluxo sanguíneo), edema e migração de leucócitos, e ocorre como resultado da liberação de citosinas e de outros mediadores da inflamação aguda (Cap. 3). A hiperemia ativa se deve à vasodilatação das arteríolas, que causa aumento do fluxo sanguíneo e redução da velocidade das vênulas dos leitos capilares e pós-capilares. O edema se deve à permeabilidade vascular aumentada. O fluido deixa os vasos principalmente por meio das junções celulares interendoteliais alargadas. Com um ligeiro aumento na permeabilidade vascular, o fluido do edema é claro (seroso) porque há pouquíssimas proteínas plasmáticas neste fluido. Com o aumento da permeabilidade vascular ou pela agressão à célula endotelial, moléculas proteicas maiores como o fibrinogênio escapam dos vasos e o fluido do edema se torna mais eosinofílico e fibrilar (fibrinoso). O passo seguinte na dermatite aguda é a migração de leucócitos dos vasos para a derme perivascular. A velocidade diminuída do fluxo sanguíneo e a expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais permitem a ligação e a migração dos leucócitos na inflamação aguda. A baixa velocidade do fluxo sanguíneo permite que os leucócitos se movam do centro do vaso, onde o fluxo sanguíneo é mais rápido, para a margem (marginação), onde eles entram em contato e se aderem às células endoteliais ativadas.

Após aderir às células endoteliais ativadas, os leucócitos migram entre as células endoteliais para a derme perivascular. O tipo de leucócito que migra e a sequência de influxo celular dependem da ativação de diferentes moléculas de adesão e de fatores quimiotáticos em diferentes fases da inflamação. Em muitos tipos de inflamação aguda, os neutrófilos são as primeiras células a chegar. Os neutrófilos predominam nas primeiras seis a 24 horas após a lesão e geralmente são substituídos pelos macrófagos em 24 a 48 horas. Esta sequência de exsudação celular pode variar. Por exemplo, nas reações mediadas pela ligação cruzada de imunoglobulina E (IgE), como as respostas de hipersensibilidade tipo I, os mastócitos (localizados na derme perivascular) são estimulados a liberar o conteúdo dos grânulos (ocorre em segundos)

e a sintetizar e liberar mediadores inflamatórios (prostaglandinas, leucotrienos, citosinas), resultando no influxo de eosinófilos, basófilos, linfócitos CD4+, linfócitos Th (auxiliar) e macrófagos. A degranulação dos mastócitos e a ativação dos linfócitos Th2 fazem com que os eosinófilos se acumulem em grandes números. Logo, os eosinófilos frequentemente constituem a maioria dos leucócitos nas reações inflamatórias contra parasitas e em outras reações alérgicas.

A dermatite aguda resulta, caracteristicamente, em uma de quatro consequências. Primeira, pode haver resolução completa, que ocorre quando o estímulo inicial tem curta duração e há pouca agressão tecidual, que é totalmente reparada. Segunda, pode-se formar um abscesso, que ocorre em infecções bacterianas que produzem pus (piogênicas). Terceira, ocorre cicatrização pela substituição da área danificada por tecido conjuntivo fibroso (p. ex., escaras), que ocorre quando há destruição significativa de tecido (como em uma queimadura profunda) na qual se perdem tecidos parenquimatosos e, portanto, sem possibilidade de regeneração. Quarta, ocorre evolução da dermatite aguda para dermatite crônica.

A dermatite crônica é a inflamação da pele que perdura por semanas a meses. As características histológicas da dermatite crônica incluem o acúmulo de macrófagos, linfócitos e plasmócitos; destruição tecidual causada, em parte, pelas células inflamatórias; e resposta reparadora do organismo com fibrose e angiogênese. A dermatite crônica geralmente é causada por infecções persistentes frequentemente associadas à hipersensibilidade tardia e à formação de granulomas (p. ex., *Mycobacterium* sp)., presença de material estranho na pele (p. ex., sutura embutida) ou reações autoimunes, nas quais os autoantígenos estimulam uma resposta inflamatória imunológica constante contra o tecido próprio (p. ex., lúpus eritematoso). Os macrófagos são células-chave na dermatite crônica. Eles se originam dos monócitos do sangue periférico e transformam-se em macrófagos, cuja função primária é a fagocitose. Os macrófagos também são ativados por uma variedade de mediadores químicos, inclusive a citosina IFN-γ secretada por linfócitos T sensibilizados. Quando ativados, os macrófagos também secretam muitos mediadores do tecido danificado (metabólitos tóxicos de oxigênio, proteases, fatores de coagulação) que contribuem para a inflamação crônica e fibrose (fatores de crescimento, fatores de angiogênese, colagenases). A presença de linfócitos e plasmócitos na inflamação crônica é um indicativo de resposta imunológica do organismo.

O meio inflamatório na evolução da dermatite aguda e crônica pode ficar ainda mais complicado por outros fatores que se sobrepõem, notadamente a agressão física do autotraumatismo, a infecção bacteriana secundária da superfície traumatizada, lesões por picadas de insetos atraídos pelo odor ou pelo exsudato e mediação pela

resposta imunológica do organismo ou terapia. Assim, as respostas inflamatórias dérmicas aos diferentes estímulos frequentemente têm características histológicas sobrepostas, propiciando um desafio diagnóstico para os dermatopatologistas. Ainda assim, a distribuição dos leucócitos com frequência evolui para padrões reconhecíveis que, quando combinados com o tipo celular inflamatório e outras alterações morfológicas, sugere um grupo de diagnósticos diferenciais ou a causa ou a patogenia de uma doença específica (Tabelas 17-1 e 17-2). Os padrões dérmicos de inflamação que são usados no diagnóstico histológico incluem a dermatite perivascular, a dermatite de interface (inflamação que afeta a camada epidermal basal e a derme superficial que frequentemente obscurece a interface dermoepidérmica), a dermatite nodular a difusa com agentes infecciosos e sem agentes infecciosos (Fig. 17-22). Por exemplo, a dermatite perivascular com eosinófilos é sugestiva de hipersensibilidade associada a parasitas ou a outros antígenos; a dermatite de interface com linfócitos é sugestiva de uma resposta imunológica direcionada às células epidérmicas, como o lúpus eritematoso ou o eritema multiforme; e a dermatite nodular com macrófagos (dermatite granulomatosa) indica um estímulo persistente, como uma infecção com bactérias ou fungos álcool-ácido resistentes. Portanto, padrões de inflamação combinados com composição celular dos infiltrados são úteis no diagnóstico microscópico.

Fig. 17-22 Diagrama esquemático dos padrões inflamatórios da derme.

A, Perivascular: os leucócitos *(pontos pretos)* migram dos vasos da derme para a derme perivascular. Este é o padrão menos específico, pois todos os padrões inflamatórios começam no estágio perivascular. **B,** Vascular (vasculite): Os leucócitos miram a parede do vaso, resultando em necrose, inflamação, vazamento de fibrina e hemácias e, quando grave, em trombose e infarto. **C,** Interface, poucas células: geralmente moderada inflamação linfocítica ao longo da interface dermoepidérmica com degeneração vacuolar ou apoptose das células basais. **D,** Interface, rica em células: Banda densa de inflamação ao longo da interface dermoepidérmica obscurecendo a camada basilar da epiderme e com degeneração vacuolar ou apoptótica das células basais. **E,** Nodular a difusa, com ou sem micro-organismos: Inflamação, caracteristicamente granulomatosa a piogranulomatosa, que elimina parcialmente a arquitetura da derme, pode ser associada a agentes infecciosos ou pode ser estéril.

(Redesenhado a partir da Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics e da Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)

Respostas dos Anexos a Agressões

O termo *anexo* é atribuído às partes adicionais ou adjuntas que, na pele, incluem os folículos pilosos e as glândulas. As principais alterações clínicas e histológicas envolvem os folículos pilosos; portanto, as lesões foliculares serão enfatizadas na

discussão a seguir.

Alterações na Manutenção, no Crescimento e no Desenvolvimento

Atrofia

Atrofia é a redução gradual (involução) no tamanho e pode ser fisiológica ou patológica. A atrofia fisiológica está relacionada à progressão normal do ciclo do folículo piloso (p. ex., os estágios do ciclo celular de crescimento [anágeno], transição [catágeno], descanso [telógeno] e queda [exógeno]). A atrofia patológica ocorre quando o grau de atrofia é maior que o esperado para um dado estágio do ciclo piloso. As causas da atrofia folicular incluem anormalidades hormonais, anormalidades nutricionais, suprimento sanguíneo inadequado, inflamação e estado geral de saúde, inclusive eventos estressantes ou doença sistêmica. Alguns tipos de atrofia patológica podem ser revertidos quando a causa subjacente é corrigida. A agressão ao epitélio germinativo pode resultar na destruição ou na perda total dos anexos com substituição por uma escara. Exemplos incluem uma inflamação extensiva e a disrupção do folículo (foliculite e furunculose), glândulas anexas e derme que destroem uma porção significativa de epitélio germinal, queimaduras suficientemente profundas para envolver os anexos e os vasos dermais, trombose causando infarto (*i. e.*, a erisipela em suínos por *Erysipelothrix rhusiopathie*) e traumas físicos graves, como as lacerações que removem componentes da pele, incluindo os anexos.

Hipertrofia e Hiperplasia

Hipertrofia é o aumento no tamanho da unidade de uma estrutura ou de uma célula individual. A hipertrofia folicular, que resulta em folículos que estão mais compridos e mais largos que o normal para o local, desenvolve-se de modo secundário ao traumatismo repetitivo da superfície, como na dermatite acral por lambedura. A hiperplasia é o aumento no número de células de uma estrutura. O aumento dos anexos, uma resposta comum à agressão, geralmente envolve tanto hipertrofia como hiperplasia e é observado nos folículos e nas glândulas sebáceas e apócrinas em associação à dermatite alérgica crônica.

Anormalidades dos Estágios do Ciclo Celular

As anormalidades dos estágios do ciclo piloso ocorrem quando há ruptura na evolução normal dos estágios anágeno, catágeno, telógeno e exógeno (Fig. 17-6). As lesões clínicas e histológicas são diversas. Alguns animais apresentam falha no crescimento piloso após a tosa (hipotireoidismo, alopecia pós-tosa). Outros animais apresentam

repentinamente queda da cobertura pilosa (alteração sincronizada de muitos folículos do telógeno para o anágeno, resultando em perda das hastes pilosas telógenas antigas, conforme emergem as novas hastes pilosas, denominada *eflúvio telógeno*). Outros animais ainda têm uma perda gradual, mas progressiva, de hastes pilosas associada à doença endócrina, como o hiperadrenocorticismo.

Displasia Folicular

A displasia folicular se refere ao desenvolvimento incompleto ou anormal dos folículos e eixo do pelo e geralmente é uma anormalidade herdada de folículos pilosos, nos quais há falha no crescimento piloso, produção defeituosa das hastes pilosas ou há falha em manter o pelo dentro dos folículos. As condições podem ser congênitas ou tardias (de ocorrência tardia). Diferentes tipos de síndromes de displasia folicular são descritos, mas a maior parte é mal caracterizada. As características microscópicas variam, mas incluem ceratinócitos anormais na matriz pilosa ou folículos anormalmente formados, que produzem hastes pilosas anormais, resultando clinicamente em cobertura pilosa reduzida ou ausente. As lesões de displasia folicular que são mais facilmente reconhecíveis microscopicamente estão associadas à coloração e incluem a alopecia por diluição de cor (displasia folicular com diluição da cor) e displasia folicular do pelo preto (Fig. 17-23), na qual anormalidades na melanina atuam como marcador para displasia. Essas anormalidades de pigmento incluem grânulos de melanina anormalmente agrupados nos melanócitos da epiderme e células da matriz folicular pilosa; agrupamentos de melanina de tamanho, formato e distribuição irregulares nas hastes pilosas; e macrófagos contendo melanina localizados na derme perifolicular. A patogenia da cobertura pilosa anormal parece envolver a quebra das hastes pilosas em áreas de grande agrupamento de pigmento, uma anormalidade do desenvolvimento da bainha da unha e também, possivelmente, uma anormalidade do desenvolvimento da haste pilosa causada por agressão às células da matriz pilosa.

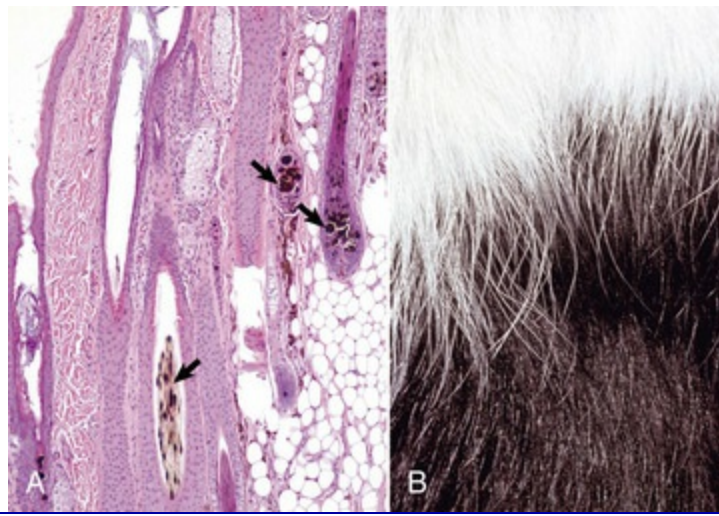



Fig. 17-23 Displasia folicular, pele, cão.

A, Grânulos pigmentados com melanina de tamanho e medidas grandes e variáveis estão presentes nos eixos pilosos e células matricais dos pelos *(setas)*. Macrófagos que têm pigmentos de melanina fagocitados presentes na derme, mais predominantemente perto dos bulbos pilosos. A melanina vem, presumivelmente, das células danificadas da matriz pilosa mononuclear. Coloração H&E **B,** Observe a alopecia em áreas com pelos pretos e revestimento normal de pelos na área com pelos brancos. A pele na área de pelo preto é pigmentada; portanto, a alopecia não é facilmente reconhecida à distância.

*(**A** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics. **B** cortesia de Blackwell Publishing.)*

Displasia da Glândula Sebácea

O desenvolvimento anormal das glândulas sebáceas é raro (presume-se ter origem genética) e tem sido relatado em cães e gatos. A patogenia não é conhecida. Histologicamente, em estágios iniciais, há aumento do número de pequenas células epiteliais de reserva em comparação às células maduras da glândula. O número de células maduras da glândula sebácea pode ser reduzido, a vacuolização citoplasmática pode ser irregular e a diferenciação ordenada de células de reserva para células maduras é irregular. Na última etapa, ocorre atrofia subtotal, onde apenas poucas células de reserva e algumas células maduras permanecem. Lesões clínicas consistem em escamas aderentes, pelagem pobre e alopecia progressiva. O revestimento piloso fraco e a alopecia são considerados o resultado de atrofia folicular e displasia que se desenvolve após, ou secundariamente, a lesão das glândulas sebáceas.

Distúrbios Inflamatórios dos Anexos

Foliculite

Foliculite é a inflamação do folículo piloso. A foliculite pode ser classificada histologicamente de acordo com o segmento anatômico do folículo piloso afetado e os tipos de leucócitos presentes no infiltrado inflamatório (Fig. 17-24). Os tipos de inflamação folicular incluem a perifoliculite, a foliculite mural, a foliculite luminal e

a inflamação do bulbo piloso (bulbite). A inflamação dos folículos pilosos começa nos vasos sanguíneos perifoliculares com as mesmas alterações hemodinâmicas, de permeabilidade e leucocitárias que compreendem a inflamação dérmica. Os leucócitos migram dos vasos sanguíneos perifoliculares para a derme, resultando na perifoliculite (inflamação ao redor, mas não envolvendo o folículo piloso). A perifoliculite não é específica de uma categoria de doença qualquer, mas é um evento inicial no desenvolvimento da foliculite. A perifoliculite também coincide, frequentemente, com a foliculite produzida por uma variedade de causas. As células inflamatórias perifoliculares migram, assim, para a parede folicular, resultando em foliculite mural (inflamação limitada à parede do folículo). Dependendo da causa do processo inflamatório, os leucócitos podem permanecer localizados na parede folicular ou podem progredir em direção à luz folicular.

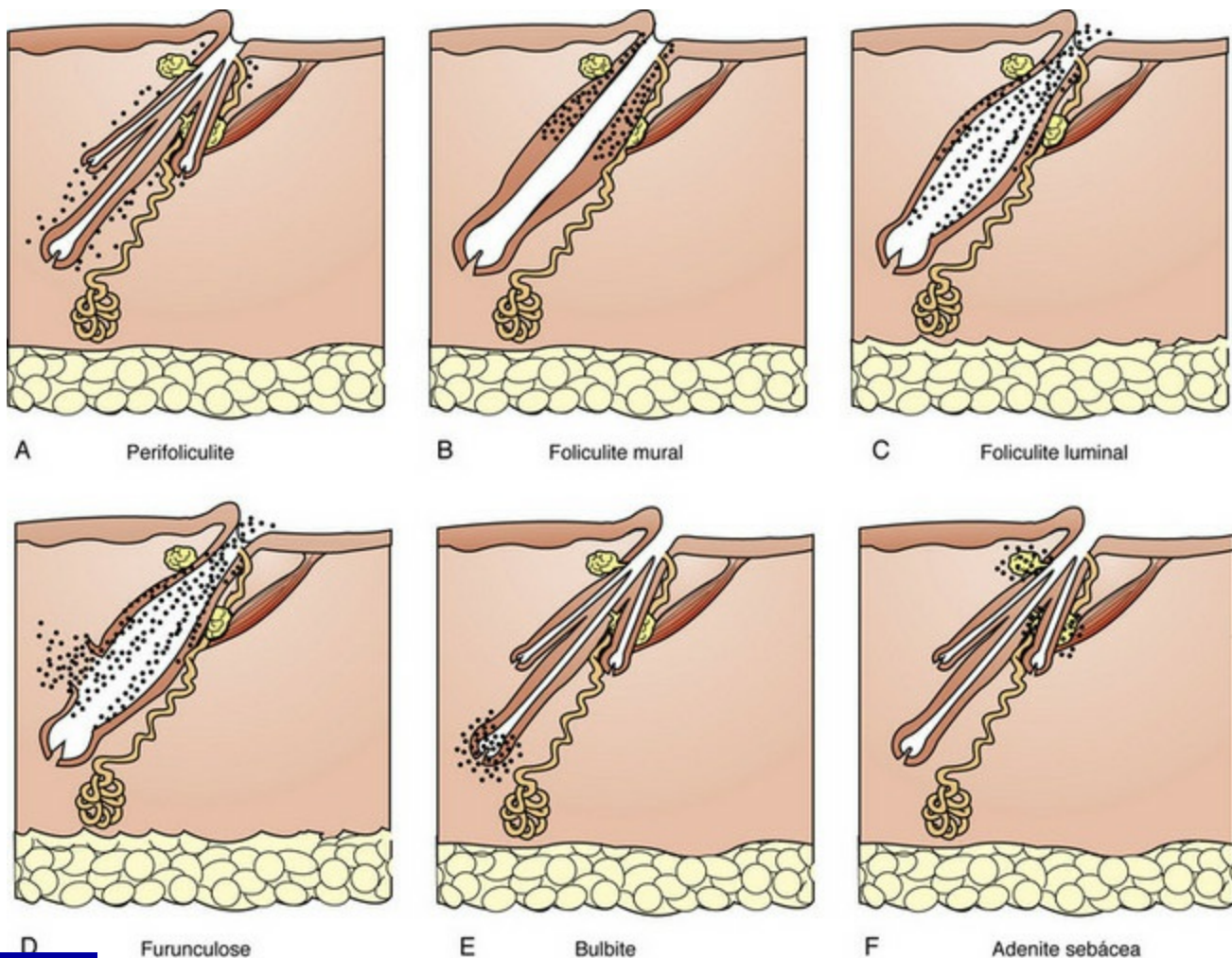



Fig. 17-24 Diagrama esquemático dos padrões inflamatórios dos anexos.

A, Perifolicular: Leucócitos *(pontos pretos)* migram dos vasos da derme, próximo aos folículos, para a derme perifolicular. **B,** Foliculite mural: Inflamação da parede folicular. Há subtipos de foliculite mural que variam com o nível de envolvimento (superficial *versus* inferior), tipo de inflamação (pustular *versus* necrosante) e o grau ou gravidade da penetração na parede folicular (interface *versus* infiltrativo). **C,** Foliculite luminal: Exsudato inflamatório está presente na luz folicular e a inflamação geralmente envolve a parede, uma resposta frequente à infecção folicular. **D,** Furunculose: Ruptura

da parede folicular resulta na liberação do conteúdo luminal para a derme adjacente. **E,** Bulbite: Inflamação direcionada no segmento inferior do folículo piloso, também denominado *bulbo piloso*. **F,** Adenite sebácea: inflamação das glândulas sebáceas. Por motivos de simplificação, um simples folículo piloso é ilustrado nas partes **B, C,** e **D.**

(Redesenhado a partir de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics e da Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)

Mural

Na foliculite mural, os leucócitos permanecem confinados, em grande parte, à parede folicular. Adicionalmente, subdivide-se a foliculite mural pela localização, tipo ou gravidade do envolvimento da parede folicular em: interface (aspecto mais externo da parede folicular), infiltrativo (mais infiltração na parede folicular), pustular (presença de pústulas na parede folicular) ou necrosante (necrose e ruptura da parede folicular). O subtipo de foliculite mural pode fornecer pistas acerca da patogenia da foliculite (processo da doença). Por exemplo, a foliculite mural pustular é uma característica do pênfigo foliáceo e a foliculite mural de interface é uma característica da demodicose (Fig. 17-25).

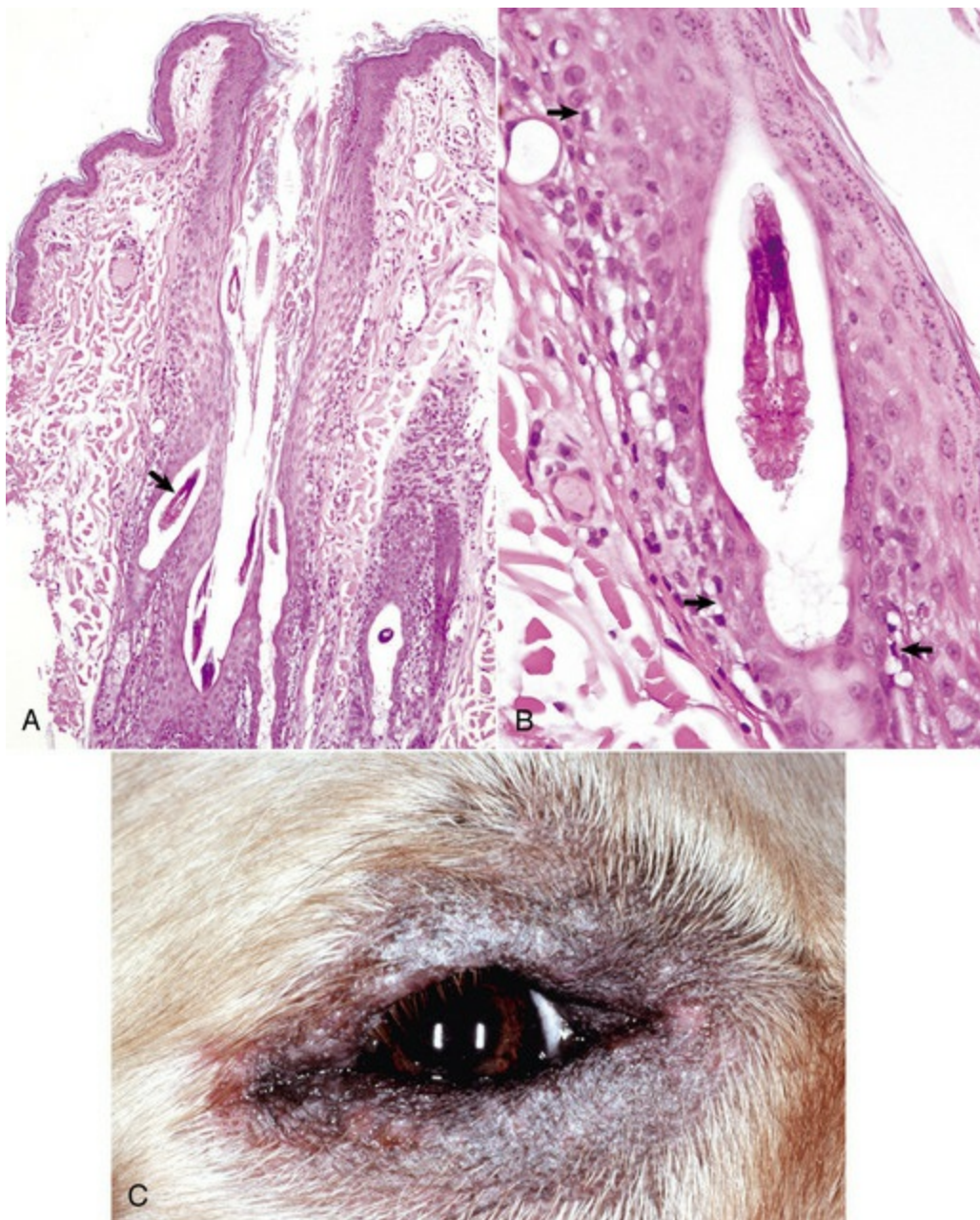



Fig. 17-25 Demodicose, pele, cão.

A, Observe os ácaros profundos na luz dos folículos *(seta)* e também a inflamação na parede mais externa do folículo (foliculite de interface mural) e na derme perifolicular (perifoliculite). Coloração H&E. **B,** Observe o ácaro na luz folicular. Há alguns linfócitos margeando a parede folicular e as células basais da degeneração vacuolar leve *(setas)* (foliculite mural em interface linfocítica) da parede folicular. Coloração H&E. **C,** Demodicose localizada, periocular. A pele está alopécica, liquenificada e hiperpigmentada. A alopecia provavelmente é causada por inflamação, iniciada por uma resposta imune à infestação de ácaros e possível infecção bacteriana secundária, que resulta em dano e, às vezes, ruptura da parede folicular (furunculose).

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Bulbite

Bulbite é o termo que se refere à inflamação da porção mais profunda do folículo, o bulbo piloso. Alopecia areata é um exemplo específico de bulbite. Ela se desenvolve em equinos, caninos, felinos e bovinos; é caracterizada por infiltrados linfocitários no

bulbo piloso em crescimento e ao redor do mesmo e resulta em alopecia. Nos cães e nos equinos, participam a imunidade antifolicular mediada por células e a imunidade humoral antifolicular. Os infiltrados celulares do bulbo piloso são constituídos, em sua maior parte, por linfócitos $CD8^+$ e células dendríticas $CD1^+$ apresentadoras de antígenos, enquanto os linfócitos $CD8^+$ e $CD4^+$ predominam no infiltrado peribulbar. Há autoanticorpos contra tricoialina, ceratina do pelo e outros componentes do folículo piloso. A agressão às células da matriz do bulbo piloso resulta na formação de hastes pilosas distróficas (anormais). A alopecia areata pode resolver-se espontaneamente, mas os pelos neocrescidos podem ficar brancos em vez de pigmentados, provavelmente como resultado da agressão aos melanócitos do bulbo piloso.

Luminal

A foliculite luminal se refere à inflamação que envolve a luz do folículo e geralmente a parede folicular (Fig. 17-26). A foliculite luminal se desenvolve quando os leucócitos da parede folicular migram para a luz, normalmente como resultado de um estímulo na luz folicular, como a infecção folicular por bactérias (estafilococos) ou dermatófitos (*Microsporum, Trichophyton*) ou infestação de parasitas (*Demodex, Pelodera*). A inflamação pode enfraquecer a parede folicular, levando à ruptura, conhecida como *furunculose* (Fig. 17-27), e liberação do conteúdo folicular para a derme. Existem outras causas de furunculose, incluindo traumatismo à superfície da pele que resulta em hiperplasia epidérmica na abertura do folículo, obstrução do folículo pelo estrato córneo e acúmulo do conteúdo folicular, inclusive as secreções glandulares (formação de comedões). O acúmulo gradual desse material luminal pode provocar distensão do folículo e adelgaçamento da parede folicular, o que leva à ruptura. Independentemente da causa da furunculose, a presença de fragmentos de pelo, ceratina, sebo e possíveis agentes infecciosos na derme causa resposta inflamatória supurativa que progride para uma inflamação crônica piogranulomatosa mais duradoura e posteriormente escaras. A perifoliculite, a foliculite luminal e a furunculose frequentemente ocorrem em sequência (Fig. 17-28). A inflamação pode resolver-se com terapia apropriada, pode estender-se para a derme profunda e para o panículo e/ou pode formar seios drenantes para a superfície que são mais difíceis de resolver. A inflamação grave pode levar à destruição completa dos anexos e à substituição por tecido cicatricial.

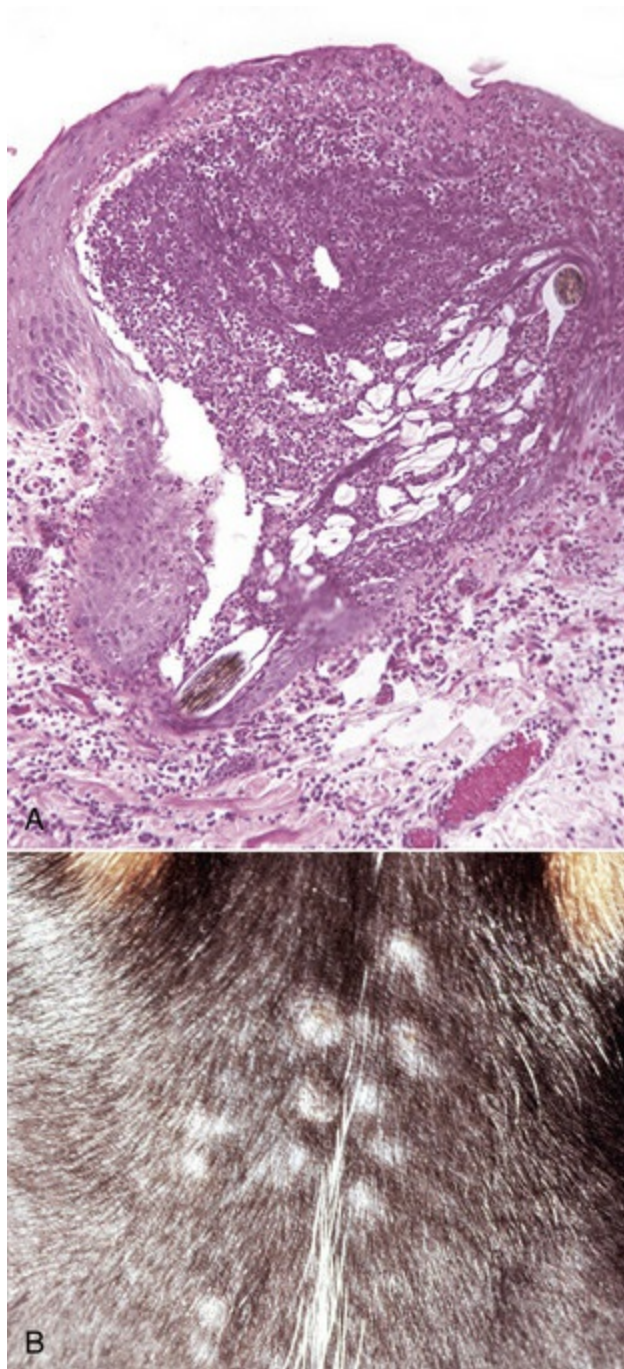



Fig. 17-26 Foliculite, pele recoberta por pelos, cão.

A, Foliculite luminal. Observe a distensão do folículo piloso com células inflamatórias (maioria neutrófilos). Coloração H&E. **B,** Múltiplas pápulas alopécicas são causadas pela inflamação perifolicular e edema e folículos pilosos distendidos com exsudatos.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

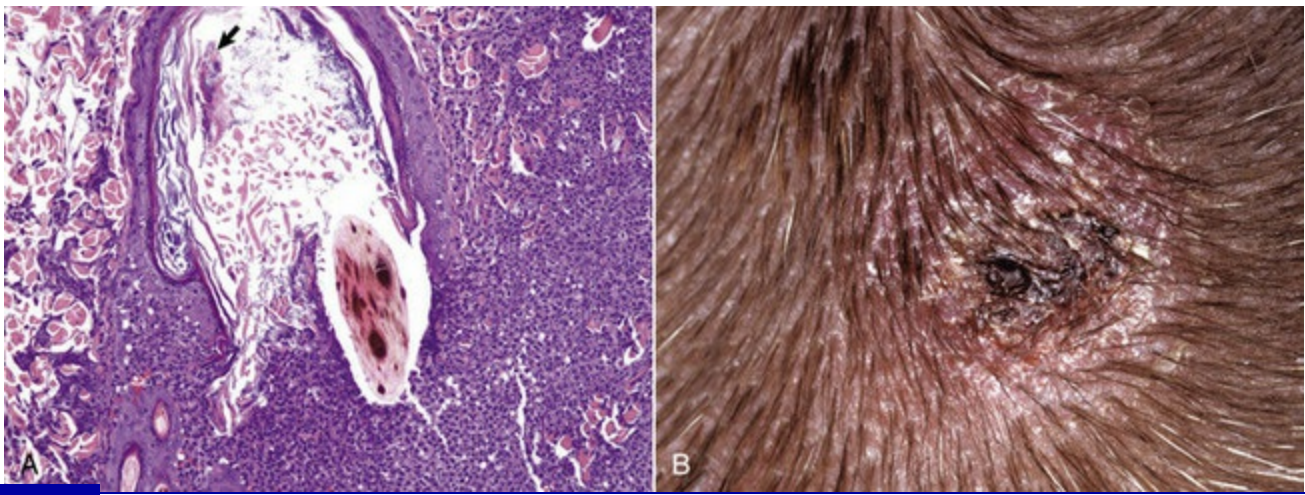



Fig. 17-27 Foliculite e furunculose, pele recoberta por pelos, cão.

A, A parede do folículo se torna descontínua, resultando na liberação do conteúdo folicular (a haste pilosa, o estrato córneo do folículo e exsudato) na derme. A luz folicular também contém numerosas bactérias cocoides *(seta)*. O eixo piloso possui grânulos pigmentados com melanina de tamanho e formas variáveis, indicando que o cão também apresenta diluição da cor da pelagem. Coloração H&E. **B,** Uma área circular de eritema, descamação e crostas é causada por inflamação folicular e ruptura (furunculose). A inflamação na derme perifolicular se estende para a derme circundante e forma um seio drenante para a superfície epidérmica. O exsudato sobre a superfície seca para formar a crosta.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

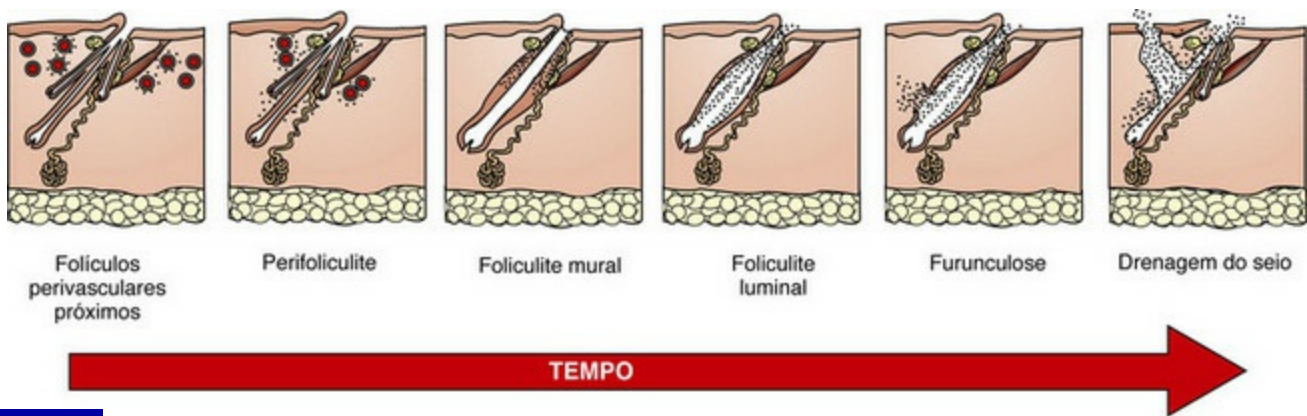



Fig. 17-28 Diagrama esquemático da progressão da foliculite.

A inflamação começa com a migração de leucócitos *(pontos pretos)* dos vasos perifoliculares da derme para a derme perifolicular (perifoliculite). A inflamação progride e envolve a parede folicular (foliculite mural) e depois a luz (foliculite luminal). Se a inflamação continuar, a parede folicular enfraquece, rompe-se e o conteúdo folicular é liberado para a derme. A inflamação pode ser estendida para a derme profunda e o panículo e/ou formar seios que drenam para a superfície da pele. Por motivos de simplificação, um simples folículo piloso é ilustrado em algumas imagens.

(Redesenhado a partir de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics e da Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)

Adenite Sebácea

A adenite sebácea é uma reação inflamatória específica que atinge as glândulas

sebáceas. Ocorre frequentemente em cães (Fig. 17-29) e, raramente, em gatos e equinos. As lesões histológicas iniciais são caracterizadas pelo acúmulo de linfócitos ao redor dos ductos sebáceos. As lesões completamente desenvolvidas consistem em linfócitos, neutrófilos e macrófagos que obliteram as glândulas sebáceas. As lesões crônicas provocam perda total das glândulas sebáceas (atrofia), escaras e hiperceratose epidermal e folicular. A inflamação das glândulas sebáceas também pode ocorrer secundariamente à foliculite, demodicose, síndrome uveodermatológica ou leishmaniose, nas quais a inflamação atinge outras áreas da pele (folículos, células epidérmicas ou derme) e envolve as glândulas sebáceas vizinhas devido à proximidade do processo inflamatório.

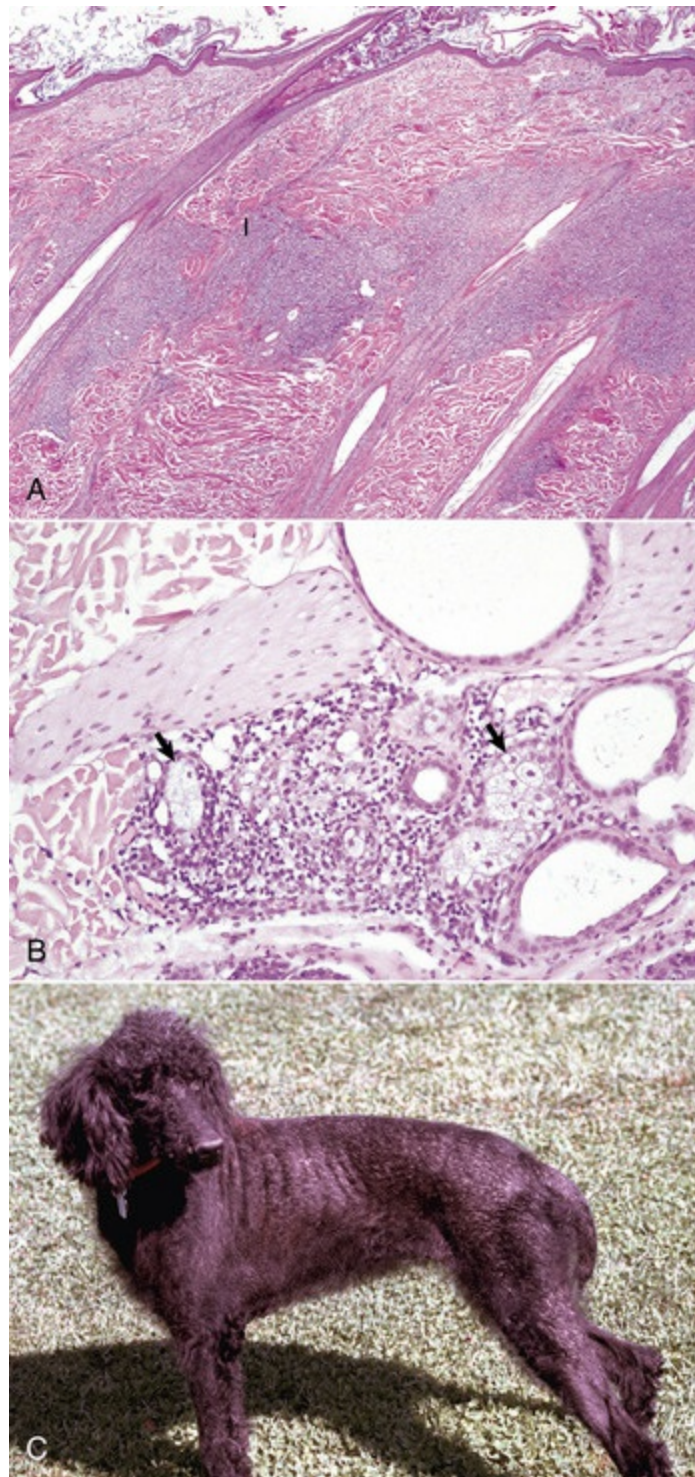



Fig. 17-29 Adenite sebácea, pele recoberta por pelos, cão.

A, Observe a inflamação (I) concentrada ao redor das glândulas sebáceas. A inflamação forma uma faixa de células paralelas à epiderme, ao nível das glândulas sebáceas. Coloração H&E. **B,** A inflamação é o início do desaparecimento das glândulas sebáceas. Poucas glândulas sebáceas *(setas)* estão visíveis na área de inflamação. Coloração H&E. **C,** Alopecia e descamação são evidentes. A patogênese da adenite sebácea, alopecia e descamação não é completamente compreendida.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Hidradenite

A hidradenite, que é a inflamação das glândulas apócrinas, foi pouco estudada em

detalhes nos animais domésticos. A maior parte dos casos de hidradenite supurativa descritos em cães se desenvolveu em conjunto com foliculite estafilocócica e furunculose, ambas afetando as unidades foliculares e anexos. Especula-se nesses casos, devido à conexão física entre glândulas apócrinas e folículo piloso em cães, que a hidradenite seja mais frequentemente uma extensão da infecção do folículo piloso por bactérias que causam a foliculite Não há sinais clínicos que sejam únicos ou que sugiram a presença de adenite, além da associação à infecção folicular bacteriana. Histologicamente, os cães com hidradenite associada a foliculite e furunculose bacterianas têm inflamação supurativa da glândula apócrina e da derme circundante.

Respostas dos Vasos a Agressões

Vasculite, inflamação na qual os vasos são o alvo primário da lesão (Fig. 17-22, *B*), pode ser resultado de infecção por micro-organismo, dano imunológico, toxinas, coagulação intravascular disseminada ou pode ser idiopática. As espécies que geralmente apresentam vasculite são os equinos e os cães, e a maior parte dos casos é idiopática, uma vez que uma causa específica não pode ser determinada. O diagnóstico histopatológico da vasculite frequentemente é desafiador, porque em geral é difícil diferenciar entre vasos que simplesmente participam da inflamação por fornecer um caminho para as células inflamatórias para alcançar um local de lesão na epiderme ou derme daqueles que são, na verdade, o alvo da lesão. Além disso, o tipo de célula inflamatória que participa desse processo inflamatório pode variar mais com a idade da lesão vascular que com o tipo de enfermidade. As lesões histológicas da vasculite incluem: agressão à parede dos vasos, presença de algumas células necróticas ou focos de necrose fibrinoide, infiltrados murais de leucócitos, edema intramural ou perivascular, hemorragia e/ou exsudação fibrinosa. A agressão vascular produz as lesões clínicas de edema e hemorragia e, quando grave, pode incluir necrose isquêmica e infarto. Pode ocorrer ulceração com ou sem perda de pele. A isquemia parcial pode causar alterações atróficas dos componentes da pele. Os exemplos clássicos incluem deposição de imunocomplexos nas paredes dos vasos (lúpus eritematoso sistêmico), infecção por organismo endoteliotrópico *(Rickettsia rickettsii)* e septicemia com embolismo bacteriano e infarto em suínos *(Erysipelothrix rhusiopathiae)*.

Respostas do Panículo às Lesões

Paniculite

Paniculite, a inflamação do tecido adiposo subcutâneo, pode ser causada por agentes infecciosos (bactérias, fungos), distúrbios imunomediados (lúpus eritematoso

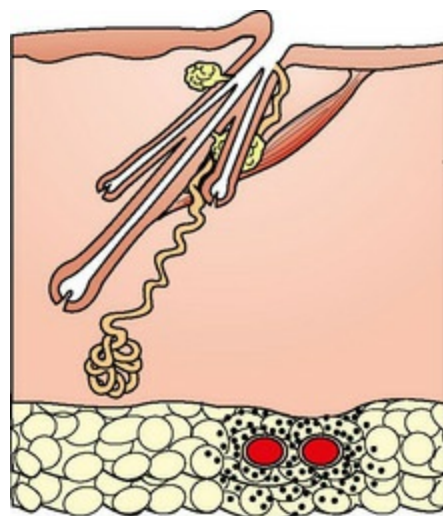
sistêmico), lesão física (trauma, injeção de material irritante, corpos estranhos), distúrbios nutricionais (deficiência de vitamina E) ou doença pancreática (pancreatite, carcinoma pancreático) ou pode ser de causa indeterminada (idiopática). A paniculite pode ser primária ou secundária. Na paniculite primária, o tecido adiposo subcutâneo é o alvo do processo debilitante (Fig. 17-30). Um exemplo de paniculite primária é a panesteatite felina, que ocorre em gatos alimentados com dietas ricas em gordura poli-insaturada e pobre em antioxidantes, como a vitamina E. A falta da vitamina E provoca oxidação dos lipídios (peroxidação lipídica da membrana induzida por radicais livres) do tecido adiposo subcutâneo, incitando resposta inflamatória piogranulomatosa. Na paniculite secundária, o tecido subcutâneo é atingido pela inflamação envolvendo, primariamente, a derme adjacente; a inflamação se estende para baixo em direção ao panículo. Por exemplo, a foliculite bacteriana profunda com furunculose pode ocasionar paniculite secundária, bem como uma ferida penetrante contaminada com agentes microbianos ou corpos estranhos. Os animais com paniculite apresentam, clinicamente, nódulos palpáveis que podem ulcerar e drenar um material oleoso ou hemorrágico. Frequentemente, a maior parte das lesões está no tronco e na porção proximal dos membros e podem ser solitárias ou multifocais. As lesões solitárias podem ser curadas por excisão, ao passo que as lesões múltiplas podem ser resolvidas com terapia específica ou resultarem na formação de escaras. Em animais, a paniculite é subdividida com base no tipo celular e na presença ou ausência de micro-organismos nas seguintes categorias básicas: predominantemente neutrofílica, predominantemente linfocítica, predominantemente granulomatosa a piogranulomatosa com agentes infecciosos e predominantemente granulomatosa a piogranulomatosa sem agentes infecciosos, e fibrose.

Paniculite

Fig. 17-30 Diagrama esquemático da inflamação no panículo.

Observe a inflamação leucocítica *(pontos pretos)* no tecido adiposo subcutâneo (paniculite). Além de se disseminar localmente, a inflamação pode formar seios através da derme e epiderme. O exsudato pode ter composição oleosa em razão do conteúdo de gordura do panículo.

(Redesenhado a partir de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics e da Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)

Reações Patológicas de Toda a Unidade Cutânea

As doenças que envolvem a pele raramente afetam apenas um componente da pele (*i. e.*, somente a epiderme ou somente a luz dos folículos pilosos). Mais frequentemente, vários componentes da pele estão envolvidos no processo da doença. Além disso, as lesões evoluem para diferentes estágios; algumas lesões podem resolver-se e pode haver lesões secundárias, como traumatismo autoinfligido, que complicam as lesões iniciais. Assim, geralmente, é preciso colher várias amostras para biópsia de diferentes áreas da pele para ajudar a esclarecer uma série de lesões necessárias para se chegar ao diagnóstico. Várias amostras de biópsia fornecem uma ideia mais ilustrativa da doença que uma única. Ainda assim, a avaliação de várias amostras nem sempre conduz ao diagnóstico específico, mas o padrão de lesões identificado muitas vezes sugere a categoria da doença e exclui outros diagnósticos diferenciais.

O envolvimento de vários componentes da pele no curso de uma doença pode ser ilustrado pela infecção do poxvírus (Fig. 17-31). Quando um poxvírus invade a epiderme, o vírus se replica nas células do estrato espinhoso e causa aumento citoplasmático (degeneração balonosa) e ruptura (degeneração reticular) de algumas células epidérmicas. As inclusões virais citoplasmáticas se formam em algumas células. Os constituintes celulares liberados das células epidérmicas danificadas atuam como mediadores químicos da resposta inflamatória aguda e são quimiotáticos para leucócitos. Esses mediadores químicos e fatores quimiotáticos (1) aumentam o fluxo sanguíneo para o local da invasão viral pela dilatação das arteríolas; (2) produzem marginalização dos leucócitos nos capilares e nas vênulas pós-capilares na derme; (3) aumentam a permeabilidade vascular (edema dérmico); e (4) causam migração dos leucócitos para fora dos vasos, em direção aos tecidos, criando a formação de lesões maculares. A degeneração epidérmica, o edema dérmico e a inflamação perivascular podem progredir para lesões exsudativas. A degeneração balonosa e a reticular dos ceratinócitos resultam na formação de vesículas intraepidérmicas. Os leucócitos dos locais perivasculares sob a influência de mediadores inflamatórios da epiderme migram para a epiderme e entram na vesícula para formar pústulas. Alguns poxvírus também causam hiperplasia epidérmica pela estimulação da síntese de DNA da célula hospedeira, presumivelmente por um

produto gênico viral similar ao fator de crescimento epidérmico, resultando em hiperplasia pseudocarcinomatosa A pústula cresce e, eventualmente, sofre ruptura, liberando os exsudatos para a superfície da pele. Os exsudatos secam e formam uma crosta (casca). As lesões primárias de vesículas e pústulas são frágeis e, frequentemente, transitórias, durando somente horas, e são muito difíceis de identificar e coletar amostras para biópsia. As lesões secundárias de crostas e escaras são mais duradouras. Nessa via, múltiplos componentes da pele participam no desenvolvimento das lesões e são responsáveis pelos estágios clínicos de mácula, pápula, vesícula, pústula, crosta e escara.

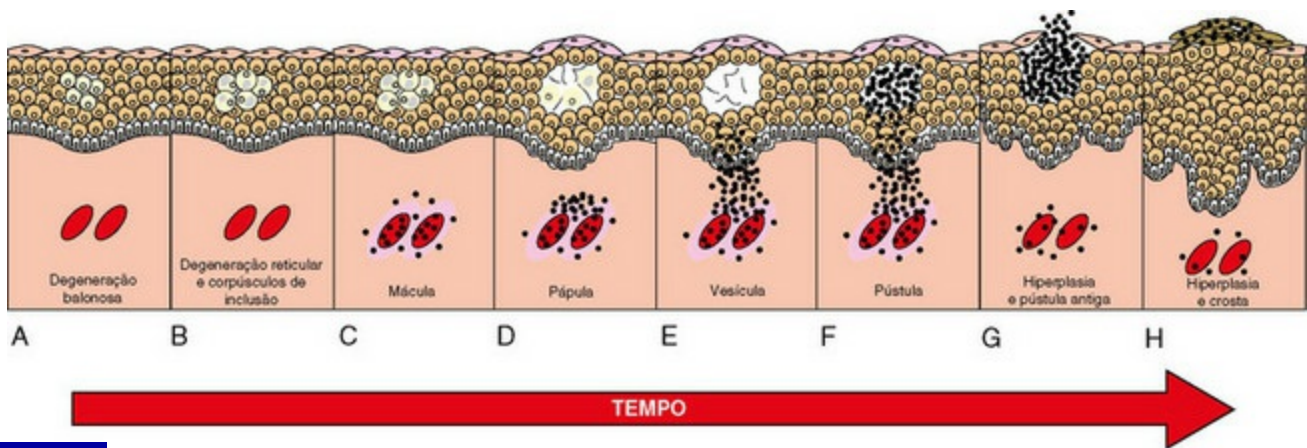
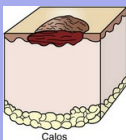
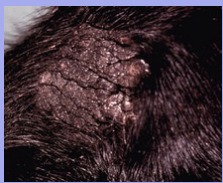
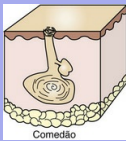
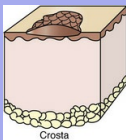
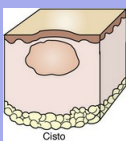
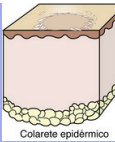
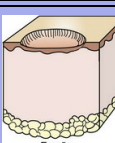
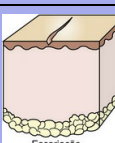
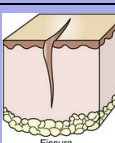
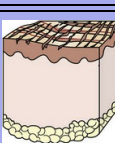
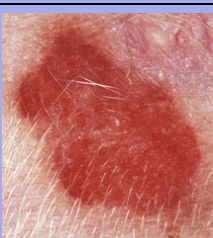
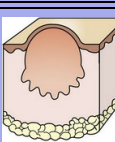



Fig. 17-31 Esquema ilustrativo do desenvolvimento de uma lesão por poxvírus no decorrer do tempo.

A, Degeneração balonosa. **B,** Degeneração reticular com corpúsculos de inclusão citoplasmáticos de ceratinócitos. **A** e **B** são estágios subclínicos. **C,** Congestão, edema, marginalização e migração de leucócitos *(pontos pretos)* formam o estágio macular. **D,** Degeneração epidérmica reticular continuada, hiperplasia epidérmica (acantose), edema dérmico e inflamação perivascular formam o estágio papular. **E,** O estágio de vesícula desenvolve-se por coalescência de áreas de degeneração reticular (ruptura dos ceratinócitos edemaciados). **F,** As células inflamatórias migram dos vasos da derme para as vesículas e ali se acumulam para formar o estágio de pústula. **G,** A epiderme começa a proliferar e se torna mais acantótica e a antiga pústula se move em direção à superfície da epiderme. **H,** A hiperplasia epidérmica progride com a formação de interdigitações dermoepidérmicas alongadas e a antiga pústula se rompe para formar a crosta. As pústulas maiores podem ser umbilicadas, envolver a derme e resultar em escaras.

(Redesenhado a partir de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics e da Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)

Definições de termos clínicos

Conhecer a aparência clínica das lesões de pele, a distribuição das lesões e a correlação entre lesões histopatológicas e aspecto macroscópico é crucial na formulação de diagnósticos diferenciais e do diagnóstico final. Nas doenças da pele,

as lesões clínicas representam as lesões macroscópicas e geralmente são examinadas por um clínico, não um patologista; assim, o clínico funciona, essencialmente, como os olhos para o patologista. Logo, é importante para o clínico desenvolver a habilidade de reconhecer acuradamente a morfologia da lesão clínica e traduzir essa informação para o patologista. Para facilitar esse processo, a Tabela 17-3 proporciona uma ilustração da morfologia de diversas lesões clínicas e fornece exemplos de afecções nas quais aquelas lesões ocorrem.

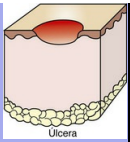
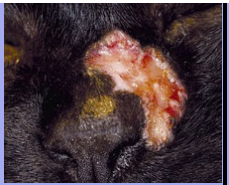
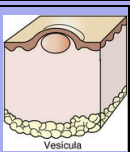
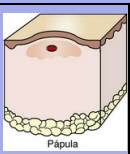
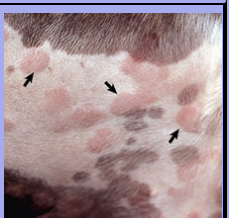



Tabela 17-3 Definição e Morfologia das Lesões de Pele Primárias e Secundárias

Definição de Lesão	Desenho	Fotografia Clínica
CALO*		
Placa grossa, glabra e dura com elevados vincos na pele Exemplo: Trauma sobre proeminência óssea tal como ocotovelo ou esterno	Calos	
COMEDÃO		
Plugue de estrato córneo e sebo (*setas*) dentro da luz de umfolículo piloso Exemplos: Dermatose solar (actínica) canina, acne no queixo,síndrome de comedão em Schnauzer, hiperadrenocorticismo	Comedão	
CROSTA		
Exsudato seco na superfície da pele Exemplo: estágio crônico de doença pustular tal como infecção estafilocócica ou pênfigo foliáceo	Crosta	
CISTO		
Cavidade revestida por epitélio e preenchida com materiallíquido ou semissólido e localizada na derme ou no subcutâneo Exemplos: Cisto folicular, cisto dermoide, cisto glandularapócrino	Cisto	
COLARETE EPIDÉRMICO		
Anel liso a minimamente elevado (*setas*) com descamaçãoque se expande		

perifericamente Exemplos: Infecção bacteriana superficial, picada de inseto, infecção fúngica	Colarete epidérmico	
EROSÃO		
Perda de parte da epiderme; depressão, exsudação,brilho (*setas*) Exemplos: Secundário à vesícula ou ruptura da pústula ou secundária ao trauma da superfície	Erosão	
ESCORIAÇÃO[†]		
Perda linear da epiderme (*setas*) Exemplo: Abrasão ou coceira	Escoriação	
FISSURA		
Rachadura ou quebra linear (*seta*) da epiderme à derme Exemplos: Fissura dos coxins observada em pênfigo foliáceo, dermatite necrolítica superficial, ou hiperceratose digital	Fissura	
LIQUENIFICAÇÃO[‡]		
Epiderme áspera e grossa secundária à atrito persistente,coceira ou irritação Exemplo: Dermatite crônica	Liquenificação	
MÁCULA		
Área lisa e circunscrita com alteração da cor da pele, < 1 cmde diâmetro Exemplos: Hemorragia, lentigo, vitiligo		
NEOPLASMA§		
"Uma massa anormal do tecido, o crescimento que excedee não é coordenado por um tecido normal e persistena mesma forma excessiva após o fim do estímulo,o qual evoca mudança"[¶] Exemplos: Lipoma, mastocitoma, carcinomade células escamosas	Neoplasma	

NÓDULO[¶]		
Lesão elevada, firme e circunscrita, ≥ 1 cm de diâmetro Exemplos: Infecção bacteriana ou fúngica, granulomainfeccioso ou estéril	Nódulo	
PÁPULA		
Área elevada, firme e circunscrita, < 1 cm de diâmetro(*setas*) Exemplos: Picada de inseto, papiloma, foliculite superficial	Pápula	
PLACA		
Lesão elevada e firme com uma superfície superiore plana, ≥ 1 cm de diâmetro Exemplos: Calcificação cutânea, histiocitose reativa,placa eosinofílica	Placa	
PÚSTULA EPIDÉRMICA[†]		
Acúmulo de fluido purulento superficial elevado dentro da epiderme (*seta*) Exemplos: infecção bacteriana, pênfigo foliáceo	Pústula	
DESCAMAÇÃO		
Células fragmentadas e ceratinizadas, pele escamosa,irregular, grossa ou fina, seca ou gordurosa Exemplos: distúrbios de ceratinização, adenite sebácea,ictitiose	Descamação	
CICATRIZ		
Tecido fibroso fino a grosso que substitui a pele normalseguido de lesão ou laceração da derme Exemplos: ferimento cicatrizado, cicatriz cirúrgica	Cicatriz	
ÚLCERA[†]		

Perda da epiderme e da membrana basal com exposiçãoda da derme, côncava Exemplos: Lesões isquêmicas que resultam de vasculite,úlcera indolente, infecção por herpesvírus felino, síndromeda dermatose ulcerativa felina		
VESÍCULA E BOLHA[**]		
Vesícula: Lesão elevada, circunscrita, preenchida com fluido, < 1 cm de diâmetro Bolhas: Grande lesão vesicular, ≥ 1 cm de diâmetro (*setas*) Exemplos: Queimadura, infecção viral, doenças imunomediadas, como pênfigo bolhoso		
PÁPULA[§]		
Área elevada e de forma irregular com edema cutâneo; sólida, transitória (*setas*) Exemplos: picada de insetos, urticaria, reação alérgica		

* Cortesia de Washington Animal Disease Diagnostic Laboratory.

† Cortesia de Dr. David Duclos, Animal Skin and Allergy Clinic.

‡ Cortesia de Dra. Helen Power, Dermatology for Animals.

§ Cortesia de Dr. David Duclos, Animal Skin and Allergy Clinic.

¶ De Willis RA: *Pathology of tumors,* Philadelphia, 1948, FA Davis.

¶ Cortesia de Dr. Alan Mundell, Animal Dermatology Service.

** Cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida, e Ginn PE, Hillier A, Lester GD: *Vet Dermatol* 9:249-256, 1998.

Todos os desenhos foram modificados de Copstead LC, Banasik JL: Pathophysiology: biological and behavioral perspectives, ed 3, Philadelphia, 2005, Saunders. Todas as fotografias clínicas são cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics, salvo indicação contrária.

Técnicas para coleta de amostras para biópsia de pele

Dicas importantes para a coleta de amostras na biópsia são listadas na Tabela 17-4. O que fazer e não fazer na biópsia estão listados nos Quadros 17-4 e 17-5, respectivamente.

Tabela 17-4 Dicas para Coleta de Amostras da Biópsia

Preparação	Junte ou corte bem gentilmente, se necessário. Não prepare cirurgicamente o local se as amostras das lesões forem na epiderme ou derme. Advertência: Pode-se preparar cirurgicamente o local para a excisão de lesões profundas no subcutâneo ou para remover a massa nodular de grande porte como um neoplasma.
Lesão	Coletar várias amostras representativas das variações das lesões. Se as crostas forem significativas, coletar as crostas, embrulhá-las em papel de lente e colocá-las em formol. Para as condições alopécicas: Recolher amostras das áreas mais alopécicas; desenhar uma linha sobre a amostra na direção do pelo. Para úlceras ou lesões despigmentantes (junção mucocutânea é importante): Use o método incisional ou excisional ou utilize um instrumento perfurante de biópsia de 8 mm e desenhe uma linha perpendicular à amostra para a junção entre a lesão e a pele normal.
Amostras perfuracionais (*punch*)	Use um instrumento perfurante (*punch*) de 6 ou 8 mm para pele com pelo. Use instrumento perfurante de 4 mm para pele periocular, coxins ou plano nasal.
Amostras incisionais e excisionaisFixação	Use métodos incisionais e excisionais se a perfuração (*punch*) puder danificar a pústula ou a vesícula. Delicadamente, coloque as amostras incisionais ou excisionais finas, no lado subcutâneo inferior, sobre um pedaço de papelão, deixe aderir por cerca de 30 segundos e, em seguida, coloque em formol (evita empenamento). OBSERVAÇÃO: Não deixe a amostra desidratar. Para lesões no panículo, use o método incisional ou excisional para garantir que a amostra seja de tamanho e profundidade suficiente para o diagnóstico.
	Coloque as amostras em formol tamponado a 10% com 10 vezes o volume de formol para o volume de amostras. Para o diagnóstico de doença de pele autoimune ou tumores, comece com histopatologia padrão; colorações imuno-histoquímica selecionadas geralmente podem ser realizadas mais tarde nas amostras fixadas por formol, se desejável.
Final importante	Apresente um histórico com diagnósticos diferenciais.

Quadro 17-4 Procedimentos Corretos na Coleta de Amostra para Biópsia

Seja gentil

Biópsia precoce

Colete várias amostras representativas das variações das lesões

Incluir crostas

Biópsia antes de usar terapia de anti-inflamatória

Use o procedimento correto de biópsia para o tipo de lesão

Amostras de rótulos para diferentes áreas

Colher amostras preventivamente para congelamento

Quadro 17-5 Procedimentos Incorretos na Coleta de Amostra para Biópsia

Não prepare cirurgicamente o local se as lesões estiverem na epiderme ou derme

Não use eletrocauterização ou *laser* para pequenas amostras de biópsia

Não aperte as amostras de biópsia ou lesões de áreas de grandes amostras com um fórceps de tecido

Não use um instrumento de biópsia que seja muito pequeno (4 mm é o diâmetro mínimo utilizável)

Não se esqueça de coletar várias amostras

Não se esqueça de apresentar um histórico

Quando Coletar Amostras para Biópsias

Saber quando coletar amostras para biópsias ajuda a obter amostras mais diagnosticáveis; facilita a obtenção de amostras precoces de forma que distúrbios agudos, graves ou neoplásicos sejam diagnosticados rapidamente; e impede a frustração e a perda econômica quando as amostras não são adequadamente coletadas, como quando a terapia concomitante pode alterar a lesão diagnóstica, quando as lesões estão em um estágio quiescente e podem não ser diagnosticadas e quando a avaliação dermatológica clínica poderia ser um método melhor para se chegar ao diagnóstico. A amostra da biópsia é recomendada quando estão presentes:

1. A terapia para o distúrbio da pele está associada a importantes efeitos colaterais (para confirmar o diagnóstico clínico antes de iniciar a terapia).
2. Uma lesão nodular, uma úlcera ou ferida não cicatrizada podem representar um tumor (de modo que a excisão cirúrgica do tumor possa ser realizada o mais cedo possível).
3. As lesões se desenvolvem rapidamente, são graves ou incomuns (para ajudar a

identificar uma doença grave de modo que a terapia possa ser instituída rapidamente).

4. As lesões se desenvolvem durante o curso da terapia (para identificar uma possível reação adversa ao tratamento medicamentoso).
5. Quando as lesões estão ativas e antes do início da terapia que pode alterar o aspecto histológico das lesões e quando existem vários diagnósticos diferenciais clínicos e os exames dermatológico completo e clínico não diferenciam as condições.
6. Quando um distúrbio de pele não responde à terapia, aparentemente apropriada, ou mesmo quando responde, mas há recidiva após a interrupção da terapia (para estabelecer um diagnóstico correto ou examinar os fatores predisponentes). A reutilização de terapia anti-inflamatória pode alterar as lesões.

Seleção do Local

Devem-se selecionar vários locais da pele que sejam representativos da evolução das lesões para a biópsia. As lesões primárias mais úteis para o diagnóstico com frequência são aquelas completamente desenvolvidas e não tratadas, como máculas, pápulas, pústulas, nódulos, neoplasmas, vesículas e vergões (Tabela 17-3). Entretanto, as lesões primárias podem não estar presentes no momento em que o animal é examinado e, então, as lesões secundárias, como escamas, crostas, úlceras, comedões ou escaras, precisam ser examinadas e coletadas (Tabela 17-3). Essas lesões secundárias podem ser diagnosticadas ou contribuir substancialmente para o diagnóstico quando se selecionam vários locais da pele para a biópsia. Uma das lesões secundárias mais úteis é a crosta. As células acantolíticas das pústulas secas no pênfigo foliáceo e os micro-organismos, como o *Dermatophilus congolensis* ou dermatófitos, podem ser identificados nas crostas, fornecendo a informação necessária para o diagnóstico. Além disso, a margem da úlcera crônica pode representar um carcinoma de células escamosas ou a escama da borda de um colarete epidérmico (anel de escamas epidérmicas que se expande perifericamente) pode representar uma piodermite superficial disseminada, fornecendo, então, a chave para o diagnóstico.

Métodos

As amostras de biópsias excisionais (lesões inteiras) são recomendadas para grandes pústulas ou vesículas que podem ser prejudicadas pelo uso de um instrumento menor para a coleta. Geralmente, necessita-se de amostras de biópsia excisional mais

profunda para o diagnóstico de lesões como paniculite, que estão profundamente na epiderme e derme. Particularmente em cães, pode ser preciso recorrer à amputação digital para o diagnóstico de lesões alojadas nas unhas. Não se deve utilizar o eletrocautério ou *laser* para pequenas amostras de biópsia, porque elas podem ser danificadas e influenciar negativamente o diagnóstico. Deve-se usar pinças teciduais (dentição pequena) para segurar apenas uma margem não afetada, preferencialmente no tecido subcutâneo.

Preparação do Local

De um modo geral, o local da pele onde será feita a biópsia não deve ser preparado cirurgicamente, pois este procedimento pode remover uma porção diagnóstica da amostra. Uma tricotomia leve é possível, mas para uma biópsia excisional de lesões profundas da epiderme, a preparação cirúrgica da pele é aceitável. Para coleta de amostras em áreas de alopecia, o desenho de uma linha com caneta marcadora permanente de ponta fina na direção dos pelos ajuda o pessoal do laboratório na orientação da amostra (Fig. 17-32, *A*). No laboratório, a amostra é cortada ao longo da linha, de forma que os folículos pilosos estejam orientados longitudinalmente (Fig. 17-32, *B*). Se a linha não for desenhada sobre a amostra, esta pode ser cortada de tal modo que os folículos fiquem mais transversais ou tangenciais do que longitudinais (Fig. 17-32, *C*), o que reduz a capacidade de diagnóstico histológico da amostra para uma doença folicular. Para a coleta de úlceras, lesões despigmentadas ou outras lesões nas quais a interface entre a pele normal e a pele afetada é crucial para o diagnóstico, geralmente é preferível fazer uso de amostras incisionais e excisionais coletadas da pele afetada e da pele normal adjacente. No entanto, pode-se utilizar um instrumento de biópsia perfurante maior (*punch* de 8 mm) para coletar a junção entre a pele normal e a pele afetada se for desenhada uma linha com caneta marcadora permanente de ponta fina perpendicularmente à junção entre o tecido normal e o afetado antes da coleta da amostra (Fig. 17-33). A linha orienta o pessoal do laboratório a preparar a amostra para assegurar que as áreas importantes estejam presentes para o exame dermatopatológico. Para lesões suspeitas de tumores invasivos, é recomendada a excisão completa da massa, incluindo uma margem de 3 cm de tecido normal ao redor de todas as bordas (Fig. 17-34).

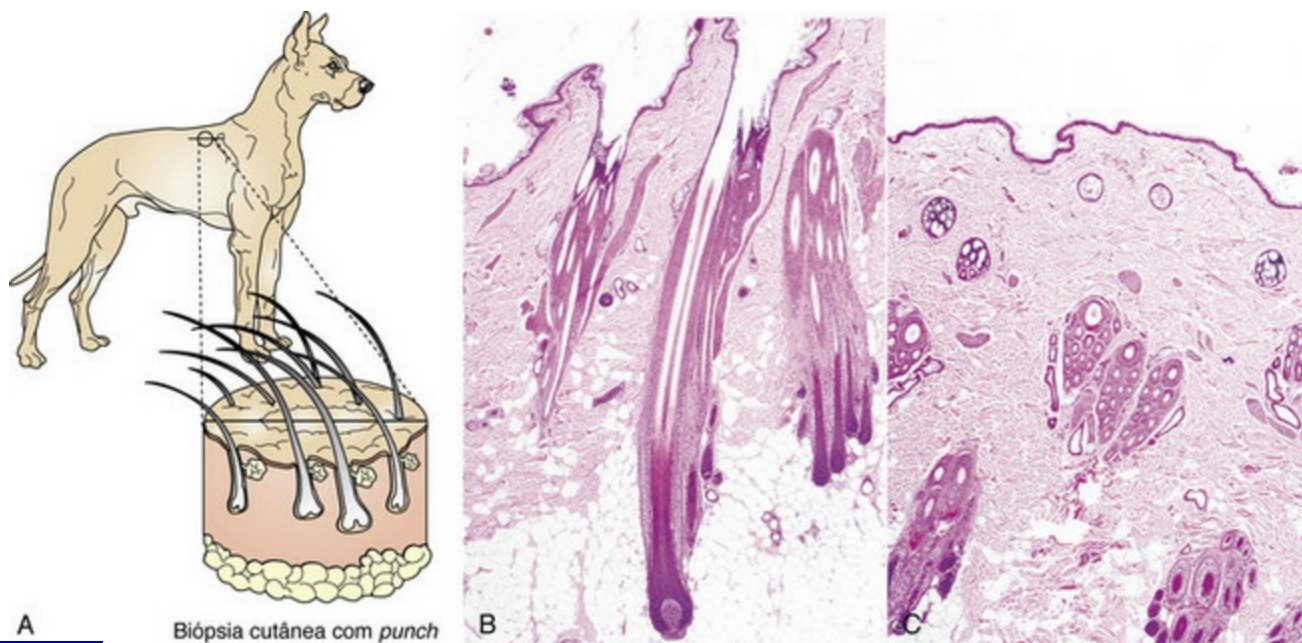



Fig. 17-32 Amostra de pele para exame histopatológico, recoberta por pelo, cão.

A, Diagrama esquemático de linha desenhada (com caneta marcadora permanente de ponta fina) sobre a pele na direção do pelo. A linha orienta os laboratoristas a cortar, fixar e incluir a amostra paralela aos folículos pilosos. O corte da amostra em paralelo aos folículos pilosos permite a visualização de todo o comprimento dos folículos durante o exame microscópico, o que facilita a avaliação das causas de alopecia. Para simplificar, folículos simples são usados nesta ilustração. **B,** Corte de pele orientado paralelamente aos folículos pilosos. Observe que os folículos pilosos estão cortados longitudinalmente e que o comprimento total do folículo piloso está presente. Coloração H&E. **C,** Corte de pele orientado transversalmente aos folículos pilosos. Observe que os folículos pilosos são cortados tangencialmente e que apenas partes de cada folículo está presente no exame, o que reduz a capacidade de avaliar a morfologia folicular. Coloração H&E.

*(**B** e **C**, cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

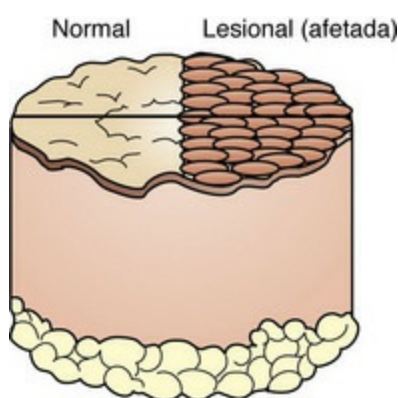



Fig. 17-33 Diagrama esquemático da coleta da margem da lesão e pele normal utilizando um instrumento de perfuração na biópsia (*punch* de 8 mm).

É necessário desenhar uma linha na amostra da pele normal e na pele afetada para orientar os laboratoristas a cortar a amostra para que a interface entre a pele normal e afetada esteja presente na avaliação microscópica. Sem essa linha, a amostra pode ser cortada em um ângulo diferente e, portanto, perder a interface entre a pele normal e afetada, essencial para o exame histológico da área mais provável de se encontrar alterações diagnósticas.

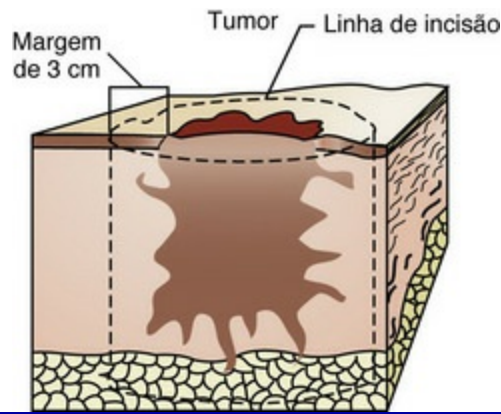



Fig. 17-34 Diagrama esquemático de amostra excisional.

Se possível, deve-se coletar margens de 3 cm em caso de suspeita de o nódulo ser um neoplasma invasivo. Isso facilita o exame das margens na totalidade da excisão.

Fixação

As amostras de biópsia devem ser colocadas em formol tamponado neutro a 10% (FTN), em um volume 10 vezes maior que sua massa. Para evitar empenamento, as amostras finas de biópsia excisional devem ser gentilmente fixadas em um objeto plano, como um pedaço de cartão ou um abaixador de língua e deixadas para secar por 20 a 30 segundos. Este é o tempo necessário para que a amostra fique aderida ao objeto plano. A amostra e o objeto plano são, então, imersos imediatamente em formol. Deve-se tomar cuidado para não deixar a amostra ficar desidratada (*i. e.*, permanecer não fixada por um período maior que 20 a 30 segundos), o que poderia prejudicar a morfologia das pequenas amostras e lesões. Em climas frios, durante os meses de inverno, a adição de uma parte de álcool a nove partes de FTN 10% reduz as chances de congelamento das amostras durante o transporte.

Anamnese

O acurado diagnóstico histopatológico e a interpretação exigem conhecimento das características brutas das lesões. Portanto, é essencial incluir nas amostras de biópsias as seguintes informações: (1) idade, sexo e raça do animal; (2) localização, aparência macroscópica e duração das lesões; (3) presença ou ausência de lesão simétrica; e (4) presença ou ausência de prurido (Quadro 17-6). As informações clínicas, inclusive os resultados dos exames laboratoriais (*i. e.*, hemograma, análise bioquímica sérica), os resultados das culturas de pele ou raspados ou citologia, as medicações em curso e a resposta à terapia deveriam ser incluídas junto com uma lista dos diagnósticos diferenciais clínicos. A anamnese pode ser crucial para se chegar ao diagnóstico. Por exemplo, a presença de foliculite luminal e mural sem nenhum agente infeccioso folicular aparente em cortes corados em H&E em conjunto com a história de falta de resposta à antibioticoterapia adequada sugerem ao

patologista que uma coloração para fungos para avaliar infecção oculta por dermatófitos deve ser realizada. Sem a história de falta de resposta à antibioticoterapia adequada, poderia se presumir facilmente que a foliculite tivesse origem bacteriana e a infecção fúngica se perderia.

Quadro 17-6 O Que Constitui a Anamnese?

Idade, raça, sexo

- Distribuição da lesão
- Aparência e gravidade da lesão
- Duração da lesão
- Influência de terapia específica e/ou recente que pode alterar as lesões
- Outros problemas clínicos
- Anormalidades de análise laboratorial
- Diagnóstico diferencial (importante)

Procedimentos Auxiliares

Outros procedimentos diagnósticos podem suplementar as informações obtidas pelo exame histológico das amostras de biópsia. Esses processos incluem aspiração do conteúdo das pústulas para avaliação citológica, realizar exames de toque na superfície do corte com suspeita de neoplasia ou lesões infecciosas para a avaliação citológica, coletando assepticamente uma amostra de tecido para a cultura microbiológica e coletando amostras de biópsia de doenças imunomediadas suspeitas ou diferenciando fracamente tumores para imunocolorações. O uso de imuno-histoquímica para identificação das proteínas de superfície celular ou citoplasmática (para auxiliar no diagnóstico de tumores) ou para a identificação de imunoglobulinas, complemento ou outros antígenos (para auxiliar no diagnóstico de doenças de pele imunomediadas, como o pênfigo) pode ser útil em alguns casos. O tecido fixado por formol submetido ao exame histopatológico também pode ser usado para a maioria dos procedimentos imuno-histoquímicos de rotina, uma vez que empregam coloração por imunoperoxidase em vez de imunofluorescência.

Infelizmente, as técnicas de imuno-histoquímica para doenças da pele imunomediadas podem dar resultados falso-positivos ou falso-negativos; assim, eles devem ser feitos em conjunto com a histopatologia padrão. Para doenças autoimunes, se o exame de imunofluorescência for indicado, as amostras podem ser fixadas em meio de Michel, que preserva a imunoglobulina e o complemento. Se a imuno-histoquímica (imunoperoxidase) for desejada, devem-se utilizar amostras fixadas em formol. Entretanto, para melhores resultados, as amostras não devem permanecer no

formol por mais de 48 horas. A fixação prolongada em formol causa ligação cruzada de proteínas e resultados falso-negativos. Para doenças autoimunes, há técnicas mais recentes que detectam antígenos mais específicos, como a desmogleína (glicoproteína transmembranosa encontrada nos desmossomos que proporcionam conexões físicas entre os ceratinócitos), uso de cortes de pele em "*salt-split*" (técnica usada em imuno-histoquímica da pele em que o cloreto de sódio separa a epiderme da derme por meio da lâmina lúcida, permitindo melhor diferenciação das doenças bolhosas), uso de melhores substratos para imuno-histoquímica para reações indiretas e uso de técnicas de *imunoblotting* e de ensaios imunoenzimáticos (ELISA) que melhorarão a acurácia do diagnóstico das doenças de pele imunomediadas no futuro.

A identificação de proteínas de superfície da célula ou citoplasmáticas pode ajudar a identificar o tipo de célula em tumores pouco diferenciados (Tabela 17-5). No entanto, pode haver expressão anômala de proteínas em alguns tumores (p. ex., a expressão anômala de citoceratina no melanoma), assim a avaliação de uma série (painel) de anticorpos é a preferida, já que o padrão de marcação, com um painel de anticorpos é mais confiável do que a marcação com um ou dois anticorpos. As amostras fixadas em formol são aceitáveis para alguns procedimentos, mas para outros é melhor usar amostras frescas ou congeladas. Recomenda-se discutir com o patologista a respeito de quando usar procedimentos imuno-histoquímicos.

Tabela 17-5 Exemplos dos Anticorpos na Superfície Celular ou Proteínas Citoplásmicas que Podem Diferenciar Tumores com Aparência Histológica Similar

Tipo de Tumor	**Anticorpos**	
	VIMENTINA	**PAN CITOCERATINA**
Carcinoma	−	+
Sarcoma	+	−
	CITOCERATINA 5/6	**CITOCERATINA 8**
Carcinoma de células escamosas	+	−
Carcinoma deglândulassudoríparas	−	+
	ACTINA α DE MÚSCULO LISO	**GFAP**
Neurofibrossarcoma	−	+
Leiomiossarcoma	+	−

	CITOCERATINA	FATOR VIII
Carcinoma	+	−
Hemangiossarcoma epitelioide	−	+
	CD3	**CD79A**
Linfoma de células B	−	+
Linfoma de células T	+	−

GFAP, proteína acídica fibrilar glial; *CD,* grupo de diferenciação.

Distúrbios em animais domésticos

Distúrbios congênitos e hereditários

Os termos *congênito* e *hereditário* não são sinônimos. As lesões congênitas se desenvolvem no feto (no útero), estão presentes ao nascimento e têm uma variedade de causas. Um exemplo é a hipotricose no feto associada à deficiência de iodo na dieta materna. As condições herdadas (hereditárias) são transmitidas geneticamente e nem sempre se manifestam fenotipicamente no útero ou ao nascimento, mas podem desenvolver-se tardiamente na vida. Um exemplo é a adenite sebácea, que pode não se desenvolver até um ou dois anos de vida ou após. (Consulte o Quadro Web 17-2 site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult, que lista doenças cutâneas hereditárias selecionadas em animais.) Existem muitas outras doenças (p. ex., vasculopatia glomerular cutânea e renal em galgos, dermatite atópica em raças selecionadas), que também podem ser herdadas, mas o modo de herança não foi documentado.

Alopecia Congênita e Hipotricose

A alopecia congênita ou atriquia (ausência de pelo na pele, nos locais onde normalmente está presente) e a hipotricose (quantidade de pelo menor que o normal) foram descritas na maioria das espécies de animais domésticos. Na maior parte dos casos, a hipotricose congênita é uma condição hereditária, devido a mutações genéticas espontâneas que afetam os genes responsáveis ou que influenciam o desenvolvimento normal e/ou a manutenção dos folículos pilosos ou outros componentes da pele. Na maior parte dos casos, ainda não foi identificada a mutação exata. Em alguns desses animais, a alopecia ou a hipotricose foram reconhecidas como padrão da raça (p. ex., suíno pelado mexicano, cão de crista chinês, cão pelado

mexicano e gato Sphinx) e a mutação é propagada propositadamente. As síndromes de alopecia congênita e hipotricose foram consideradas formas de displasia folicular congênita, porque há desenvolvimento anormal dos folículos pilosos. Animais com hipotricose congênita hereditária podem apresentar defeitos em outros sistemas do organismo, incluindo braquignatismo (mandíbula anormalmente pequena) e anormalidades dentárias, tímicas e genitais. Quando a condição envolve os folículos pilosos, além das glândulas anexas e dos dentes, é denominada *displasia ectodérmica,* uma vez que todos se originam da ectoderme. Além dos problemas de saúde criados pelos defeitos orais, dentais ou tímicos (inabilidade para mastigar ou pastar eficientemente e imunodeficiência que pode levar à morte), os animais com hipotricose são mais suscetíveis a queimaduras solares, extremos de temperatura, infecções bacterianas e fúngicas. O grau, a localização e a idade de início da perda e rarefação pilosa variam. O pelo presente em geral é anormalmente áspero ou fino e facilmente quebrável ou destacável. As alterações morfológicas na pele e nos folículos pilosos variam entre espécies, provavelmente representando diferentes mutações. Um exemplo útil é a hipotricose congênita com anodontia em bovinos holandeses (Fig. 17-35). Nesta condição, hipotricose, ausência da maioria dos dentes e completa ausência de glândulas écrinas nasolabiais são herdadas como uma característica monogênica recessiva ligada ao cromossomo X. Como essa condição afeta os folículos pilosos, algumas glândulas anexais e os dentes, ela também é classificada como displasia ectodérmica. A condição varia em gravidade, com alguns bovinos mais afetados que outros. O animal afetado possui número reduzido de pelos por área de superfície em diversas localizações anatômicas (especialmente cabeça, orelhas, pescoço, dorso e cauda) e também apresenta redução no comprimento e número de pestanas e vibrissas. A alopecia e a hipotricose são mais graves nos bovinos recém-nascidos porque a presença de pelos finos aumenta com a idade. Não há defeitos nos chifres, nas glândulas endócrinas, órgãos genitais ou outros órgãos internos. Histologicamente, os folículos pilosos e as glândulas anexas estão ausentes na pele da região dorsal das orelhas. A densidade de folículos pilosos muitas vezes está reduzida em outras áreas. Quando presentes, os bulbos pilosos são menores e menos desenvolvidos. Em algumas áreas, as glândulas apócrinas estão reduzidas em quantidade e as glândulas écrinas nasolabiais estão ausentes.

Fig. 17-35 Hipotricose congênita com anodontia, bovino.

A, A cobertura pilosa é esparsa e curta. As pestanas e os pelos táteis também são esparsos e muito curtos. O tufo de pelos da ponta da cauda (não mostrado nesta fotografia) era cerca de um terço do comprimento normal. **B,** Radiografia, crânio. Observe que a maioria dos dentes não existe. Quando a condição envolve os folículos pilosos, além das glândulas anexas e dos dentes, ela é denominada *displasia ectodérmica,* uma vez que todos se originam da ectoderme. **C,** Pele afetada. Observe a perda de folículos pilosos. Os animais com hipotricose são suscetíveis a extremos de temperatura, e a pele é mais propensa a sofrer agressões e infecções secundárias devido à perda de cobertura pilosa protetora. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Professor Tosso Leeb, Institute of Animal Breeding, School of Veterinary Medicine Hannover; Drogemuller C, Kuiper H, Peters M, et al: Vet Dermatol 13:6; 307-313, 2002. **B,** cortesia de Professor Tosso Leeb, Institute of Animal Breeding, School of Veterinary Medicine Hannover e Tierarztl Prax. **C,** cortesia de Dr. Frank Seeliger, Department of Pathology, Tieraerztliche Hochschule Hannover.)*

É importante diferenciar os distúrbios de alopecia congênita herdada e hipotricose dos distúrbios alopécicos congênitos não genéticos, especialmente por razões de manutenção da saúde de rebanho e prevenção de doenças. Este último inclui a hipotricose congênita devido à deficiência de iodo materno em suínos, bovinos, cordeiros e potros; infecção uterina com o vírus da diarreia viral bovina ou

com o vírus da cólera porcina; e defeitos em outros sistemas, como a hipoplasia adeno-hipofisal em algumas raças de bovinos (Tabela 17-6).

Tabela 17-6 Categorias, Causas e Idade de Início da Hipotricose e Alopecia

Categoria	Causa	Idade do Início	Espécie
Hipotricose ou alopecia congênita	Geralmente hereditária, pode ser acompanhada por defeitos odontogênicos, do timo, genital ou outros que influenciam a viabilidade neonatal. Pode ser classificada como síndromes de displasia folicular congênita	Normalmente presente no nascimento ou no primeiro mês de vida	Geralmente em bovinos, raramente em leitões, filhotes de cachorros e gatos; raramente em potros
	Influência materna na dieta (p. ex., deficiência de iodo)	Presente no nascimento	Bezerros, leitões, cordeiros e potros
	Secundária a outros defeitos (hipoplasia adeno-hipófisária)	Presente no nascimento	Bezerros Guernsey e Jersey
	Infecção *in utero* por vírus da diarreia viral bovina ou vírus da cólera suína	Presente no nascimento	Bezerros e suínos
Displasia folicular tardia	Geralmente hereditária	Meses a anos após o nascimento	Cães, bovinos e equinos
Distúrbios endócrinos*	Função anormal da hipófise, tireoide, adrenal, pineal ou gônadas; ou administração iatrogênica de hormônios	Desenvolve-se em adultos jovens a idosos	Predominantemente em cães
Anormalidades não endócrinas do ciclo piloso	Fatores não endócrinos que influenciam o crescimento piloso, como terapia com medicamentos antimitóticos, estresse, febre, doença (eflúvio telógeno), ou tosa de raças peludas de cães (alopecia pós-tosa)	Tipicamente adultos	Qualquer espécie, normalmente em cães
Neoplasia	Paraneoplásica: tumor maligno interno, geralmente do pâncreas ou fígado	Idosos	Gatos
	Envolvimento direto da epiderme, derme ou anexo (exemplo: linfoma epiteliotrópico)	Geralmente adultos e idosos	Cães e gatos
Condições inflamatórias ou traumáticas	Infecção folicular Pós-traumática e inflamatória Adenite sebácea Alopecia areata Alopecia de tração	Qualquer idade	Qualquer espécie; cães mais frequentemente afetados por infecção folicular e e adenite sebácea
Afagação excessiva	Reações de hipersensibilidade ou causas psicogênicas	Qualquer idade	Mais frequentemente afeta gatos
Nutrição	Acentuada nutrição de proteína ou alimentos proteico-calóricos	Qualquer idade, especialmente em jovens e prenhes	Qualquer espécie
Alopecia X	Indeterminada	Geralmente um ou dois meses de idade	Raças peludas de cães

*Endócrino:

1. Doença endócrina que se manifesta clinicamente em gatos geralmente é causada por hiperadrenocorticismo, em que há acentuada atrofia cutânea que provoca ruptura da pele com o manuseio normal. Alopecia pode ser uma característica, mas a fragilidade da pele é um problema mais significativo.
2. Doença endócrina em equinos com hiperadrenocorticismo, manifesta-se clinicamente por hipertricose paradoxal do que em alopecia (possivelmente por causa da produção de andrógenos adrenais, outros hormônios ou pressão da hipófise em áreas termorreguladoras do hipotálamo).

Displasia do Colágeno e Mucinoide

A displasia do colágeno (hiperelastose, dermatosparaxia, astenia cutânea) ocorre na maioria dos animais domésticos e compreende um grupo de doenças raras que são clínica, genética e bioquimicamente heterogêneas. Em cada uma, a pele se rasga facilmente, é hiperextensível e frouxa, mas a gravidade dessas lesões varia conforme a espécie. Defeitos em enzimas específicas da síntese ou do processamento de colágeno são as causas de algumas das síndromes de displasia do colágeno. A síntese ou o processamento anormal de colágeno produz material dérmico estruturalmente anormal que diminui a força de tensão. A causa de outras síndromes de displasia do colágeno não foi estabelecida. As lesões macroscópicas consistem em

hiperextensibilidade e frouxidão cutâneas (Fig. 17-36), feridas de pele frequentes que resultam, até mesmo, do manuseio e da atividade normais e numerosas cicatrizes, que são resultado de cortes prévios dos tecidos conjuntivos dérmicos. As características microscópicas variam entre os diferentes tipos de síndromes de displasia do colágeno e, em alguns, a pele apresenta-se histologicamente normal. Se houver lesões microscópicas, os feixes de colágeno podem variar em tamanho e forma, elas podem estar separadas por amplos espaços, possuir separações laminares de vários níveis da derme ou ter um arranjo caótico. Algumas vezes, microscopia eletrônica ou análises bioquímicas são necessárias para se fazer um diagnóstico definitivo.

A

B

C

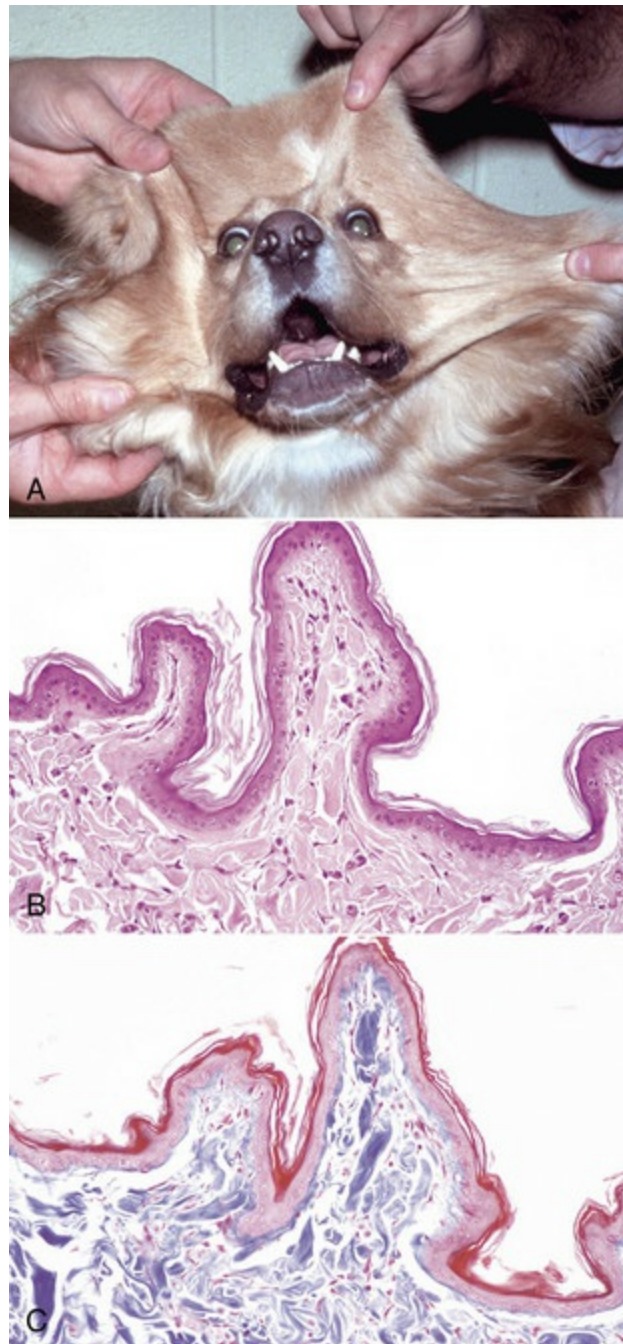



Fig. 17-36 Displasia do colágeno, pele, cão.

A, A pele é hiperextensível. Neste cão, a pele pode ser mais esticada que a pele de um cão normal. **B,** Os feixes de colágeno são de tamanho e forma irregulares e organizados aleatoriamente O colágeno anormal formado é responsável pela hiperextensabilidade da pele, o que predispõe a rachamento pelo manuseio e atividade normais. Coloração H&E. **C,** Nível profundo da amostra apresentada **B.** Os feixes de colágenos são azuis. A variação no diâmetro e no formato dos feixes de colágeno e seu arranjo ao acaso é acentuado com esta coloração. Coloração de tricrômio de Masson.

*(**A** cortesia de Dr. Ben Baker, Washington State University. **B** e **C** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Mucinose (deposição de mucina na derme) ocorre como doença hereditária do tecido conjuntivo dérmico no cão Shar-Pei chinês, em que a presença de mucina dérmica faz com que a pele engrosse e se enrugue caracterizando o padrão típico desta raça. Entretanto, em alguns cães Shar-Pei, a deposição de mucina é exacerbada e lagos ou poças de mucina se desenvolvem. Nessas áreas de acúmulo de mucina, há redução concomitante de fibras de colágeno dérmicas e de canais linfáticos dilatados. Essas áreas da pele são frágeis e, se traumatizadas, espessas, a mucina filamentosa exsuda da derme. Deposição de mucina também pode se desenvolver em associação a mixedema e hipotiroidismo.

Epidermólise Bolhosa

Epidermólise bolhosa se refere a um grupo de doenças mecanobolhosas, que resultam no desenvolvimento de coleções cutâneas (bolhas) em resposta ao menor traumatismo mecânico. As bolhas se desenvolvem como resultado de baixa coesão da epiderme e da derme em consequência de defeitos estruturais na zona da membrana basal. Os defeitos estruturais são decorrentes de mutações nos genes responsáveis pela síntese de uma variedade de componentes estruturais da mesma região anatômica da pele e inclui anormalidades nos filamentos intermediários de ceratina, nas proteínas associadas aos hemidesmossomos e nas fibrilas de ancoramento, como o colágeno tipo VII. As doenças variam na forma de hereditariedade, nas manifestações clínicas e na localização anatômica das bolhas. Os animais afetados normalmente morrem em razão de sua inabilidade em obter alimento, perda de fluido e proteína e infecções secundárias que causam bacteremia. A epidermólise bolhosa foi descrita em cavalos, bovinos, ovinos, cães e gatos. As lesões podem se apresentar ao nascimento ou logo após e estão localizadas nas superfícies epiteliais sujeitas ao mínimo traumatismo mecânico, como mucosa oral, lábios e extremidades. A doença pode incluir o deslocamento de unhas, cascos ou patas. A tosquia, que normalmente não causaria problema, é suficiente para provocar lesões nesses animais. As lesões microscópicas são as de uma doença vesicular epidérmica, na qual as vesículas se formam em diferentes localizações (subepidérmica, junção epidermodérmica, intraepidérmica) dependendo da doença específica. As vesículas

evoluem para úlceras ou tornam-se pústulas secundariamente infectadas. Conforme ocorre a cicatrização, a reepitelização produz desprendimento dos exsudatos secos sobre a úlcera e as pústulas secam, formando crostas.

Epiteliogênese Imperfeita (Aplasia Cutânea)

A epiteliogênese imperfeita resulta da falha do epitélio estratificado escamoso da pele, anexos e/ou mucosa oral em se desenvolverem completamente. A doença varia em gravidade e foi descrita na maior parte das espécies domésticas. Em algumas espécies, resulta de mutações geneticamente herdadas, mas a hereditariedade não foi comprovada em outras. Não há informações adicionais a respeito da patogenia. Sem a cobertura protetora do epitélio estratificado escamoso, o tecido subjacente é facilmente agredido, infectado e a bacteremia pode se desenvolver. Macroscopicamente, as lesões consistem em áreas bem demarcadas, desprovidas de epiderme e anexos ou mucosa, expondo a derme ou submucosa vermelha e úmida. As lesões estão localizadas mais frequentemente na face, extremidades ou membranas mucosas. Podem ser pequenas (1 cm) ou envolver regiões extensas, como todo o membro distal (Fig. 17-37). As lesões pequenas podem cicatrizar como escaras e não interferem na vida. Com o envolvimento extenso, toda a pele pode ser afetada, incluindo cascos, orelhas, lábios e pálpebras e pode resultar em aborto do feto afetado. Os animais que nascem com lesões extensas normalmente morrem de infecção ou desidratação e anormalidades eletrolíticas decorrentes da perda excessiva de fluidos através das superfícies não epitelizadas.

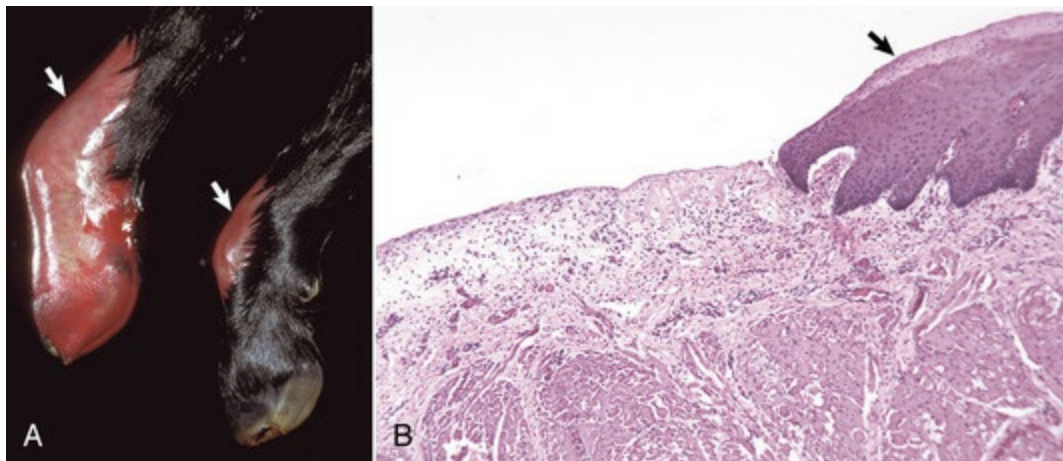



Fig. 17-37 Epiteliogênese imperfeita, bezerro.

A, Pele. As áreas da epiderme sobre as extremidades estão ausentes *(setas)*. Esta condição resulta de mutações genéticas herdadas em algumas espécies, mas a hereditariedade não está comprovada em outras espécies. **B,** Mucosa oral. Junção da membrana mucosa normal e afetada. O epitélio está presente na direita (área normal) *(seta)*, mas está abruptamente ausente na esquerda. A perda do epitélio germinativo resulta no desenvolvimento incompleto do epitélio da epiderme, derme ou mucosa. A pele, os anexos e a mucosa oral podem ser afetados nesta doença.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Hipertricose Congênita

Hipertricose congênita refere-se ao crescimento excessivo de pelos, que pode ser congênito ou hereditário. No útero, a hipertricose congênita pode desenvolver-se nos fetos de cordeiros de forma secundária à hipertermia nas ovelhas gestantes que vivem em áreas de altas temperaturas. Nestes casos, os cordeiros são pequenos e poucos sobrevivem aos dois meses de vida.

No útero, a infecção pelo vírus da doença da fronteira (*border disease*) resulta em fetos anormalmente peludos ao nascimento, com tremores musculares, defeitos na mielinização do cérebro e da medula espinhal, alterações na conformação do corpo, crescimento e viabilidade reduzida. As anormalidades na lã e no músculo também dão o nome de *hairy shaker disease*. Anormalidades da lã são apenas observadas em raças revestidas com lã fina. A infecção fetal antes de 80 dias de gestação resulta no retardo da fase inicial do crescimento folicular, seguido por um período extenso de crescimento rápido dos folículos primários. A taxa de crescimento alterada dos folículos resulta na produção de fibras de lã primárias maiores, mais intensamente meduladas, e a aparência clínica de lã "peluda". O mecanismo exato que controla o crescimento exagerado dos folículos primários é desconhecido. Especula-se que a redução no número de fibras secundárias de desenvolvimento tardio seja o resultado da nutrição deficiente por causa da placentite. Microscopicamente, os folículos primários e as fibras de lã estão aumentados e o número de folículos secundários e de fibras de lã estão reduzidos (ver a discussão sobre folículos de pelo na seção Morfologia da Pele e a Fig. 17-7).

Dermatose Vegetante

Dermatose vegetante é um distúrbio hereditário de suínos jovens, caracterizada por lesões vegetativas de pele, malformação dos cascos e pneumonia de células gigantes. A condição é uma simples característica autossômica recessiva de suínos Landrace. A patogenia da formação da lesão é desconhecida. As lesões de pele podem estar presentes ao nascimento, mas podem não se desenvolver até dois ou três meses de idade. As lesões começam como pápulas nos aspectos abdominal ventral e medial dos membros pélvicos e, possivelmente, nas laterais do corpo e do pescoço. As pápulas se expandem perifericamente, formando placas, cujo centro deprimido contém material frágil, granular, cinza a marrom-escuro. Cada placa encrustada é bastante demarcada da pele normal por uma borda elevada hiperêmica. As lesões se espalham perifericamente, coalescem para formar grandes áreas córneas, semelhantes à

papiloma, cobertas por crostas escuras. As lesões do casco, quando ocorrem, estão presentes ao nascimento. Normalmente, todos os dedos, inclusive os acessórios, e mais de um membro estão afetados. A região coronária apresenta-se acentuadamente edemaciada e eritematosa, e a pele está coberta por um material gorduroso marrom-amarelado. A parede do casco está espessada por pregas e sulcos paralelos à faixa coronária. Histologicamente, as lesões cutâneas completamente desenvolvidas apresentam hiperceratose ortoceratótica e paraceratótica marcantes, hiperplasia epidérmica irregular proeminente, edema intercelular, pústulas intraepidérmicas e microabscessos contendo eosinófilos e neutrófilos. Frequentemente, os leitões afetados morrem de infecção secundária quando as lesões de pele atingem o característico estágio papilomatoide (cinco a oito semanas de idade), tanto pela entrada de bactérias através das lesões de pele quanto por broncopneumonia bacteriana secundária à pneumonia de células gigantes típica desta doença. As lesões podem se resolver se o leitão sobreviver.

Distúrbios da agressão física, radioativa ou química

Lesão Solar (Actínica)

A luz solar é composta por raios de luz visível (400 a 700 nm), ultravioleta (UV − 100 a 400 nm) e infravermelhos (700 a 20.000 nm). A porção de luz UV mais prejudicial à pele é a UVB, que está na faixa de comprimento de onda de 290 a 320 nm. Entretanto, se compostos fotodinâmicos estiverem presentes na pele, eles podem reagir quimicamente com os maiores comprimentos de ondas, liberando energia e levando à produção de intermediários reativos de oxigênio. Estes iniciam uma cadeia de reações, resultando no dano cutâneo (fotossensibilização, fototoxicidade). A quantidade de luz que atinge a pele depende de uma variedade de fatores ambientais e do organismo, como a quantidade de ozônio, névoa e cobertura de nuvens (tende a absorver e espalhar alguns dos raios UV) e a quantidade de pigmento e pelo (reflete ou mesmo bloqueia os raios UV que atingiriam a pele). O dano solar é mais prevalente nas grandes altitudes e nas latitudes próximas ao equador, nas áreas com poucos dias nublados, em animais que passam a maior parte do tempo fora de casa e naqueles mais velhos que tiveram prolongada exposição ao sol. A suscetibilidade da pele do animal à agressão solar depende da densidade do pelo, do grau de pigmentação e da espessura do estrato córneo. As lesões geralmente se desenvolvem nas áreas de pele pouco cobertas por pelos e de pigmentação clara.

Dermatose Solar (Actínica), Ceratose e Neoplasia

A luz UV pode danificar a pele de forma aguda (queimadura solar) ou crônica

(dermatose solar, neoplasia). Pode ocorrer um eritema inicial transitório devido ao efeito do calor dos raios de luz e, possivelmente, a alterações fotoquímicas. O desenvolvimento tardio de eritema é denominado “eritema por queimadura solar” e a pele fica quente, sensível e edemaciada. A patogenia do eritema por queimadura solar pode envolver a difusão de mediadores inflamatórios, como citosinas, a partir de ceratinócitos danificados pela radiação ou a partir das células endoteliais dos capilares dérmicos superficiais diretamente danificadas pela luz UV. Exposição solar crônica, em especial ao UVB, causa danos principalmente na epiderme, levando ao desenvolvimento de neoplasia. O dano ocorre em três grandes categorias:

1. Uma das mudanças mais prejudiciais ocorre quando a radiação UVB entra em contato com o núcleo e provoca a formação de “fotoprodutos”, que são ligações anormais covalentes ou simples entre duas bases pirimidinas adjacentes em uma fita de DNA. Os dois principais fotoprodutos induzidos por UVB são os dímeros de pirimidina (ligações covalentes entre duas bases timina ou duas citosinas) e fotoprodutos 6-4 (ponte de ligação simples de carbono 4 em uma citosina e carbono 6 em citosina ou timina). Esses fotoprodutos se formam no DNA dos ceratinócitos (e também no DNA das células de Langerhans e células dendríticas dérmicas). O dano pode ser fácil e especificamente reparado antes de a célula ser submetida à mitose por meio de um sistema enzimático de reparo pela excisão do nucleotídeo, removendo a área danificada e sintetizando uma nova fita de DNA. Entretanto, se a célula sofrer mitose antes do reparo da agressão, ocorre um salto na fita de DNA onde o fotoproduto está localizado. Esta lacuna é reparada por um método de reparo pós-replicação que se acredita ser propenso a erros e pode produzir mutações e desenvolvimento de neoplasias. Os fatores que irritam a pele e elevam a taxa de divisão celular aumentam o número de células reparadas pelo método de reparo pós-replicação e, portanto, podem intensificar o desenvolvimento de neoplasias.
2. Exposição crônica à radiação UVB também causa danos ao DNA na forma de mutações de genes supressores de tumores, em particular para o gene p53. Normalmente, danos ao DNA induzidos por radiação UV causam ativação do gene p53 nos ceratinócitos, o que induz a parada do ciclo celular. Isso permite que o dano no DNA causado pelos raios UV possam ser corrigidos pelo sistema de reparo de excisão de nucleotídeos antes que a célula sofra mitose. O gene p53 funcional também facilita a apoptose (morte celular programada) das células com DNA excessivamente danificado para que essas células defeituosas sejam removidas. As mutações do gene p53 se desenvolvem quando fotoprodutos induzidos por radiação UV não são reparados antes da mitose dos ceratinócitos.

Os fotoprodutos formam pequenas anormalidades estruturais na cadeia de DNA que podem resultar em defeito no pareamento da base (*i.e.*, mutações) durante a replicação. As mutações são caracterizadas pela substituição de uma citosina por uma timina (C para T) ou mudanças de base dupla, nas quais um dímero de citosina é substituído por duas bases de timina não dímeras (CC para TT). Embora mutações no gene p53 ocorram em uma variedade de tumores, as mutações causadas por raios ultravioleta (mutações de C para T ou CC para TT) são únicas e não ocorrem em tumores não associados à radiação UV. Essas mutações são, portanto, chamadas de *assinatura de mutação.*

3. Radiação UVB causa imunossupressão por deprimir reações celulares imunomediadas que normalmente servem para eliminar ou destruir células proliferantes mutadas. Uma variedade de mecanismos contribuem e envolvem células danificadas por UVB, como ceratinócitos, células de Langerhans, células dendríticas e outras. Mecanismos incluem a liberação de citosinas imunossupressoras, como IL-10 e IL-4, redução do número das células de Langerhans (células apresentadoras de antígenos), troca de células de Langerhans para a forma de linfócitos a partir da apresentação de linfócitos T_H1 (envolvidos na resposta imune contra tumores) para linfócitos T_H2 (liberam citosinas imunossupressoras), indução de linfócitos T supressores e liberação de citosinas e outros modificadores de respostas biológicas que desregulam a resposta imune.

Outros fatores também podem contribuir. O papilomavírus, por exemplo, recentemente foi identificado em carcinomas de células escamosas da mucosa e da pele, *in situ* e invasivo, incluindo carcinomas espinocelulares na pele de gatos exposta ao sol. No entanto, ainda não se sabe se o papilomavírus está meramente infectando o tumor ou se o vírus poderia ter um papel na sua indução. Alguns produtos de genes do papilomavírus foram relacionados à proteína supressora de tumores p53 em carcinomas escamosos de células do colo do útero de mulheres, levando à quebra da regulação do ciclo celular.

As lesões induzidas pela radiação solar ocorrem em todos os animais domésticos. Nos equinos, as lesões ocorrem nas pálpebras, nariz e ao redor do prepúcio. As pálpebras do gado Hereford também são propensas ao desenvolvimento de lesões. Nas cabras leiteiras de coloração clara, as lesões podem desenvolver-se na lateral do úbere e dos tetos. Os suínos jovens de pele despigmentada também são mais suscetíveis à lesão solar aguda. A orelha e a ponta da cauda podem ser perdidas se a agressão for grave. Nos cães, as lesões se desenvolvem com maior frequência na pele despigmentada, esparsamente coberta por pelos das áreas abdominal ventral,

inguinal e perineal (Fig. 17-38). Nos gatos, as lesões ocorrem onde há pouco ou nenhum pelo e pouco pigmento, particularmente nas extremidades externas das orelhas, pálpebras, nariz e lábios. Elas são mais graves nos gatos brancos. Macroscopicamente, as lesões começam como eritema, escamas e crostas. Após anos de exposição, a pele se torna enrugada e espessada, secundária a hiperplasia epidérmica, hiperceratose, fibrose e, em algumas espécies, elastose. Podem-se desenvolver um ou mais focos papulares, ou semelhantes à placa, cobertos por escamas espessas (hiperceratose), denominados *ceratose solar (actínica)*, alguns dos quais evoluem para carcinoma de células escamosas. Ocasionalmente, a hiperceratose fica densa e compacta, assemelhando-se a um “chifre” (Fig. 17-38, *B*). Hemangiomas e hemangiossarcomas se desenvolvem na conjuntiva despigmentada de cães e equinos, na pele de cães, na derme de gatos e de alguns caprinos de pouco pigmentação e com pouco pelo. Os hemangiomas e hemangiossarcomas cutâneos frequentemente são observados no abdome e nos flancos dos cães que ficam muito expostos ao sol. A diferença no tipo de neoplasma deve-se, em parte, à espessura da epiderme, que influencia a profundidade da penetração dos raios UV. A luz UV também pode exercer um papel no desenvolvimento de neoplasmas nos caprinos.

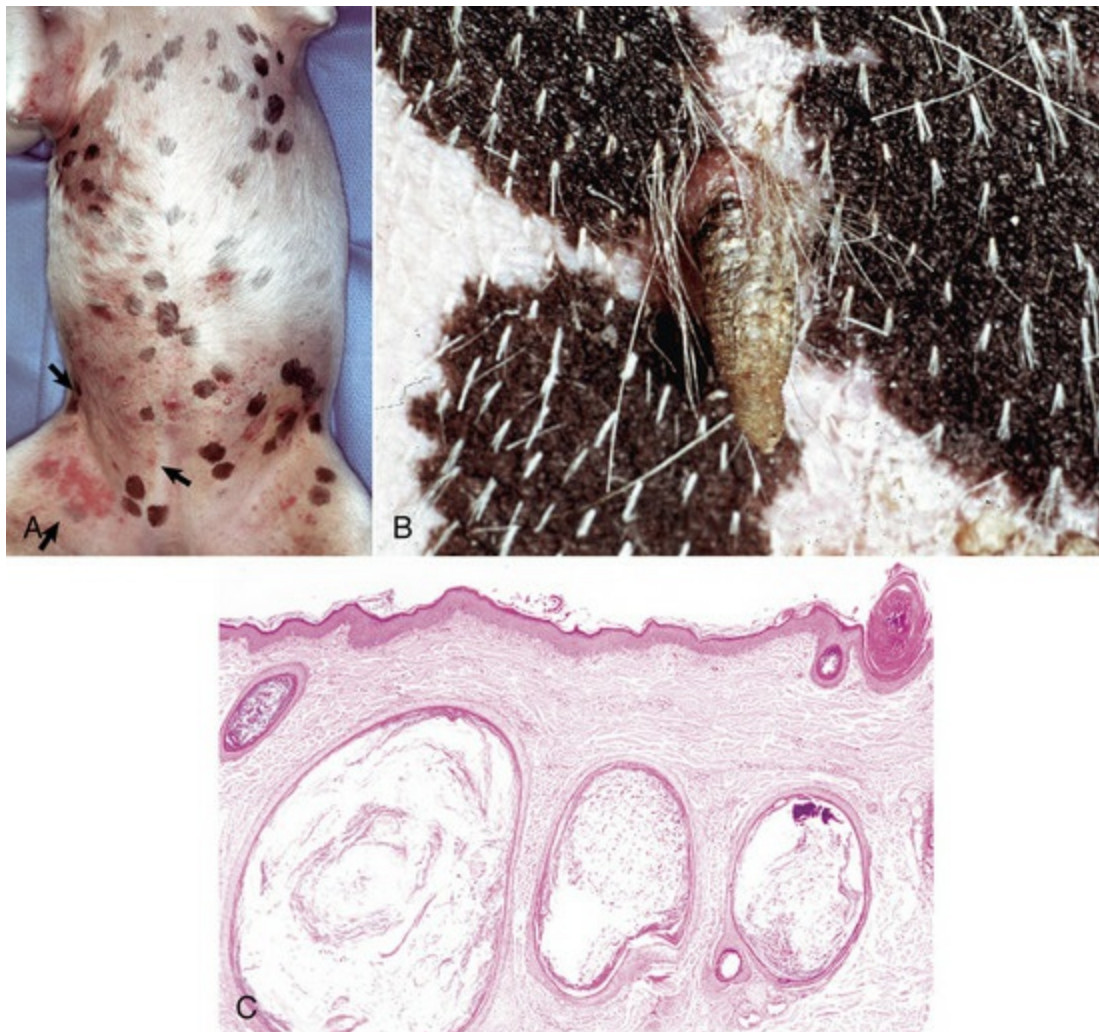



Fig. 17-38 Dermatite solar, pele, cão.

A, Abdome ventral e tórax. A pele não pigmentada e esparsamente recoberta por pelos está eritematosa, apresenta comedões e crostas e está palpavelmente espessada *(setas)*. As pintas pretas densamente pigmentadas não estão clinicamente afetadas, mas os pontos estão fracamente pigmentados. Os comedões podem se romper (furunculose), liberando o conteúdo folicular que produz uma resposta inflamatória tipo corpo estranho e infecção bacteriana secundária. Clinicamente, a inflamação é proeminente (eritema e furunculose) e pode ser mal-interpretada como primária. Clinicamente, o padrão de distribuição da pele hirsuta afetada, esparsamente despigmentada, e da pele hirsuta não afetada e pigmentada é altamente diagnóstico de dermatite solar. **B,** Abdome ventral. Dermatite solar com ceratose solar (actínica), que formou um “chifre cutâneo”. Os chifres cutâneos são ceratoses formadas de múltiplas camadas de estrato córneo compactado. Eles podem surgir de lesões benignas ou malignas na epiderme (ceratose actínica, carcinoma de células escamosas) ou nos anexos (acantoma ceratinizante infundibular). **C,** A epiderme é engrossada por acantose, e três comedões (distensão folicular e hiperceratose) estão presentes. Se os comedões romperem, uma grande quantidade de material endógeno estranho (estrato córneo, feixes piloso e sebo) será liberado na derme, causando uma resposta inflamatória a corpos estranhos. As bactérias também são liberadas e causam infecção bacteriana secundária. Coloração H&E.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Microscopicamente, na agressão inicial induzida por UV, o número de células apoptóticas (células da queimadura solar) espalhadas pela epiderme pode ser tão grande que elas formam uma faixa em conjunto com edema intercelular, vacuolização de ceratinócitos e perda da camada de células granulosas. Hiperceratose, paraceratose e acantose já estão presentes após 72 horas, em conjunto com lesões dérmicas de hiperemia, edema, infiltrado perivascular mononuclear, hiperplasia endotelial capilar e hemorragia. Hiperceratose, paraceratose e acantose podem persistir depois desse período. Os comedões (folículos pilosos dilatados com um tampão de estrato córneo folicular e sebo) desenvolvem-se em alguns cães (Fig. 17-38, *C*). Os folículos afetados geralmente são cercados por uma fina camada de fibrose. Em cães, vasos dérmicos superficiais podem ter paredes hialinizadas ou escleróticas e as células endoteliais podem estar ausentes (vasculopatia solar). Em alguns animais e em alguns locais anatômicos, o tecido elástico e o colágeno são danificados pela radiação solar, e a derme pode ser engrossada por uma zona de fibrose paralela à superfície epidérmica (fibrose laminar dérmica). Elastose solar, caracterizada por depósitos de fibras de elastina basofílicas e onduladas na derme superficial, geralmente está presente em equinos e, às vezes, em cães. Com exposição contínua à radiação UV, a ceratose solar se desenvolve. A superfície epidérmica é engrossada por hiperceratose compacta ou paraceratose. A epiderme acantótica apresenta ceratinócitos atípicos, que se iniciam na camada basal e progridem para a camada espinhosa. Os ceratinócitos permamecem irregularmente estratificados, com tamanhos e formas irregulares. Os núcleos são grandes e geralmente variam de

tamanho. Os nucléolos podem ser grandes. Podem ocorrer aumento na quantidade de mitoses e ceratinização prematura. Os ceratinócitos podem se proliferar para baixo, geralmente como brotos curtos, mas ocasionalmente como ramificações anastomosantes com as cristas epidérmicas. Entretanto, na ceratose solar, a membrana basal ainda permanece intacta. Carcinoma de células escamosas invasivo pode se desenvolver no local com ceratose solar, quando ceratinócitos atípicos rompem a membrana basal e invadem a derme contígua e, menos frequentemente, a subcutânea. Em alguns casos, os ceratinócitos atípicos invadem vasos linfáticos, podendo gerar metástases nos linfonodos, pulmões e se disseminar amplamente pelo corpo.

Fotossensibilização

A fotossensibilização é um distúrbio causado por radiação UV de comprimento de onda longo ou, menos frequentemente, por luz visível absorvida por compostos fotodinâmicos na pele ou por complexos de moléculas fotodinâmicas e com substrato biológico. Isso resulta na liberação de energia que produz moléculas reativas de oxigênio, inclusive radicais livres. A geração de moléculas reativas de oxigênio leva à degranulação de mastócitos e à produção de mediadores inflamatórios, causando danos às membranas celulares, ácidos nucleicos, proteínas e organelas. O agente fotodinâmico normalmente atinge a derme através da circulação sistêmica. No entanto, o contato direto e a absorção local de alguns agentes fotodinâmicos podem resultar em fotossensibilização de contato localizada.

A fotossensibilização pode ocorrer de diversas formas. A fotossensibilização tipo I ou primária decorre frequentemente da ingestão de substâncias fotodinâmicas pré-formadas contidas em uma variedade de plantas; assim, os herbívoros geralmente são os mais afetados. As plantas que causam fotossensibilização normalmente contêm os pigmentos heliantono ou furocumarina. Os pigmentos heliantonos são pigmentos vermelhos e fluorescentes, como a hipericina (encontrada na *Hypericum perforatum* [erva-de-são-joão]) e fagopirina (encontrada no *Fagopyrum esculentum* [trigo-sarraceno]). A fotossensibilização causada pelos pigmentos de furocumarina é decorrente da presença de psoralenos, um agente fotodinâmico encontrado em uma variedade de plantas, inclusive na *Cymopterus watsonii* (salsa-da-primavera), *Ammi majus* (erva-do-bispo) e *Thamnosma texana* (ramos de Dutchman). Os pigmentos de furocumarina também formam fitoalexinas, um grupo de compostos produzido em plantas em resposta a infecções fúngicas ou outras agressões que inibem ou destroem o agente invasor. As fitoalexinas formadas na cenoura-branca e no aipo causam dermatite de fitofotocontato quando são absorvidas pela pele e reagem com a luz UV.

A fotossensibilização primária também pode ocorrer com a administração de

drogas, como a fenotiazina, que é convertida em um metabólito reativo no trato intestinal. Esse metabólito normalmente é convertido em um composto não fotorreativo no fígado, por meio de oxidades de função mista. No entanto, ocasionalmente, os metabólitos reativos desviam-se do fígado ou a atividade das oxidases de função mista no fígado está comprometida ou insuficiente e os metabólitos reativos alcançam a pele.

A fotossensibilização tipo II se desenvolve em virtude do metabolismo anormal da porfirina, provocando o acúmulo de agentes fotodinâmicos no sangue e nos tecidos. Estas doenças geralmente são herdadas como uma deficiência enzimática que resulta na síntese anormal de agentes fotodinâmicos, incluindo a uroporfirina e a coproporfirina. Os exemplos incluem a porfiria congênita bovina e a protoporfiria eritropoética (hematopoética) bovina. A fotossensibilização decorrente do metabolismo anormal da porfirina foi descrita em suínos e gatos..

A fotossensibilização tipo III ou hepatógena decorre da capacidade prejudicada do fígado em excretar filoeritrina, que é produzida no trato alimentar pela quebra da clorofila. Este é o tipo mais comum de fotossensibilização e ocorre com maior frequência nos herbívoros. Qualquer animal com doença hepática generalizada submetido a uma dieta rica em clorofila, e exposto à radiação solar, pode desenvolver a fotossensibilização hepatógena. A fotossensibilização hepatógena ocorre de forma secundária ao dano hepatocelular primário, aos defeitos hepáticos herdados ou à obstrução do ducto biliar. As plantas tóxicas incluindo, mas não limitando, a *Lantana camara* (lantana) e a *Tribulis terrestris* (videira-da-puntura) e as micotoxinas, como a esporidesmina, são as causas mais comuns desse tipo de fotossensibilização. Outras plantas que causam dano hepático (como àquelas que contêm alcaloides pirrolizidínicos) também podem contribuir para o desenvolvimento de fotossensibilização hepatógena.

Na fotossensibilização, as lesões macroscópicas estão localizadas nas áreas do corpo de pele e pelo não pigmentados e sobre as partes do corpo expostas ao sol, como face, nariz e extremidades distais dos equinos. Nos bovinos, as lesões ocorrem nas áreas de pelo branco e nos tetos, úbere, períneo e nariz. Nos ovinos com lã pesada, as lesões ocorrem nos pavilhões auriculares, pálpebras, face, nariz e faixa coronária mas, nas ovinos tosquiados, as lesões podem ocorrer no dorso. Nessas doenças, os ovinos têm extenso edema facial, sendo ela também denominada “cara inchada” e “eczema facial”. O início das lesões pode acontecer em poucas horas e incluem, inicialmente, eritema e edema, seguidos por bolhas, exsudação, necrose e destacamento do tecido necrosado. As lesões microscópicas consistem em necrose de coagulação da epiderme e, possivelmente, do epitélio folicular, glândulas anexas e derme superficial. A vesiculação subepidérmica pode ocorrer. As células endoteliais

dos vasos da derme superficial, média e profunda estão aumentadas e necróticas. A degeneração fibrinoide e a trombose podem resultar em edema, infarto, destacamento e perda da epiderme, da derme e dos anexos e também em infecção bacteriana secundária.

Agressão por Radiação Ionizante

Os avanços no tratamento de câncer nos animais de companhia possibilitaram o aumento na probabilidade da ocorrência de agressão da pele induzida por radiação. A radiação ionizante consiste em ondas eletromagnéticas (raios X, raios γ) e em partículas (elétrons, nêutrons, prótons etc.), e é mais prejudicial para as células altamente proliferativas, como as da matriz do pelo anágeno. As células basais epidérmicas e as células endoteliais também são afetadas. As modalidades de radiação disponível oferecem graus diferenciados de penetração tecidual e, portanto, de agressão. Algumas formas de radioterapia penetram profundamente nos tecidos conforme são dispostos sobre a pele. Outras são mais concentradas nos tecidos superficiais ou são preferencialmente absorvidas por tecidos específicos. Tipos, fonte, dose, intensidade e duração da intensidade da radioterapia definem o limite dos possíveis efeitos colaterais. Os fótons ionizantes rompem as ligações químicas nas células, provocando dano ou morte celular. Algumas células não são danificadas letalmente, mas sofrem agressão no DNA em tal extensão que a replicação e/ou substituição não são possíveis. Os efeitos da agressão radioativa podem ser agudos ou crônicos. A agressão radioativa aguda na pele resulta do dano às células de divisão rápida. O dano é autolimitante e a recuperação está associada à rápida reposição. As lesões clínicas de dermatite radioativa aparecem duas a quatro semanas após a exposição. Inicialmente, há eritema, dor, edema e calor seguidos, várias semanas depois, por descamação seca ou úmida, dependendo do grau da agressão. Histologicamente, as lesões se assemelham à queimadura de segundo grau, com formação de bolhas suprabasilares ou subepidérmicas, edema dérmico com exsudação de fibrina e um infiltrado leucocitário marcante. A reepitelização acontece em um período de 10 a 60 dias. A agressão direcionada ao epitélio germinativo dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas provoca alopecia duas a quatro semanas após a exposição. O crescimento piloso é retomado após vários meses. No entanto, como o prejuízo causado às glândulas sebáceas não é reversível, ocorre descamação permanente, histologicamente manifestada como hiperceratose. As lesões crônicas de agressão radioativa são evidentes meses a anos após o tratamento e são principalmente decorrentes do dano à microvasculatura. As alterações crônicas incluem alterações pigmentares (hiperpigmentação nas doses baixas e hipopigmentação nas altas), leucotriquia (despigmentação das hastes pilosas em

virtude da perda de melanócitos foliculares), descamação dérmica, atrofia epidérmica e ulceração. A epiderme está fina, friável e, em algumas áreas, hiperplásica, e pode tornar-se neoplásica. Os carcinomas de células escamosas podem desenvolver-se em alguns locais de grave agressão radioativa, por causa do dano subletal ao DNA. As úlceras não cicatrizantes exsudativas crônicas podem desenvolver-se, mas não há formação de tecido de granulação. A derme está fibrosada com fibroblastos atípicos, telangiectasia e, possivelmente, alteração arteriolar profunda. Hipertrofia do endotélio, necrose e trombose causam oclusão endotelial e proliferação excessiva do endotélio, a qual, quando combinada com os efeitos do derrame vascular, provoca colapso vascular. Essa condição de anormalidades progressivas dos vasos é classificada como *endoarterite obstrutiva* e é conhecida porque forma uma barreira "histo-hemática" (tecido-sangue) que circunda o tecido, ocasionando anóxia continuada e carência de nutrientes.

Agressão Química

A agressão química à pele pode resultar de uma aplicação local diretamente sobre a pele ou de uma absorção de substâncias por meio do trato gastrointestinal e de sua subsequente distribuição para a pele. Uma substância que causa agressão por meio de aplicação local, deve penetrar no pelo e nas camadas epidérmicas protetoras. A penetração é aumentada por agressão física ao estrato córneo, especialmente aquela causada por umidade excessiva. As agressões químicas da pele incluem dermatite de contato por irritação (aplicação local), substâncias distribuídas sistemicamente, como arsênico, mercúrio, tálio, iodeto, organoclorados e organobromínicos e envenenamentos por plantas contaminadas por fungos e plantas que contêm selênio, mimosina e tricotecenos. Agentes de aplicação externa que produzem dermatite de contato por irritação induzem agressão cutânea por alterar a capacidade da pele em reter água ou pela penetração da pele e agressão direta às células. Os agentes químicos absorvidos e distribuídos sistemicamente produzem lesões por uma ampla variedade de mecanismos, alguns dos quais não são conhecidos. Um exemplo é a toxicidade decorrente da absorção sistêmica de alguns compostos organoclorados e organobromínicos, como os naftalenos altamente clorados, que eram utilizados como aditivos ou lubrificantes para equipamentos de fazenda em máquinas de peletização de rações. Como resultado, as rações muitas vezes eram contaminadas com naftalenos altamente clorados. A intoxicação ocorria geralmente em bovinos, a espécie mais suscetível, e ficou conhecida como doença X ou hiperceratose bovina. Felizmente, essa intoxicação, em grande parte, é de interesse histórico, já que naftalenos altamente clorados pararam de ser utilizados em lubrificantes desde 1950. Lesões pela toxicidade de naftaleno clorado são o resultado da interferência da

conversão do caroteno em vitamina A e resultam na deficiência de vitamina A. A vitamina A é necessária para a diferenciação normal do epitélio estratificado escamoso. As lesões clínicas consistem em alopecia e placas fissuradas, liquenificadas de escamas que cobrem somente as patas. As lesões histológicas consistem em hiperceratose marcante da epiderme e dos folículos. Desenvolve-se também metaplasia escamosa do epitélio limitante das glândulas e dos ductos do fígado, pâncreas, rins e trato reprodutivo.

Dermatite de Contato por Irritação

Existem duas formas de dermatite de contato, uma imunologicamente mediada (ver a discussão sobre dermatite por contato alérgico na seção Reações de Hipersensibilidade Selecionadas) e outra causada por agressão direta por substâncias irritantes. A dermatite de contato alérgica (imunomediada) exige uma prévia sensibilização ao agente indutor. A maior parte dos casos de dermatite de contato não é imunológica, sendo causada por contato direto de substâncias, como secreções corpóreas ou de feridas; aplicação de drogas; ou exposição a ácidos, bases, sabões, detergentes ou plantas irritantes. Essas substâncias sobrepujam os mecanismos protetores da pele e danificam as células diretamente. É importante perceber que os dois tipos de dermatite de contato podem produzir lesões histológicas muito semelhantes e, por esta razão, a diferenciação entre a dermatite de contato imunomediada e por irritação depende muito da história, dos sinais clínicos e da distribuição anatômica das lesões. Os equinos desenvolvem lesões no nariz, ventre, extremidades inferiores, nos locais em que as fivelas da sela de equitação fazem contato com o corpo, no períneo e na face caudal dos membros pélvicos. Em cães e gatos, as lesões da dermatite de contato por irritação se desenvolvem sobre a pele glabra do abdome, axilas, flancos, espaços interdigitais, área perianal, cauda ventral, tórax ventral, pernas, pálpebras e pés. Macroscopicamente, desenvolvem-se pontos eritematosos, pápulas e, raramente, vesículas, mas o traumatismo autoinfligido pode produzir úlceras e crostas. Microscopicamente, as lesões consistem em dermatite espongiótica, vesiculopústulas neutrofílicas e inflamação neutrofílica perivascular dérmica superficial. As lesões crônicas consistem em hiperplasia epidérmica, hiperceratose, às vezes paraceratose confluente e inflamação perivascular tecidual. As lesões podem ser mascaradas por traumatismo autoinfligido, tornando o diagnóstico histológico mais difícil. Substâncias corrosivas (ácidos fortes e bases) podem causar necrose epidérmica.

Reações Locais à Injeção

Injeções de vacinas ou de fármacos no subcutâneo podem resultar em nódulos

granulomatosos. Os materiais injetados, como adjuvantes e outros componentes da vacina, são altamente antigênicos e podem estimular uma resposta imunológica local e persistente, que resulta na formação de um nódulo subcutâneo palpável. As descrições histológicas das reações agudas ou subagudas a materiais injetados similarmente não foram descritas na literatura. As alterações histológicas representadas por nódulos palpáveis no local de vacinação prévia consistem em área localizada de necrose da derme profunda ou subcutânea, contendo material amorfo, que se acredita ser adjuvante ou componente da vacina. A zona central de material amorfo e necrótico está delimitada por macrófagos e células gigantes multinucleadas, com a zona periférica de linfócitos e número variável de plasmócitos e eosinófilos (granuloma de corpo estranho). Os macrófagos normalmente contêm material estranho granular anfofílico. O desenvolvimento folicular linfoide nas margens dessas lesões pode ser extenso. Embora muitas lesões vacinais localizadas cicatrizem sem maiores consequências, nos gatos há uma relação causal entre inflamação pós-vacinal e o desenvolvimento de fibrossarcomas, mixossarcomas, osteossarcomas, rabdomiossarcomas, histiocitomas fibrosos malignos, condrossarcomas e sarcomas histiocíticos. Acredita-se que a carga antigênica e o grau de inflamação persistente e eventual proliferação fibroblástica causados pela administração subcutânea da vacinas sejam importantes fatores de predisposição para o desenvolvimento de tumores em gatos. Especula-se que, durante o reparo tecidual, os fibroblastos ou os miofibroblastos sejam estimulados por substâncias imunológicas no local da reação vacinal. Isso, combinado com outros fatores como alterações oncogênicas ou carcinogênicas não identificadas, provoca transformação maligna das células. O desenvolvimento de tumores pode levar meses a anos, com eventual transformação neoplásica das células mesenquimais.

Nas raças caninas de pequeno porte de pelagem macia, especialmente os poodles, a vacinação antirrábica com vírus inativado pode resultar em paniculite linfoplasmocítica localizada, vasculite branda e isquemia localizada, o que causa atrofia folicular grave na derme adjacente (Fig. 17-39), que se apresenta clinicamente como uma área de alopecia focal e hiperpigmentação. A imunofluorescência identifica o antígeno rábico nos vasos e no epitélio dos folículos pilosos. Sugere-se, como patogenia, uma vasculite imunomediada de baixo grau, com consequente hipóxia e anóxia tecidual, que causa as alterações atróficas nos anexos. As lesões vasculares caracterizam-se por hialinização da parede dos vasos, perda de células endoteliais, detritos cariorréticos intramurais e infiltrado linfocítico perivascular. Raramente, um pequeno número de linfócitos é encontrado no interior das paredes dos vasos afetados.

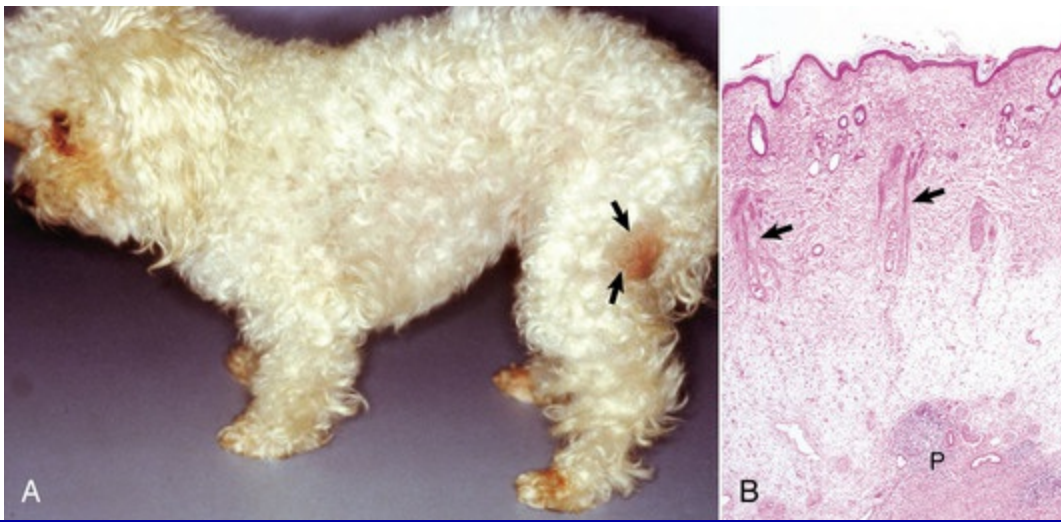



Fig. 17-39 Alopecia associada à vacina antirrábica, pele recoberta por pelo, cão.

A, Este tipo de alopecia *(setas)* geralmente se desenvolve 3 a 6 meses após a vacinação. **B,** Observe a paniculite *(P)* com linfócitos, plasmócitos e histiócitos que resultaram da injeção subcutânea de vacina de vírus inativado. Há folículos pilosos pequenos e atróficos *(setas)* na derme. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. Lynn Schmeitzel, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Nos equinos, descreve-se a ocorrência de granulomas eosinofílicos com centro necrótico no local de injeção, um a três dias após a inoculação de diversas substâncias, utilizando agulhas revestidas de silicone. Suspeita-se que as reações sejam uma forma de hipersensibilidade tardia.

Picadas de Cobra e Aranha (Acidentes Peçonhentos)

As famílias Elapidae (cobra-coral) e Viperidae (cascavel, boca-de-algodão e cabeça-de-cobre) congregam a maioria das cobras venenosas nos Estados Unidos. Os gêneros *Latrodectus* (p. ex., viúva-negra) e *Loxosceles* (p. ex., aranha marrom) são as aranhas venenosas mais comuns causadoras de agressão cutânea. Os efeitos dependem da composição do veneno, resposta individual da vítima, localização anatômica da picada e características específicas da cobra ou aranha envolvida, que podem ser influenciadas pela estação do ano, localização geográfica, tempo desde a última mordida ou picada inflingida, profundidade da agressão e assim por diante. Diferentes espécies de animais respondem de maneira diferente ao mesmo veneno.

As picadas de aranhas ocorrem com maior frequência na face e nos membros. A aranha-marrom *(Loxosceles reclusa)* é a mais conhecida por induzir necrose dérmica, embora haja muitas outras espécies.

No Brasil, é comum este tipo de acidente aracnídeo, principalmente nas regiões Sudeste e Sul do País.

Leituras Sugeridas:

Machado, L.H.A. et al. Necrotic skin lesion in a dog attributed to Loxosceles (brown spider) bite: a case report. J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis, Botucatu, v. 15, n. 3, 2009.

Haddad Júnior V, Cardoso JLC. Dermatoses provocadas por animais venenosos. An Bras Dermatol. 1999;74(5):441-7. 11.

Bicudo PL. Envenenamento em animais domésticos causados por serpentes, artrópodes e sapos. In: Cardoso JLC, França FOS, Wen FH, Sant'anna Málaque CM, Haddad V. Animais peçonhentos no Brasil: biologia, clínica e terapêutica dos acidentes. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 437-49.

O veneno da aranha-marrom contém hialuronidase e esfingomielase-D, que degradam o tecido. Uma bolha com halo pálido em volta e eritema mais periférico caracteriza as reações iniciais documentadas em seres humanos e em alguns animais experimentais. A necrose e a formação de escaras ocorrem em cinco a sete dias. A ulceração pode ser extensa. Histologicamente, ocorre hemorragia e edema, vasculite neutrofílica e necrose das paredes das artérias. A epiderme e a derme sofrem infarto, que pode estender-se para o subcutâneo e para os músculos subjacentes. Paniculite pode estar presente. Eventualmente, há cicatrização dérmica e substituição do tecido subcutâneo e da musculatura por tecido conjuntivo hipocelular. A picada da aranha-marrom em seres humanos também pode causar hemólise maciça. O diagnóstico diferencial inclui outras picadas venenosas, vasculite, crostas decorrentes de injeção iatrogênica de substâncias irritantes, queimaduras térmicas, fasciíte necrosante ou outra infecção cutânea, embolização séptica ou trauma. Algumas supostas picadas de aranha (e, possivelmente, ferroadas de vespas e de abelhas) no cão desenvolvem-se na forma de áreas agudamente inchadas, dolorosas e agudas no dorso ou na lateral do nariz que, histologicamente, consistem em foliculite eosinofílica e furunculose (consulte a discussão sobre foliculite eosinofílica nasal e furunculose em cães na seção Distúrbios de Pele Variados), levando à teoria de que essas lesões provavelmente são causadas por reações de hipersensibilidade ao veneno injetado.

Picadas de cobras são comuns em cães, equinos e, em menor grau, em gatos, e ocorrem com maior frequência na cabeça e nos membros. O veneno de cobra contém várias enzimas, proteínas, peptídeos e cininas. Dos cinco gêneros de cobras venenosas nos Estados Unidos, o veneno crotálico (cascavel, cabeça-de-cobre, boca-de-algodão e outras) contém a concentração mais alta de enzimas proteolíticas. O acidente ofídico produz dor, edema e eritema que, quando são graves, são seguidos por necrose e perda tecidual e, às vezes, pela morte do animal. Ocorrem efeitos sistêmicos variáveis, incluindo paralisia, distúrbios de coagulação, choque, permeabilidade capilar aumentada, danos miocárdicos, rabdomiólise e insuficiência renal.

Ergotismo

A intoxicação por ergot é decorrente da ingestão de alcaloides tóxicos produzidos pelo fungo *Claviceps purpurea*. Esse fungo infecta as pontas das sementes de capins e grãos. Os alcaloides, particularmente a ergotamina, causam estimulação direta dos nervos adrenérgicos que suprem a musculatura lisa arteriolar, resultando em marcante vasoconstricção arteriolar periférica e dano ao endotélio capilar. O espasmo arteriolar e a agressão ao endotélio capilar provocam trombose e necrose isquêmica (infarto) do tecido. Baixas temperaturas aumentam a gravidade das lesões. As espécies geralmente envenenadas são os bovinos alimentados com grãos contaminados ou bovinos que se alimentam em pastos infectados com os fungos produtores do alcaloide. As lesões se desenvolvem após cerca de uma semana de consumo e começam como hipertrofia e vermelhidão das extremidades, particularmente, os membros pélvicos. As lesões começam nas bandas coronárias e se estendem até as articulações metatarsofalangianas. O pé pode se tornar necrótico, com tecido viável e inviável separado por uma linha distinta (gangrena seca). Os membros torácicos e a ponta das orelhas, tetas e rabo podem ser afetados. Em casos graves, pode ocorrer morte.

Lesões semelhantes também são observadas na intoxicação por *Festuca arundinacea* em bovinos e equinos. A intoxicação por *Claviceps purpeurea* também está relacionada à hipertermia (síndrome distérmica) e a problemas reprodutivos em bovinos.

Leitura Sugerida:

Ilha, Marcia R. S.; Riet-Correa, Franklin e Barros, Claudio S. L.. Síndrome distérmica (hipertermia) em bovinos associada à intoxicação por *Claviceps purpurea*. Pesq. Vet. Bras. [online]. 2001, vol.21, n.2 [citado em 2012-01-26], pp. 81-86.

No sul do Brasil, a intoxicação pelo cogumelo *Ramaria flavo-brunnescens* causa sinais clínicos e lesões semelhantes ao ergotismo. Sugeriu-se que o princípio ativo fosse um ergoalcaloide, o que ainda não pode ser comprovado. A toxina do *Ramaria* é lábil, o que não se observa nos ergoalcaloides. Recentemente, foi demonstrado que a patogenia da intoxicação por *Ramaria flavo-brunnescens* ocorre pela redução da quantidade de aminoácidos sulfurados (cistina), principalmente nas estruturas de ceratinização dura, sendo esse um dos principais mecanismos patogenéticos.

Leituras Sugeridas:

Trost M.E., Kommers G.D., Barros C.S.L & Schild A.L. 2009. [Patogenesis of lesions associated with poisoning by Ramaria flavo-brunnescens in cattle.] Patogênese das lesões associadas à intoxicação por *Ramaria flavo-brunnescens* em bovinos. Pesquisa Veterinária Brasileira 29(7):533-544.

Barros R.R., Irigoyen L.F., Kommers G.D., Rech R.R., Fighera R.A. & Barros C.S.L. 2006.

[Poisoning by Ramaria flavo-brunnescens (Clavariaceae) in cattle.] Intoxicação por *Ramaria flavo-brunnescens (Clavariaceae)* em bovinos. Pesquisa Veterinária Brasileira 26(2):87-96.

Sallis E.S.V., Riet-Correa F., Raffi M.B. & Méndez M.C. 2000. Experi- mental intoxication by the mushroom Ramaria flavo-brunnescens in sheep. Vet. Human Toxicol. 42:321-324.

Festuca Alta

Lesões idênticas àquelas do ergotismo ocorrem após a ingestão de festuca alta, uma planta de pastagem, infectada pelo fungo *Neotyphodium coenophialum* (anteriormente, *Acremonium coenophialum*). As lesões se desenvolvem aproximadamente duas semanas após a ingestão da planta tóxica e consistem em necrose (gangrena seca) das extremidades distais. Os alcaloides do ergot, particularmente a ergovalina, são responsáveis pela toxicidade e atuam como vasoconstritores periféricos.

Selênio

A intoxicação pelo selênio deve-se à ingestão de plantas que acumularam altas concentrações de selênio tóxicas a animais ou à superdose de suplementos de selênio. Algumas plantas acumulam seletivamente selênio, independentemente do conteúdo de selênio no solo. Essas acumuladoras seletivas (acumuladoras obrigatórias; p. ex., *Astragalus, Stanleya*) precisam de selênio para crescer. Geralmente elas não são palatáveis e são comidas apenas quando não há outras plantas disponíveis. Muitas outras plantas (acumuladoras facultativas; p. ex., *Aster, Atriplex*) não precisam de selênio para crescer, mas acumularão concentrações tóxicas de selênio se crescerem em solo com altos níveis desse mineral. As plantas acumuladoras facultativas comumente são ingeridas pelo gado e são a causa mais frequente de intoxicação. Acredita-se que o mecanismo pelo qual o selênio exerce seus efeitos na pele e anexos cutâneos seja por meio da substituição competitiva do enxofre, o que modifica a estrutura da ceratina, molécula que contém enxofre. A substituição de enxofre por selênio em outras moléculas também pode contribuir para a toxicidade. A intoxicação aguda ou crônica por selênio ocorre na maioria dos animais domésticos, embora a suscetibilidade à intoxicação varie conforme a espécie, dose, dieta, taxa de consumo, forma química e outros fatores. Na intoxicação aguda, os sinais são associados a vários sistemas orgânicos. A intoxicação crônica por selênio desenvolve-se normalmente nos animais de produção (bovinos, ovinos e equinos) que consomem forragens seleníferas. Ocorre em todo o mundo, mas é mais frequente em Nebraska, Wyoming e Dakota, nos Estados Unidos e em parte do oeste do Canadá. Os animais com intoxicação crônica por selênio são emaciados, possuem pelagem de baixa qualidade e têm alopecia parcial. Os equinos perdem o pelo longo da crina e da

cauda, desenvolvem deformidades do casco e perdem os mesmos.

Intoxicação por Ervilhaca e Doenças Similares

A intoxicação por ervilhaca geralmente é observada como uma síndrome caracterizada por dermatite, conjuntivite, diarreia e inflamação granulomatosa em múltiplos órgãos. Ocorre em bovinos e, em menor extensão, em equinos, após o consumo de pastagens contendo ervilhaca. A ervilhaca peluda (*Vicia villosa*) é uma leguminosa utilizada como pasto, feno e silagem na maior parte dos Estados Unidos e em outros países.* Sabe-se que a intoxicação pelas sementes de ervilhaca resulta da presença de ácido prússico. A causa da inflamação granulomatosa nessa síndrome permanece desconhecida. A patogenia proposta é que a ingestão de ervilhaca ou de outra substância provoque formação de antígenos sob a forma de haptenos ou de antígenos completos que sensibilizam os linfócitos e evocam a resposta celular imunomediada após exposições repetidas.

As lesões iniciais em bovinos consistem em cobertura áspera com pápulas e crostas que afetam a pele do úbere, tetos posterior do úbere e do períneo e pescoço, seguidas pelo envolvimento do tronco, da face e dos membros. A pele torna-se menos flexível, alopécica e liquenificada. Prurido acentuado causa escorações de trauma autoinduzido. A derme apresenta infiltrado perivascular a difuso de monócitos, linfócitos, plasmócitos, células gigantes multinucleadas e eosinófilos. Há hiperceratose intensa e edema dérmico e epidérmico.

A síndrome clínica começa duas ou mais semanas após o consumo e consiste em dermatite pruriginosa, diarreia (possivelmente hemorrágica) e emagrecimento. A morbidade é baixa e a mortalidade é alta. Os bovinos holandês e Angus com três anos ou mais de idade são os mais frequentemente afetados. A morte ocorre nos bovinos aproximadamente 10 a 20 dias após o começo da doença. Na necropsia, observam-se infiltrados nodulares amarelados de leucócitos mononucleares que rompem a arquitetura de diversos órgãos, mas são mais graves no miocárdio, rins, linfonodos, tiroide e glândulas adrenais. Nos bovinos, outras espécies de *Vicia* e compostos adicionais são capazes de induzir doença indistinguível da intoxicação por ervilhaca. Esses compostos incluem aditivos alimentares, como o diureidoisobutano e a polpa cítrica.

No Brasil, as intoxicações por ervilhaca (*V. villosa* e, em menor grau, *V. sativa*) ocorrem no Rio Grande do Sul. Além das lesões em diversos órgãos, há relatos de encefalite granulomatosa. Intoxicação por polpa cítrica também é comum no sul do País, principalmente em Santa Catarina.

Leituras Sugeridas:

Systemic granulomatous disease in Brazilian cattle grazing pasture containing vetch (*Vicia* spp). Fighera RA, Barros CS. Vet Hum Toxicol. 2004 Apr;46(2):62-6.

Gava A. & Barros C.S.L. 2001. Intoxicação por polpa cítrica, p. 212-215. In: Riet-Correa F., Schild A.L., Méndez M.C. & Lemos R.A.A. (ed.) Doenças de Ruminantes e Equinos. Vol. 2. 2ª ed. Varella, São Paulo. 573 p.

Barros, Claudio S. L. et al. Doença granulomatosa sistêmica em bovinos no Rio Grande do Sul associada ao pastoreio de ervilhaca (*Vicia* spp). Pesq. Vet. Bras. [online]. 2001, vol.21, n.4 [citado em 2012-01-26], pp. 162-171.

Sonne, Luciana et al. Granulomatous myelitis associated with hemorrhagic syndrome due to consumption of Vicia villosa by cattle. Cienc. Rural [online]. 2010, vol.40, n.8 [citado em 2012-01-26], pp. 1848-1851.

A intoxicação por ervilhaca peluda nos equinos se assemelha à dos bovinos, exceto pelo infrequente achado de eosinófilos no infiltrado e pela falta de envolvimento cardíaco. Condições bastante similares às de intoxicação por ervilhaca foram relatadas em equinos sem nenhuma exposição à ervilhaca. Esses casos foram denominados variavelmente como *doença granulomatosa idiopática que envolve a pele, doença granulomatosa sistêmica, doença granulomatosa generalizada* ou *sarcoidose equina.* O envolvimento de órgãos é variável. As lesões de pele são constituídas por descamação, crostas e alopecia na face ou nos membros, que evoluem para dermatite esfoliativa generalizada. Histologicamente, a pele tem nódulos dérmicos de inflamação granulomatosa multifocal, algumas vezes perivascular a profunda. Essas condições idiopáticas nos equinos são indistiguíveis e devem ser consideradas "doenças similares à intoxicação por ervilhaca" até que mais informações tornem-se disponíveis.

O diagnóstico de intoxicação por ervilhaca ou doença similar é um diagnóstico de exclusão. É realizado após a revisão do histórico do rebanho, o caráter e a distribuição das lesões. A combinação de lesões pode ser bastante distinguível.

Agressão Física

Dermatite Acral por Lambedura

A dermatite acral por lambedura (neurodermatite) é uma dermatite psicogênica relativamente comum normalmente desenvolvida sobre uma extremidade (acral = extremidade ou ápice) nos cães e é causada por lambedura ou mastigação persistente. A causa não é conhecida, mas uma leve polineuropatia sensorial que estimula a sensação de prurido ou dor pode estar associada ao desenvolvimento da lesão. O tédio também pode exercer algum papel. A lambedura e a mastigação constantes da pele são formas de traumatismo repetido que provocam alterações macroscópicas e histológicas. Normalmente, uma única lesão se desenvolve na área

do carpo, metacarpo, metatarso, tíbia ou rádio. Macroscopicamente, as lesões são circunscritas, sem pelos e, às vezes, ulceradas (Fig. 17-40). Microscopicamente, há hiperceratose compacta e acantose da epiderme e do epitélio folicular. Ocasionalmente, observam-se úlceras, resultado da irritação crônica pela lambedura. A derme está espessada pela fibrose. Os capilares e algumas fibras de colágeno estão orientados paralelamente aos folículos pilosos, denominados *traços verticais*. As glândulas sebáceas e os folículos pilosos estão hipertróficos e há dermatite plasmocítica perivascular e perianexa. Algumas lesões são complicadas por foliculite bacteriana secundária e furunculose.

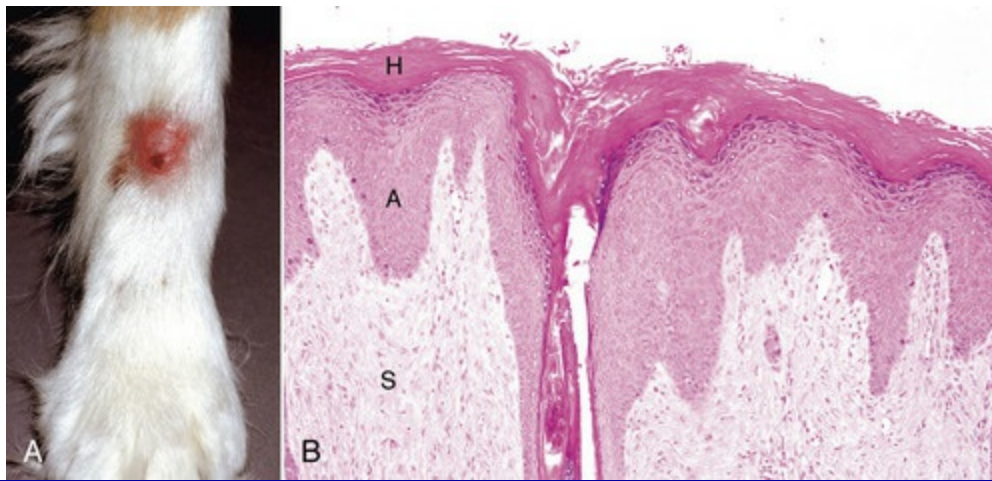



Fig. 17-40 Dermatite acral por lambedura, pele, perna, cão.

A, A lambedura crônica resultou na área de alopecia e pequenas úlceras escuras na área alopécica. A alopecia pode ser causada pela remoção mecânica ou quebra do pelo na área lambida e, em casos com foliculite secundária, a alopecia também pode ser causada por inflamação folicular (foliculite) e, às vezes, por ruptura folicular (furunculose). A ulceração também pode ser causada por traumatismo mecânico à superfície da pele. **B,** Epiderme engrossada por hiperceratose compacta *(H)* e acantose *(A)* e derme espessada por tecido de granulação e fibrose (cicatrização *[S])*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Dermatite Piotraumática (Dermatite Úmida Aguda, Hot Spot)

A dermatite piotraumática, especialmente comum nos cães, é secundária à irritação e é principalmente consequência do traumatismo autoinfligido por mordeduras ou coceiras devido à dor ou ao prurido decorrente de alergias, parasitas, pelos emaranhados ou substâncias irritantes. Cães com pelos longos e subpelos densos são predispostos, e as lesões se desenvolvem geralmente em tempo úmido. A dermatite por picada de pulga é uma causa comum predisponente, e as lesões podem coalescer e envolver grandes porções da pele dorsal lombar e dos membros pélvicos. A reação de hipersensibilidade tipo I a picadas de pulgas produz prurido grave e autotraumatismo. A pele úmida e escoriada é condutiva para a colonização

bacteriana. Macroscopicamente, as lesões são desprovidas de pelos, vermelhas, exsudam fluido e apresentam bordas circunscritas. Microscopicamente, os cães afetados manifestam tanto dermatite erosiva superficial como dermatite exsudativa ulcerativa ou foliculite supurativa profunda (foliculite piotraumática, piodermite profunda). Considera-se que as lesões de foliculite piotraumática representem uma piodermite profunda e se desenvolvam geralmente nas bochechas e no pescoço dos cães jovens das raças Golden retriever, São Bernardo, Labrador retriever e Terra Nova. A biópsia é necessária para diferenciar a dermatite piotraumática mais superficial da foliculite supurativa mais profunda.

Síndrome da Dermatite Ulcerativa Felina

A síndrome da dermatite ulcerativa felina é um distúrbio incomum, que pode ter mais de uma causa subjacente. Acredita-se que injeções prévias e hipersensibilidade possam iniciar essa síndrome em alguns gatos, mas não em todos. A patogenia não é conhecida, mas o autotraumatismo parece contribuir significativamente para as lesões, além de perpetuá-las. As lesões se desenvolvem geralmente na pele dorsal do pescoço ou nas regiões interescapulares e consistem, macroscopicamente, em úlcera não cicatrizante com exsudato serocelular que pode emaranhar o pelo adjacente. Microscopicamente, as lesões consistem em úlcera coberta por crosta fibrinonecrótica. A derme subjacente à úlcera contém componentes de epiderme necrótica e anexos misturados a neutrófilos degenerados. Em casos graves, observa-se a eliminação dos anexos pela fibrose. A inflamação na derme mais profunda e adjacente é variável, mas frequentemente limitada, e consiste em alguns neutrófilos, eosinófilos e células mononucleares mistas. As lesões crônicas consistem em acantose de epiderme limitante, com uma faixa linear de fibrose abaixo e paralela à epiderme intacta adjacente. Nos casos atribuídos à vacinação prévia, está presente uma paniculite linfoplasmocítica a histiocítica.

Calos

O calo é uma área de pele espessada, irregular e elevada que se desenvolve devido à fricção, normalmente em pontos de pressão sobre proeminências ósseas ou sobre o esterno (Tabela 17-3). As calosidades podem desenvolver-se em todos os animais domésticos, mas são particularmente comuns nos cães de raças gigantes e nos suínos mantidos sobre concreto ou outro piso duro sem revestimento adequado. Pode-se desenvolver, secundariamente, foliculite, furunculose e ulceração. Microscopicamente, a epiderme e o epitélio folicular estão espessados pela hiperceratose e acantose. Ocorre também hiperplasia epidérmica regular (rede de pregas e interdigitações da papila dérmica). Os comedões estão presentes em

algumas lesões. As aberturas foliculares podem estar aumentadas por excesso de ceratina. Os folículos dilatados podem romper-se (furunculose), liberando bactérias, proteínas de ceratina e sebo, resultando em piodermite secundária e resposta inflamatória a corpo estranho (piodermite calosa).

Intertrigo (Dermatite da Dobra de Pele)

Intertrigo é uma dermatite superficial que ocorre em superfícies aposicionadas da pele. Também ocorre em bovinos com úberes muito pedunculados e se desenvolve entre o úbere e o membro pélvico. Intertrigo também ocorre em cães na pele das dobras faciais (raças braquicefálicas), dobras labiais (raças com lábios grandes como o São Bernardo), dobra corpórea (raça Shar-pei), dobra vulvar (fêmeas caninas obesas com vulva pequena) e dobra de cauda (cães com cauda em saca-rolhas, como o Buldogue inglês) (Fig. 17-41). A causa e a patogenia envolvem a presença de superfícies de pele intimamente sobrepostas, traumatismo friccional entre elas, acúmulo de umidade (de lágrimas, saliva, secreções glandulares cutâneas ou urina) e infecção bacteriana. A umidade e o traumatismo friccional predispõem o crescimento bacteriano e a infecção subsequente. As primeiras lesões macroscópicas do intertrigo caracteristicamente consistem, inicialmente, em eritema e edema. Posteriormente, podem desenvolver-se pústulas, úlceras e crostas. As lesões tardias podem ser graves nas vacas, com perda ocasional da pele e do tecido subcutâneo. Microscopicamente, nos estágios iniciais, há congestão e edema com inflamação perivascular inicial que evolui para uma faixa de inflamação mais difusa na derme superficial, paralela à epiderme, mas frequentemente ocupando a junção dermoepidérmica. As células inflamatórias incluem plasmócitos, poucos linfócitos, neutrófilos e macrófagos. Nos casos mais graves, pode haver exocitose de neutrófilos para a epiderme, pústulas epidérmicas, crostas, úlceras e, nas vacas, necrose que leva à perda dos tecidos. Se a causa for corrigida, as lesões iniciais e as levemente crônicas cicatrizam sem deixar marcas (maior parte dos casos). Entretanto, quando há ulceração ou necrose e perda tecidual (minoria dos casos), as lesões cicatrizam com a formação de tecido de granulação, contração da ferida e cicatriz.

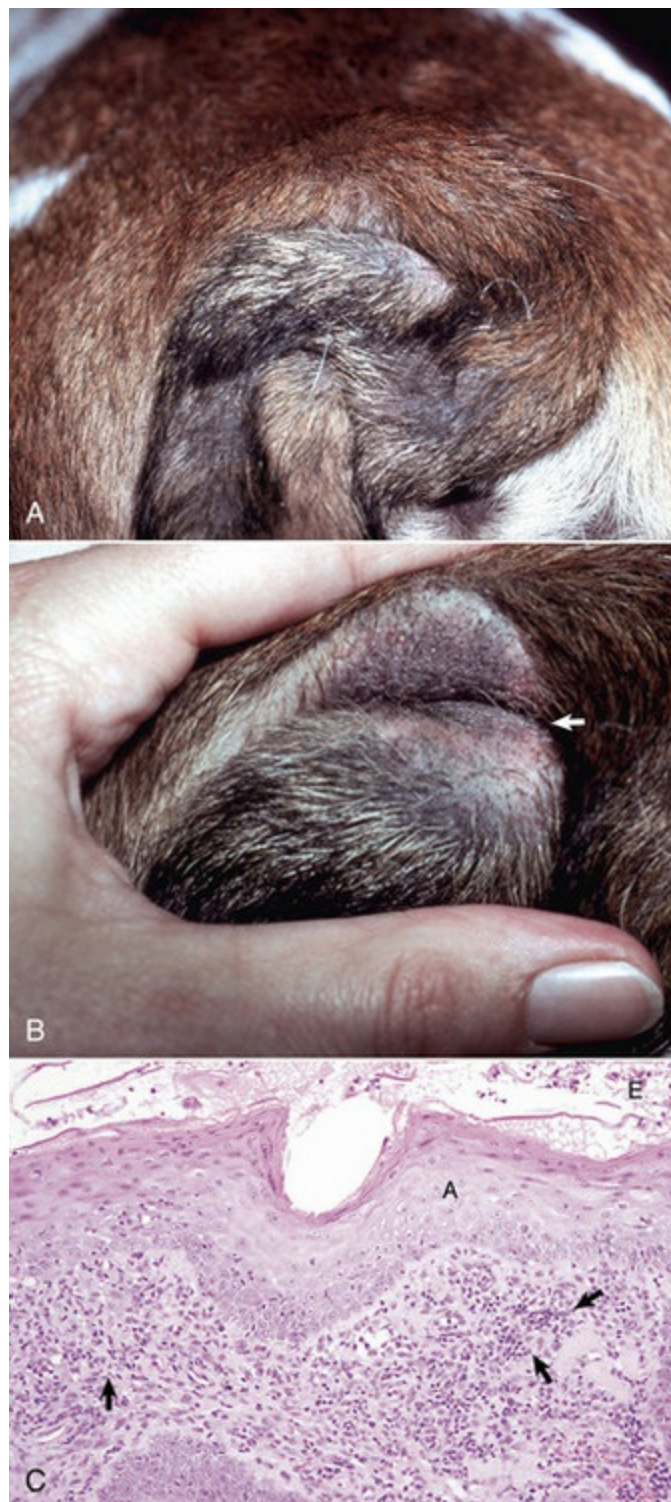



Fig. 17-41 Inflamação por intertrigo (cauda em saca-rolhas), pele, cauda, cão.

A, "Cauda em saca-rolhas", Buldogue inglês. As dobras excessivas de pele ao redor da cauda produzem fricção e acúmulo de umidade, predispondo ao crescimento bacteriano. **B,** Piodermite por intertrigo, Buldogue inglês. A dobra da pele *(seta)* do cão descrito em **A** foi aberta para expor o eritema, a hiperpigmentação e a liquenificação. **C,** Dermatite por intertrigo. A epiderme apresenta-se acantótica *(A)* e parcialmente recoberta por fluidos e exsudato celular *(E)* e há inflamação composta de inúmeros plasmócitos e poucos linfócitos e neutrófilos na derme *(setas)*. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. Alexander Werner, Valley Veterinary Specialty Service. **C** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Extremos de Temperatura

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Distúrbios microbianos e parasitários

As infecções cutâneas se desenvolvem quando há ruptura dos mecanismos de defesa da pele (consulte a seção Mecanismos de Defesa do Corpo a Agressões). Fatores predisponentes para a infecção de pele envolvem o comprometimento da integridade da barreira epidérmica decorrente de fricção, trauma, umidade excessiva, sujeira, pelos emaranhados, irritantes químicos, congelamento ou queimaduras, radiação e infestação parasitária. A função imune suprimida resultante da nutrição inadequada, a terapia com glicocorticoides e outras anormalidades imunológicas adquiridas ou herdadas também podem contribuir para a suscetibilidade aumentada a infecções microbianas e parasitárias. Os agentes infecciosos entram no corpo por meio de portas de entrada específicas (consulte a seção Portas de Entrada na Pele), que incluem penetração da superfície epidérmica, entrada através dos folículos pilosos, através dos ductos das glândulas, de migração pelos nervos ou, algumas vezes, pela via hematogênica.

Infecções Virais

Varíolas

Os poxvírus são vírus DNA, epiteliotrópicos, que infectam a maioria dos animais domésticos, de laboratório e aves (Tabela 17-7). Os cães e gatos raramente são infectados com poxvírus. No entanto, já foi relatada infecção em cães na Europa por ectima contagioso (parapoxvírus). Nos gatos, foi descrita a infecção cutânea causada por ortopoxvírus (poxvírus bovino). Existem raros relatos de infecção por poxvírus na pele de gatos na América do Norte mas, com exceção de um caso, o poxvírus ou vírus envolvidos não foram caracterizados. No único caso em que o vírus foi identificado, a reação em cadeia da polimerase (PCR) e o sequenciamento de genes identificaram raccoonpox, um ortopoxvírus, nas lesões da pele. Há diferenças importantes entre os vários poxvírus e as espécies que eles infectam, sendo alguns deles específicos da espécie e outros zoonóticos. Muitos poxvírus de animais, como o parapoxvírus do ectima contagioso, podem causar lesões de pele em seres humanos. Os poxvírus induzem lesões por uma variedade de mecanismos. As lesões se desenvolvem após a invasão do epitélio pelo poxvírus, com necrose isquêmica causada por dano vascular e por estimulação do DNA celular do hospedeiro, resultando na hiperplasia

epidérmica. A hiperplasia pode ser explicada por um gene, presente em diversos poxvírus, inclusive no molusco contagioso, cujo produto tem homologia significativa com o fator de crescimento epidérmico. O poxvírus também codifica muitas funções que podem agir contra as defesas do hospedeiro. Isto inclui genes relacionados àqueles que codificam as serpinas (uma superfamília de proteínas relacionadas, importantes na regulação das enzimas serinoproteases que medeiam as vias das cininas, do complemento, fibrinolítica e da coagulação) e genes que codificam atividades anti-interferon. A gravidade da infecção por poxvírus varia, dependendo se é localizada ou sistêmica e se há infecções secundárias.

Tabela 17-7 Infecções Virais da Pele

Vírus	Doenças	Espécie Afetada	Distribuição
Parapoxvírus	Dermatite pustular contagiosa	Ovinos, caprinos, bovinos; raramente em cães	Cutânea
	Estomatite papular	Bovinos	
	Pseudovaríola bovina	Vacas leiteiras; zoonótica	
Ortopoxvírus	Varíola bovina	Muitas espécies, incluindo gatos na Europa	Cutânea
Moluscipoxvírus	Molusco contagioso	Equinos, raramente em cães	Cutânea
Capripoxvírus	Varíola ovina	Muitas são espécie-específicas	Sistêmica
	Varíola caprina		
	Dermatite nodular contagiosa	Bovinos	
Suipoxvírus	Varíola suína	Suínos	Cutânea
Poxvírus não classificados	Dermatose ulcerativa de ovinos	Ovinos	Cutânea
Herpesvírus bovino 2 (dermatotrópico)	Mamilite ulcerativa bovina (mamilite herpética bovina)	Bovinos	Cutânea
	Pseudodermatite nodular		
Herpesvírus bovino 4 (dermatotrópico)	Dermatite herpesviral pustular mamária bovina	Bovinos	Cutânea
Herpesvírus felino 1	Dermatite facial felina e estomatite	Gatos	Cutânea, oral, ocular, respiratória superior
Herpesvírus ovino 2* (nos Estados Unidos)	Febre catarral maligna	Bovinos	Cutânea, oral, sistêmica
Papilomavírus	Papiloma, verruga	Todas as espécies	Cutânea, oral, mucocutânea
Papilomavírus	Placas virais epidérmicas	Cães, gatos	Cutânea
Papilomavírus	Carcinoma bowenoide	Gato, menos em cães	Cutânea
	Carcinoma multicêntrico *in situ*		
Papilomavírus	Fibropapiloma	Bovinos	Cutânea, genital
Papilomavírus	Sarcoide (fibropapiloma)	Equinos, gatos	Cutânea
Picornavírus	Febre aftosa	Ruminantes, suínos	Oral, cutânea
Picornavírus	Doença vesicular suína	Suínos	Oral, cutânea
Rabdovírus	Estomatite vesicular	Equinos, bovinos, suínos	Oral, cutânea
Calicivírus	Exantema vesicular	Suínos	Oral, cutânea
Calicivírus	Calcivirose felina	Felinos	Oral, cutânea, sistêmica
Parvovírus	Parvovírus suíno	Leitões	Oral, cutânea
Retrovírus	Vírus da leucemia felina	Felinos	Infecções secundárias na pele; chifres cutâneos com o vírus de leucemia felina
	Vírus da imunodeficiência felina		

*Evidência indireta do envolvimento viral.

A sequência das lesões cutâneas é constituída por mácula, pápula, vesícula (varia com a gravidade), pústula umbilicada, crosta e cicatriz (Fig. 17-31). Histologicamente, as lesões por poxvírus iniciam com hipertrofia citoplasmática e

vacuolização da epiderme, normalmente afetando primeiro as células do estrato espinhoso mais externo. A ruptura dos ceratinócitos danificados produz vesículas multiloculadas e, por esta razão, é denominada degeneração reticular.

As lesões dérmicas iniciais incluem edema, dilatação vascular, infiltrado celular mononuclear perivascular e um infiltrado variável de neutrófilos. Os neutrófilos migram para a epiderme e se agregam em vesículas para formar microabscessos. Grandes pústulas intraepidérmicas podem se formar e, algumas vezes, se estender para a derme superficial. Geralmente, há hiperplasia epitelial marcante e pode haver hiperplasia pseudocarcinomatosa do epitélio adjacente. Isso contribui para a borda elevada da pústula umbilicada. Ao se romper e secar, a pústula produz uma crosta inflamatória, frequentemente colonizada em sua superfície por bactérias. As lesões de poxvírus geralmente contêm corpúsculos de inclusão eosinofílicos intracitoplasmáticos característicos. Esses corpúsculos de inclusão são únicos ou múltiplos e de tamanho e duração variáveis. As inclusões são principalmente compressões de proteínas. O poxvírus ovino e o poxvírus caprino são as varíolas mais patogênicas, e a infecção causa mortalidade significativa, especialmente em animais jovens, em consequência da doença sistêmica. O poxvírus ovino e o poxvírus caprino não ocorrem nos Estados Unidos ou no Canadá.

Molusco Contagioso

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Poxvírus Bovino

As infecções por poxvírus bovino (*cowpoxvirus* e *Vaccinia*) raramente ocorrem nos bovinos do Reino Unido ou de outras partes da Europa.

No Brasil, há relatos de casos de infecção por Vaccinia em bovinos e humanos, sendo relacionada principalmente à criação de bovinos de leite.

Há grandes evidências de que pequenos roedores (*i. e.*, camundongos, esquilos, ratos silvestres) atuam como reservatórios para a infecção. Bovinos, felinos e, raramente, outros mamíferos tornam-se infectados por contato com esses roedores selvagens. As infecções cutâneas nos bovinos geralmente se desenvolvem nos tetos e no úbere das vacas e no nariz dos bezerros lactentes. As lesões seguem uma sequência típica das infecções cutâneas causadas por poxvírus. Nos gatos, a infecção por poxvírus é incomum e ocorre geralmente nos gatos que vivem fora de casa em áreas

rurais, presumivelmente porque esses gatos caçam e têm contato com roedores que abrigam o poxvírus. As lesões cutâneas primárias se desenvolvem caracteristicamente na face, no pescoço ou nos membros torácicos, e consistem em mácula, placa ulcerada ou encrustada. As lesões podem evoluir para úlceras profundas que cicatrizam com tecido de granulação ou, menos comumente, progridem para abscessos ou celulite. Raramente, a região oral ou junção mucocutânea são afetadas. Lesões cutâneas secundárias adicionais podem desenvolver-se após cerca de duas semanas da distribuição virêmica para outros locais cutâneos e, mais raramente, para o trato respiratório superior ou inferior. As lesões microscópicas são detalhadamente demarcadas, sendo frequentemente observadas úlceras profundas cobertas por exsudato fibrinonecrótico. Os corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos nos ceratinócitos ou nas células epiteliais das glândulas foliculares ou sebáceas ajudam a estabelecer o diagnóstico.

Estomatite Papular Bovina

O vírus da estomatite papular bovina está distribuído em todo o mundo e, embora afete mais comumente bovinos com mais de dois anos de idade, pode ocorrer em qualquer idade e em qualquer raça. As lesões ocorrem no focinho, narinas, lábios e boca, e as vacas com bezerros lactentes podem desenvolver lesões nas tetas e úbere. O aparecimento e desenvolvimento das lesões são semelhantes aos da pseudovaríola bovina, com resolução das lesões em dias ou semanas. A forma crônica tem sido descrita em casos que a dermatite necrótica exsudativa envolve o tronco e a boca e naqueles em que os animais morreram quatro a seis semanas após a infecção. A transmissão em humanos inclui lesões idênticas ao “nódulo de ordenhadores” causado pela infecção do vírus da *pseudovaríola bovina.* A aparência histológica das lesões é típica de outras infecções pelo vírus da varíola.

Doenças do Vírus da Varíola Caprina

Os capripoxvírus são as causas da varíola ovina e caprina. Esses vírus causam perdas econômicas significativas em países onde são endêmicos, e a distribuição geográfica desses vírus está se expandindo. A varíola caprina e a ovina estão presentes na África, Ásia, Oriente Médio e na maior parte do subcontinente indiano, onde, apesar das tentativas de vacinação, o capripoxvírus é responsável por ciclos de doenças epidêmicas seguidos por períodos de manutenção endêmica de baixa morbidade. A doença é exótica nas Américas, Austrália e Nova Zelândia. Apesar de medidas de erradicação terem eliminado a doença na Grã-Bretanha em meados do século XIX, só recentemente foram bem-sucedidas em países do Leste Europeu. As doenças que eles causam impõem restrições ao comércio internacional de animais e produtos

relacionados e podem impedir a importação de novas raças de ovinos ou caprinos em áreas endêmicas, pois a taxa de letalidade pode ser muito alta em raças não indígenas. Os capropoxvírus são altamente contagiosos e transmitidos pela via respiratória em momentos de contato íntimo ou mecanicamente por insetos vetores e fômites. O vírus é eliminado na saliva, lágrimas, leite, urina e fezes, bem como nas lesões de pele e crostas. A vacinação de animais suscetíveis para varíola caprina e ovina fornece imunidade vitalícia. Os vírus compartilham alta porcentagem de homologia nos níveis de nucleotídeos e aminoácidos, mas são distinguíveis filogeneticamente usando técnicas de PCR-RFLP. Esses vírus também são considerados agentes potenciais de agroterrorismo.

Varíola ovina

A varíola ovina é causada pelo vírus da varíola ovina (*sheeppox*)e é a mais grave das doenças de varíolas de animais domésticos. A varíola ovina causa grandes perdas econômicas pela alta mortalidade, diminuição do rendimento de carne, leite ou lã, inibições comerciais de requisitos de quarentena e pelos custos dos programas de prevenção de doenças.

A transmissão da infecção é pelo contato direto com os ovinos doentes ou contato indireto através do ambiente contaminado. O vírus da varíola ovina é resistente à dessecação e permanece viável por até dois meses em lã ou seis meses na crosta seca. Há diferenças na suscetibilidade de raças. Ovinos Merino de lã fina são particularmente sensíveis, enquanto raças nativas em áreas endêmicas, como ovinos Argelino, são relativamente resistentes. A varíola ovina ocorre em todas as idades, com alta morbidade e mortalidade tão alta quanto 50%, mas a doença é mais grave em cordeiros, com mortalidade chegando a 80% a 100%. Um alto nível de imunidade, como ocorre em áreas endêmicas do Quênia, está associado a baixa mortalidade, mesmo nos jovens.

A varíola ovina é uma doença sistêmica. A infecção geralmente ocorre pela via respiratória, mas pode ocorrer através de abrasões da pele O período de incubação varia de quatro a 21 dias, e é acompanhado por viremia associada aos leucócitos. O vírus se localiza em diversos órgãos, incluindo a pele, onde a concentração do vírus é maior 10 a 14 dias após a infecção. Os sinais clínicos iniciais são: febre, lacrimejamento, sialorreia, coriza e hiperestesia. Lesões de pele se desenvolvem em um a dois dias e têm predileção por áreas de baixa densidade de lã, normalmente envolvendo pálpebras, bochechas, narinas, vulva, úbere, escroto, prepúcio, superfície ventral da cauda e medial da coxa. Geralmente, há linfadenopatia superficial concomitante.

As lesões macroscópicas acompanham o padrão típico de infecções de varíolas.

As máculas eritematosas progridem para pápulas, que podem ser firmes. As lesões da varíola ovina têm um estágio vesicular prominente. O estágio pustular é caracterizado pela formação de uma crosta fina. Em animais gravemente afetados, as lesões se coalescem e formam áreas de edema, hemorragia, necrose e endurecimento, envolvendo todas as camadas da pele e subcutâneo (Fig. 17-42). Essas áreas correspondem ao desenvolvimento de vasculite, descrita mais adiante, nas lesões microscópicas (Fig. 17-42, *B)*. Animais altamente suscetíveis frequentemente desenvolvem pápulas hemorrágicas na mucosa no início da doença; lesões ulcerativas nos tratos gastrointestinal e respiratório podem se desenvolver mais tarde. Aproximadamente um terço dos animais desenvolvem lesões pulmonares múltiplas, que evoluem para focos de consolidação pulmonar. Os rins apresentam nódulos multifocais, circulares e carnudos por todo o córtex renal.

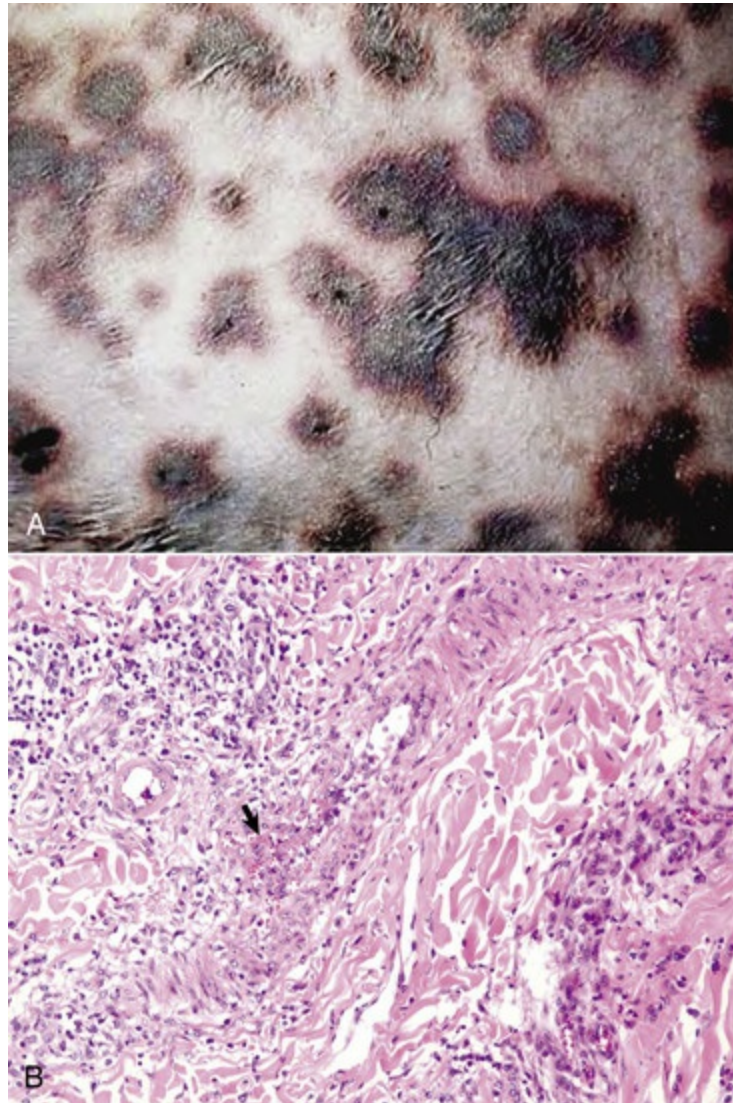



Fig. 17-42 Capripoxvírus, pele, cordeiro.

A, As lesões clínicas são constituídas por máculas multifocais e placas coalescentes que se apresentam endurecidas, hemorrágicas e necróticas que provavelmente resultam de vasculite. **B,** Observe a necrose da parede do vaso com deposição de fibrina, hemácias, neutrófilos e linfócitos que cercam a

derme (vasculite) *(seta)*. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Foreign animal diseases, edi 7, 2008, United States Animal Health Association. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics. Fotografia de slides fornecidos pela Division of Animal Medicine, Animal Technology Institute Taiwan. De AFIP WSC October 8, 2008, Conference 5, Case III.)*

O processo de cura das lesões da pele é lento, levando até seis semanas, podendo ficar uma cicatriz. Na forma mais moderada da doença, observada em áreas endêmicas, a gama de lesões de varíola não se desenvolve. Em vez disso, a proliferação epidérmica produz pápulas revestidas por uma crosta descamada, que sara com a descamação em poucos dias.

Tais lesões geralmente ocorrem na superfície ventral da cauda. As lesões microscópicas de varíolas ovinas são típicas de poxvírus, incluindo corpúsculos de inclusão intracitoplásmicos. As lesões afetam tanto o epitélio da superfície como os folículos pilosos. Há também lesões dérmicas acentuadas, refletindo a via sistêmica de envolvimento cutâneo e, possivelmente, implicando lesões imunomediadas, além dos danos causados diretamente pelo vírus. As lesões dermais iniciais correspondentes à mácula eritematosa macroscópica, são edema acentuado, hiperemia e exocitose neutrofílica. Durante o estágio papular, um grande número de células mononucleares se acumula na derme edemaciada. Essas células mononucleares também são chamadas de *células da varíola ovina* e são características da doença. Os núcleos das células da varíola ovina são vacuolizados e têm cromatina marginada. O citoplasma vacuolizado contém corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos típicos, geralmente múltiplos e eosinofílicos. As células da varíola são monócitos, macrófagos e fibroblastos infectados pelo vírus, mas não células endoteliais. Vasculite necrosante grave desenvolve-se em arteríolas e vênulas pós-capilares aproximadamente 10 dias após a infecção, correspondendo às lesões mais proeminentes no pico de infecção da pele, (Fig. 17-42, *B)*. Partículas virais não foram identificadas nas células endoteliais, e as vasculites podem ser o resultado da deposição de imunocomplexos. Ocorre necrose isquêmica da epiderme e derme sobrejacente. As lesões pulmonares são de alveolite proliferativa e bronquiolite, com áreas focais de necrose caseosa. Células alveolares do tipo 1 contêm corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos. Lesões histológicas adicionais, caracterizadas pelo acúmulo de células de varíola ovina, podem envolver coração, rins, fígado, glândula adrenal, tireoide e pâncreas.

O curso e o desfecho clínico da varíola ovina não dependem apenas da relação hospedeiro-vírus, mas também da natureza e da localização de infecções secundárias. O próprio vírus pode causar morte durante a fase febril e eruptiva da doença. Infecção bacteriana secundária e até mesmo septicemia e pneumonia, podem ser a

causa da morte, pois os animais são suscetíveis à picada de insetos enquanto as lesões de pele estão em fase de cicatrização.

Varíola Caprina

A varíola caprina, causada pelo vírus da varíola caprina (*goatpox*), ocorre na distribuição geográfica descrita anteriormente, e uma forma benigna de varíola caprina ocorre na Califórnia e na Suécia. Os sinais clínicos de varíola caprina variam nas diferentes áreas geográficas. A doença geralmente é mais suave do que a varíola ovina com baixa taxa de mortalidade (5%), embora erupção generalizada com taxas de mortalidade de aproximadamente 100% possa ocorrer. O curso de doença é semelhante ao da infecçõe por varíola ovina em ovinos. As lesões cutâneas têm predileção pelass mesmas áreas que a varíola ovina. Em lactentes, as lesões podem aparecer na mucosa oral ou narinas. Em animais com altos níveis de resistência, as lesões podem ser confinadas no úbere, tetos, face interna das coxas ou superfície ventral da cauda.

Ectima Contagioso

O ectima contagioso (dermatite pustular contagiosa, Orf,) é uma infecção localizada comum de ovinos e caprinos jovens, causada por um parapoxvírus (orfvírus) com distribuição em todo o mundo. Os seres humanos, bovinos, ungulados selvagens e os cães são menos comumente infectados. A morbidade normalmente é alta nos cordeiros e, embora a mortalidade geralmente seja baixa, ela pode chegar a 15%. As lesões iniciam-se na comissura labial por abrasões do capim da pastagem ou da forragem e se espalham para os lábios (Fig. 17-43), mucosa oral, pálpebras e pés. Os cordeiros podem transferir os vírus para as tetas das ovinos e as lesões podem disseminar-se para a pele do úbere. O ectima contagioso possui importância econômica devido à perda de peso nos cordeiros e à relutância em se alimentar causada pela dor associada às lesões orais e periorais. A patogenia da formação da lesão e as características macro e microscópicas são consistentes com as lesões típicas de poxvírus (ver discussão prévia e Fig. 17-31), exceto pela rapidez do estágio vesicular. O estágio de úlceras e crostas persiste e é clinicamente predominante. A epiderme é acentuadamente hiperplásica. Os corpúsculos de inclusão são detectáveis histologicamente somente no estágio vesicular.

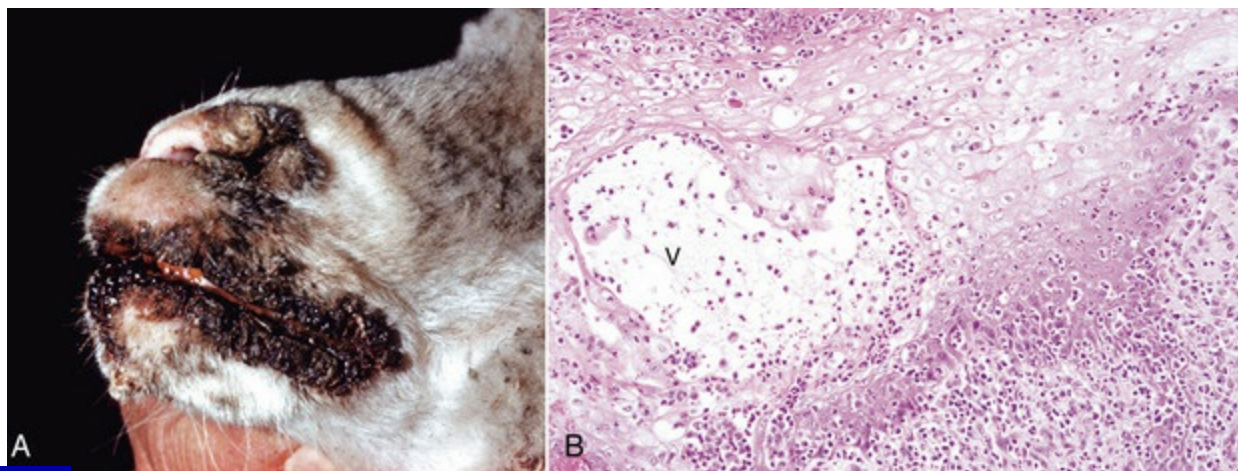



Fig. 17-43 Ectima contagioso, pele, cordeiro.

A, Observe as crostas ao redor do nariz e dos lábios. Essas lesões representam o estágio tardio da doença, são formadas após a ruptura das vesículas e das pústulas e são responsáveis pelo nome comum *boqueira*. **B,** Hiperplasia epidérmica (acantose), degeneração balonosa, vesícula *(V)* e acúmulo de neutrófilos na vesícula que, subsequentemente, dará origem à pústula. A hiperplasia epidérmica, movimento para cima da pústula, e a ruptura da vesícula ou da pústula contribuem para a formação de crosta como visto em **A.** Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Poxvírus Suíno

As lesões poxvirais em suínos são causadaa pelo *Suipoxvirus* (poxvírus suíno), que é hospedeiro-específico. Normalmente, o poxvírus suíno é transmitido por contato, embora a infecção transplacentária não tenha sido excluída. O piolho sugador *Haematopinus suis* frequentemente atua como vetor mecânico e auxilia a infecção ao causar traumatismo cutâneo. O vírus persiste nas crostas secas dos animais infectados. A patogenia da formação da lesão e a morfologia macroscópica e histopatológica das lesões são consistentes com a infecção típica de poxvírus. As lesões macroscópicas afetam, caracteristicamente, o abdome ventral e lateral, o tórax lateral e a face medial do membro torácico e dos membros pélvicos. Ocasionalmente, as lesões do dorso predominam. As lesões podem ser generalizadas e raramente envolvem a mucosa oral, faringe, esôfago, estômago, traqueia e brônquios. As pápulas eritematosas geralmente se transformam em pústulas umbilicadas sem um estágio vesicular significativo (Fig. 17-44). A crosta inflamatória eventualmente cai, sendo substituída por cicatriz branca. A doença ocorre no mundo todo e é endêmica nas áreas de produção intensiva de suínos. Ela afeta os leitões jovens em crescimento, é leve e tem mortalidade muito baixa.

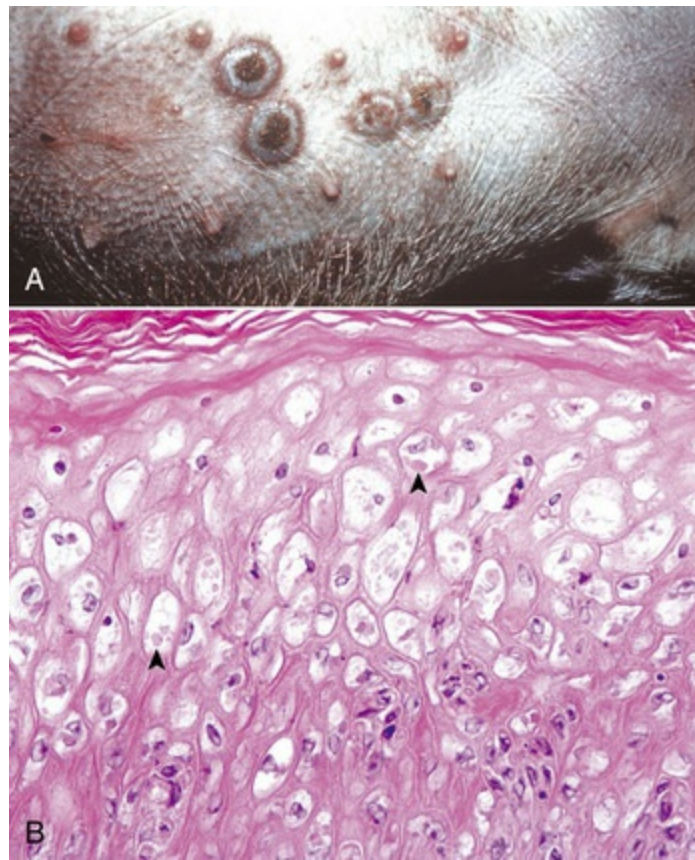



Fig. 17-44 Varíola suína, pele, leitão.

A, Observe as quatro pústulas umbilicadas na pele abdominal. **B,** Observe os ceratinócitos com degeneração balonosa e os corpúsculos de inclusão citoplasmáticos eosinofílicos *(pontas de seta)*. A degeneração balonosa se desenvolve antes da formação de vesículas. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostic. Fotografado dos slides fornecidos pelo Department of Veterinary Pathology, Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan. De AFIP WSC January 21, 1998, Conference 15, Caso IV.)*

Herpesviroses

Os herpesvírus são DNA-vírus que produzem lesões cutâneas apenas ocasionalmente (Tabela 17-7). As lesões cutâneas raramente foram relatadas em infecções herpesviróticas não dermatotrópicas, como a rinotraqueíte infecciosa bovina (herpesvírus bovino tipo 1), o exantema coital equino (herpesvírus equino tipo 3) e a infecção por FHV-1 (herpesvírus felino tipo 1) nos gatos. Duas infecções por herpesvírus dermatotrópicos com importância econômica são: herpesvírus bovino tipo 2 e tipo 4. As herpesviroses podem ser latentes, com a persistência do vírus inativo em tecidos nervosos, como o gânglio trigêmeo. Especula-se que mais de 80% dos gatos adultos que se recuperam da infecção por FHV-1 adquirida quando eram filhotes ou jovens tenham infecções latentes por herpesvírus tipo 1. Durante momentos de estresse, o vírus é reativado e podem ocorrer lesões. As herpesviroses infectam células epiteliais e replicam-se no núcleo, provocando lise do conteúdo nuclear. Conforme as partículas virais imaturas entram no citoplasma, há

degeneração das organelas citoplasmáticas, acúmulo de lípidios e precipitação de proteínas. A morte dos ceratinócitos leva à disseminação do vírus às células vizinhas, ocasionando necrose rápida de áreas focalmente extensas da epiderme. As lesões macroscópicas consistem em vesículas que se rompem para formar úlceras que são posteriormente cobertas por crostas. As lesões microscópicas das infecções por herpesvírus dependem do estágio clínico, mas as alterações iniciais incluem degeneração balonosa e reticular, que são sequelas de degeneração das células epidermais, e acantólise. Sincícios celulares podem ser observados. Inclusões intranucleares se desenvolvem mas, como a necrose se desenvolve rapidamente, podem não ser encontradas, exceto nas margens das úlceras. A aparência das inclusões virais varia de acordo com o herpesvírus específico. Alguns herpesvírus produzem inclusões hialinas anfofílicas grandes que preenchem o núcleo (p. ex., FHV-1), ao passo que outros (como o da mamilite herpética bovina – BHV-2) produzem inclusões características Cowdry tipo A, que também são intranucleares, porém menores e eosinofílicas.

Herpesvírus Bovino 2

O herpesvírus bovino tipo 2, um vírus dermatotrópico (vírus de Allerton), pode causar doença generalizada (*pseudo-lump skin disease*) ou, como observado nos Estados Unidos, infecção localizada do teto denominada mamilite ulcerativa bovina (mamilite herpética bovina). A mamilite é a inflamação do teto ou mamilo. A infecção localizada ocorre geralmente nas vacas leiteiras em lactação, mas pode se desenvolver nas vacas de corte, novilhas gestantes e bezerros lactentes. O traumatismo está envolvido na patogenia, pois a pele normal é resistente à penetração viral. A patogenia da formação da lesão já foi discutida anteriormente. A mamilite ulcerativa bovina tem importância econômica em virtude da diminuição na produção leiteira e da mastite bacteriana secundária. As lesões se desenvolvem nos tetos e na pele próxima ao úbere ou, ocasionalmente, no períneo. Os bezerros lactentes desenvolvem lesões no nariz.

Herpesvírus Bovino 4

O herpesvírus bovino tipo 4 (dermatite herpesviral pustular mamária bovina) produz uma doença similar, porém mais leve que a forma localizada do herpesvírus bovino tipo 2.

Dermatite e Estomatite Facial Ulcerativa Felina

O herpesvírus felino 1 (FHV-1) é uma causa incomum de dermatite facial, frequentemente persistente, ulcerativa, ou de estomatite nos gatos de várias idades e

sexos. Acredita-se que a corticoterapia ou o estresse (como superlotação) exerçam um papel no desenvolvimento da lesão. A maioria das lesões se desenvolve sob circunstâncias sugestivas de reativação da infecção por herpesvírus latente. A patogenia é característica daquela descrita para herpesvírus. As lesões macroscópicas são ulcerativas e crostosas (Tabela 17-3). Histologicamente, há necrose extensa da epiderme, epitélio folicular e, algumas vezes, das glândulas sebáceas, acompanhada por inflamação dérmica predominantemente mista, que frequentemente inclui numerosos eosinófilos. O epitélio folicular pode ser destruído e a ceratina livre na derme está associada a eosinófilos. Focos de desgranulação eosinofílica margeiam as fibras de colágeno e levam à degeneração do colágeno. Grandes inclusões intranucleares anfofílicas ou hialinas estão presentes no epitélio superficial e dos anexos. Os corpúsculos de inclusão frequentemente são observados, variáveis em número e, às vezes, presentes em pequenos bolsões de células epiteliais circundadas por detritos necróticos. As lesões são diferentes daquelas relatadas previamente nos felinos domésticos, nos quais elas persistem e estão limitadas à pele da face ou à mucosa oral e, frequentemente, apresentam inflamação eosinofílica significativa. A inflamação na dermatite por herpesvírus felino sobrepõe-se às reações de hipersensibilidade, incluindo aquelas da hipersensibilidade por picada de mosquitos e também aquelas das úlceras eosinofílicas, garantindo, assim, o exame cuidadoso das lesões cutâneas necrosantes eosinofílicas para corpúsculos de inclusão intranucleares.

Papilomavírus

Os papilomavírus são patógenos caracteristicamente espécie e local-específicos que infectam o epitélio escamoso e produzem massas proliferativas benignas e, menos comumente, tumores malignos. Como métodos mais precisos de identificação de papilomavírus têm sido desenvolvidos, incluindo a hibridização *in situ*, PCR e sequenciamento de DNA, um número crescente de papilomavírus foi identificado. Papilomavírus se replicam exclusivamente nos núcleos de ceratinócitos. Eles infectam o epitélio através de soluções de continuidade e penetram nas células da camada basal. Uma vez na célula, três resultados são possíveis: (1) o vírus pode permanecer dentro do núcleo da célula basal fora dos cromossomos, em um DNA circular epissomal, onde o vírus se replica em sincronia com a célula hospedeira, causando infecção latente sem alterações morfológicas nos ceratinócitos; (2) o vírus pode se converter de infecção latente para produtiva nas células basais com formação completa de virions infecciosos e com alterações morfologicamente características de citopatologia viral, incluindo hiperplasia epitelial, ceratinócitos com citoplasma claro e núcleos picnóticos com halo perinuclear (coilócitos), e, às vezes, com corpúsculos de inclusão intranucleares ou intracitoplasmáticas; ou (3) o vírus pode se tornar

integrado no genoma da célula hospedeira, resultando na transformação maligna e nas mudanças morfológicas de neoplasia. Transformação maligna ocorre porque os genes virais que permanecem após a integração na célula hospedeira são aqueles associados à regulação do ciclo celular. Esses genes virais promovem o crescimento celular dos ceratinócitos pela inativação das proteínas supressoras de tumor p53 e pRb. Estes eventos de transformação causam proliferação celular, incapacidade para reparar danos no DNA e eventual transformação maligna.

Todos os animais domésticos são afetados por um ou mais papilomavírus (Tabela 17-7), e algumas infecções entre espécies têm sido detectadas, particularmente com o papilomavírus bovino. Recentemente, um papilomavírus em um papiloma exofítico na superfície dorsal do nariz de um gato tinha 98% de similaridade com o papilomavírus humano tipo 9. O tipo específico ou os tipos de papilomavírus envolvidos em algumas infecções ainda não foram determinados. Infecções por papilomavírus causam diversas lesões clínicas e histopatológicas que variam de papilomas, placas epidérmicas pigmentadas e fibropapillomas, incluindo sarcoides. O DNA do papilomavírus também foi identificado em carcinomas de células escamosas *in situ* e invasivos em animais, mas futuros trabalhos são necessários para provar uma relação de causa e efeito.

O tipo de infecção por papilomavírus cutâneo mais comum (papiloma, verruga, papilomatose cutânea) consiste em lesões clínicas que podem ser exofíticas (proliferação para o exterior) (Fig. 17-45) ou endofíticas (invertidas). Outros papilomas podem apresentar lesões planas parecidas com placas que não contêm projeções papilíferas. Histologicamente, o epitélio estratificado escamoso está acantótico e coberto por ceratina espessada ortoceratótica ou paraceratótica. Os papilomas exofíticos e endofíticos possuem interdigitações dermoepidérmicas alongadas que se projetam para dentro e/ou para fora, dependendo do tipo. Em alguns papilomas, os ceratinócitos, especialmente os do estrato espinhoso superior, estão hiperplásicos, com citoplasma transparente e um halo perinuclear; esses ceratinócitos são denominados *coilócitos (significa escavado* ou *côncavo).* Os grânulos de cerato-hialina são irregulares. Além disso, alguns papilomas possuem corpúsculos de inclusão intranucleares basofílicos pálidos, localizados nas células degeneradas nas camadas mais externas do estrato espinhoso e granuloso, onde ocorre a produção de virions. Muitos papilomas regridem espontaneamente e, nos estágios de regressão, há diminuição da hiperplasia epidérmica, proliferação aumentada de fibroblastos, deposição de colágeno e infiltração de linfócitos T na interface dermoepidérmica e no epitélio. Alguns papilomas, como os presentes nos ouvidos de alguns equinos e que afetam as tetas do gado, muitas vezes não regridem.

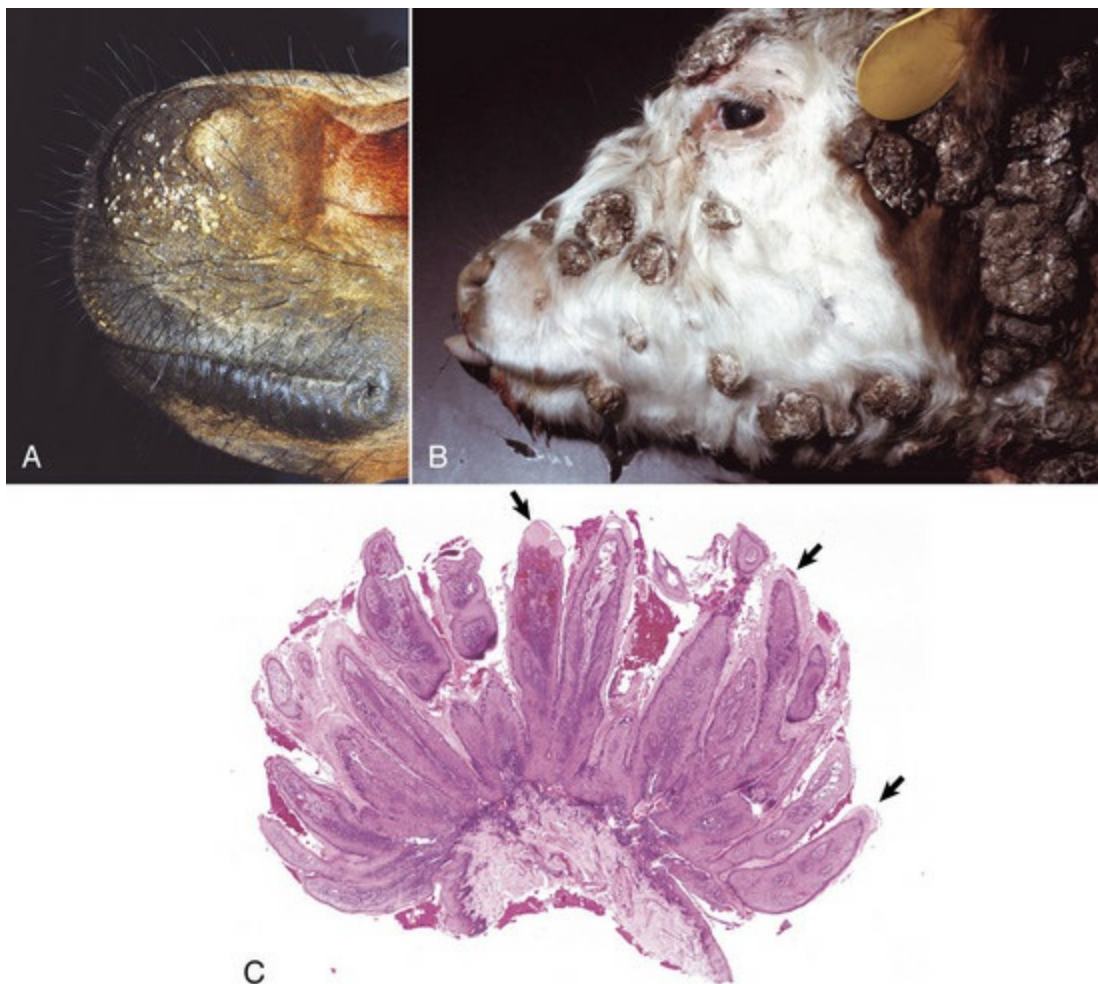



Fig. 17-45 Papiloma cutâneo, pele.

A, Queixo, equino. Observe as massas pequenas, múltiplas, verrucosas que surgem na pele. **B,** Cabeça, bovino. Observe os papilomas verrucosos, alopécicos, irregulares, múltiplos. **C,** As projeções papilares *(setas)*, frequentemente denominadas folhagens, são compostas de epiderme hiperceratótica coberta por um centro colagenoso. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. David Duclos, Animal Skin and Allergy Clinic. **B** e **C** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Placas virais já foram descritas em cães e gatos. A placa viral epidérmica pigmentada canina (epidermodisplasia verruciforme) é causada por uma infecção de papilomavírus em determinadas raças caninas (Schnauzer miniatura, Pug e Shar-Pei) ou em cães de outras raças que estiverem imunossuprimidos. Novos papilomavírus foram detectados em algumas dessas placas. As lesões clínicas se apresentam geralmente sobre o abdome ventral, virilha, tórax ventral ou pescoço, e consistem em máculas pigmentadas, irregularmente variadas ou placas. Histologicamente, as lesões são focos hiperceratóticos bem demarcados ou placas com epiderme acantótica pigmentada e grânulos cerato-hialinos grandes. Essas placas epidérmicas pigmentadas não regridem, evoluem lentamente e, ocasionalmente, transformam-se em carcinoma de células escamosas. Placas virais felinas em geral são múltiplas, ovoides, ligeiramente elevadas, pigmentadas ou não pigmentadas, e placas

ligeiramente escamosas e ásperas, inferiores a 8 mm em sua maior dimensão. Papilomavírus têm sido detectados nas lesões, mas seu tipo específico ainda não foi identificado. Histologicamente, há uma transição abrupta entre o epitélio normal e a placa, que consiste em epiderme espessada por hiperceratose, hipergranulose e acantose. Grandes grânulos de cerato-hialina, coilócitos (ceratinócitos com citoplasma claro e núcleos picnóticos) e pseudoinclusões citoplasmáticas podem estar presentes. Transformação maligna ocorre comumente, e as lesões se assemelham à do carcinoma *in situ* bowenoide (ver o próximo parágrafo).

A infecção por papilomavírus também tem sido implicada no desenvolvimento de outra síndrome em gatos e, menos frequentemente, em cães, denominada *carcinoma de células escamosas multicêntrico in situ* (semlhante à doença de Bowen, carcinoma bowenoide *in situ*). Embora nem todos os fatores que contribuem para a formação da lesão tenham sido documentados, o DNA do papilomavírus foi identificado nessas lesões em felinos, sugerindo que uma infecção não produtiva promova a hiperplasia epitelial característica dessa doença. O papilomavírus identificado em algumas dessas lesões apresenta homologia com o papilomavírus humano. O carcinoma de células escamosas multicêntrico *in situ* consiste clinicamente em verrugas escamosas, bem delimitadas, únicas ou, mais frequentemente, múltiplas ou lesões semelhantes a placas irregulares de 0,5 a 3 cm de diâmetro. Histologicamente, a epiderme e o epitélio infundibular folicular estão espessados devido à proliferação dos ceratinócitos basais que tendem a ocorrer juntos, propiciando à epiderme uma aparência de "soprada pelo vento". Os núcleos frequentemente apresentam-se com tamanhos variados e hipercromáticos, com nucléolos grandes e mitoses numerosas, alguns dos quais localizados acima da camada basal. A membrana basal, no momento da avaliação histológica, está intacta. A maior parte das lesões permanece indefinidamente como carcinomas *in situ*, mas uma ocasionalmente evolui para carcinoma de células basais invasivo ou carcinoma de células escamosas.

Alguns tipos de papilomavírus, particularmente papilomavírus bovino 1 e 2, podem infectar fibroblastos e causar fibropapilomas lisos ou verrucosos ou massas nodulares em que a proliferação de fibroblastos dérmicos é a característica proeminente, muitas vezes superando a da hiperplasia da epiderme (Fig. 17-46). Fibropapilomas ocorrem em equinos, mulas, burros, bovinos, ovinos e gatos. Essas lesões em equinos são denominadas *sarcoides,* que são representantes da infecção não produtiva por variantes distintas do papilomavírus bovino (papilomavírus bovino 1 e 2). Os sarcoides equinos são tumores de pele fibroblásticos não metastáticos, localmente agressivos, presentes em cavalos, mulas e burros. Eles são os tumores de pele mais comuns nos equinos, responsáveis por mais de 30% dos tumores e ocorrem

em qualquer raça, sexo ou idade. Os equinos adultos jovens com três a seis anos de idade geralmente são os mais afetados. Os sarcoides se desenvolvem frequentemente nas áreas sujeitas a traumatismos ou nos locais de ferida, seis a oito meses após a cicatrização, e se desenvolvem em qualquer lugar, sendo cabeça, pernas e tronco ventral os locais mais comuns. Eles podem ser únicos ou múltiplos. Os tumores são classificados de acordo com a aparência macroscópica, como verrucoso (verrucoide), fibroblástico, misto ou oculto. O tipo verrucoide tem um crescimento semelhante a uma pequena verruga, normalmente medindo menos de 6 cm de diâmetro, com uma superfície seca e áspera e alopecia variável. O tipo fibroblástico de sarcoide é o mais variável na aparência e pode abranger desde um firme nódulo bastante circunscrito com superfície intacta até uma grande massa, com mais que 25 cm de diâmetro, com a superfície ulcerada, predisposta à hemorragia e semelhante a tecido de granulação exuberante. O tipo misto é uma forma transitória, na qual o sarcoide verrucoso se torna um tipo fibroblástico, como resultado de traumatismo ou biópsia. A forma oculta consiste em uma área de pele suavemente espessada, de crescimento lento, com a superfície ligeiramente áspera e alopécica, que permanece estática por um período longo.

Fig. 17-46 Sarcoide, pele, equino.

A, Sarcoide equino, face. A massa multinodular irregular está presente na pele periocular ventrolateral, especialmente abaixo do olho. **B,** Sarcoide. O sarcoide consiste em um componente

epidérmico e um dérmico. A epiderme hiperplásica possui uma rede de pregas finas que se estendem até a derme *(setas)*. A derme *(D)* é espessada por causa dos fibroblastos proliferativos e do colágeno. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dra. Helen Power, Dermatology for Animals. **B** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)*

Histologicamente, os sarcoides são tumores caracteristicamente bifásicos, compostos pelos componentes epidérmico e dérmico; entretanto, o componente epidérmico pode ser mínimo ou estar ausente em alguns tumores, especialmente aqueles com grandes ulcerações. Quando a epiderme se encontra intacta, a hiperceratose, a paraceratose e a acantose, com uma fina rede de pregas se estendendo profundamente na derme, são características comuns. O componente dérmico consiste em fibroblastos e colágeno em diversas proporções. Os fibroblastos apresentam núcleos bem redondos e os nucléolos podem ser proeminentes. O índice mitótico geralmente é baixo. Os fibroblastos e a junção dermoepidérmica frequentemente estão orientados perpendicularmente à membrana basal em um padrão "em paliçada", que é um achado histológico distintivo, observado na maior parte dos sarcoides. As células estão arranjadas em espirais, feixes entrelaçados ou arranjos ao acaso, de densidade variável. As margens do tumor são caracteristicamente indistintas e, frequentemente, é difícil determinar a adequação da excisão. A remissão espontânea pode ocorrer após muitos anos em mais de 30% dos casos. Os tumores são caracterizados por alta taxa de recidiva, mais de 50%, após excisão cirúrgica. Fibropapilomatoses felinas (também chamada de *sarcoide*) são morfologicamente semelhantes à lesão nos equinos. Ela também representa provavelmente uma infecção não produtiva por papilomavírus semelhante aos de bovinos, ovinos, veados e alces europeus. Muitas vezes, os gatos afetados vivem em áreas rurais e têm exposição ao gado. Fibropapilomas bovinos são causados pelo papilomavírus bovino tipo 1 (tetos, pênis) ou papilomavírus bovino tipo 2 (cabeça, pescoço, ombros, pernas e tetos) e ocorrem em animais jovens. As lesões geralmente regridem espontaneamente em um a 12 meses. Algums papilomavírus ainda não tipificados foram encontrados em carcinoma de células escamosas invasivo de caninos e felinos. No entanto, a mera presença do vírus nos tumores não permite a diferenciação entre indução real da infecção na produção de tumor e apenas infecção das células do tumor. São necessários trabalhos futuros para caracterizar os tipos de papilomavírus e o papel dos vírus na hiperplasia epidérmica e na neoplasia.

Outras Viroses

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em

www.elsevier.com.br/vetconsult.

Infecções Bacterianas

As portas de entrada de bactérias na pele incluem os poros (aberturas foliculares), disseminação hematogênica ou entrada direta através da pele danificada. As infecções bacterianas cutâneas variam em localização (p. ex., epiderme, derme, anexos ou sistêmica), morfologia (p. ex., piogênica, granulomatosa ou necrosante), distribuição (p. ex., focal, multifocal, regional, mucocutânea, pele recoberta por pelos ou interdigital) e severidade (p. ex., leve e assintomática a grave com sinais sistêmicos). A variação deve-se ao organismo específico envolvido, aos fatores predisponentes ou coexistentes e à resposta imunológica do hospedeiro. As infecções bacterianas superficiais ou profundas frequentemente são infecções produtoras de pus (piogênicas) e, portanto, são conhecidas como piodermites (piodermas). Em contraste, os granulomas bacterianos são caracterizados por abundância de macrófagos e normalmente são causados por implantação traumática das bactérias que, geralmente, são saprófitas de baixa virulência. As infecções bacterianas sistêmicas ou as infecções localizadas com bactérias produtoras de toxinas muitas vezes são mais graves por causa do dano vascular ou da presença de endotoxinas ou exotoxinas, que produzem consequências sistêmicas. As infecções bacterianas de pele mais comuns estão listadas no Quadro 17-7.

Quadro 17-7 Infecções Bacterianas Cutâneas

Piodermites superficiais

Dermatite pustular superficial (impetigo)

- Epidermite exsudativa
- Piodermite superficial canina (piodermite superficial disseminada)
- Piodermite mucocutânea
- Dermatofilose
- Podridão do velo dos ovinos
- Foliculite superficial (ver foliculite e furunculose bacteriana adiante)

Piodermites profundas

Foliculite e furunculose bacterianas

- Abscessos

Dermatite granulomatosa bacteriana

Granulomas micobacterianos

Granulomas causados por bactérias não filamentosas

Staphylococcus spp.

Streptococcus spp.

Pseudomonas aeruginosa

Actinobacillus lignieresii

Proteus spp.

Granulomas bacterianos filamentosos

Nocardia spp.

Actinomyces spp.

Streptomyces spp.

Actinomadura spp.

Reações sistêmicas ou tóxicas

Erysipelothrix rhusiopathiae

Infecção sistêmica por Salmonela, pasteurelose, *Escherichia coli*
Síndrome do choque tóxico canino
Dermatite clostridial

Infecções digitais bacterianas de equinos e ruminantes

Pododermatite proliferativa (Equinos)

Pododermatite necrosante (equinos)
Dermatite digital papilomatosa (bovinos)
Necrobacilose da pata (bovinos e ovinos)
Footrot (bovinos e ovinos)
Dermatite digital ovina contagiosa (ovinos)

Doenças bacterianas da pele são vistas com muito mais frequência em cães do que outras espécies domésticas, possivelmente como resultado de estrato córneo fino com pequena quantidade de lipídios, falta de um selo de proteção lipídica na abertura do folículo piloso canino e pH cutâneo relativamente elevado. Até recentemente, *Staphylococcus intermedius* era considerado a causa da maioria dos casos de pioderma em cães. Entretanto, estudos moleculares recentes envolvendo o sequenciamento multilocular de genes revelaram que os isolados bacterianos que são fenotipicamente consistentes com *S. intermedius* consistem em três espécies separadas (considerado um grupo *S. intermedius*), que inclui: *S. intermedius, S. pseudintermedius* e *S. delphini*. *Staphylococcus pseudintermedius* agora é considerado responsável pela

maioria dos casos de pioderma em cães. Estafilococos coagulase-positivos também são as bactérias mais comuns isoladas de pioderma em equinos (*S. aureus, S. intermedius)*, bovinos e ovinos (*S. aureus*) e caprinos (*S. aureus)*. Estudos moleculares provavelmente serão necessários para identificar as espécies envolvidas em algumas dessas infecções, particularmente os do grupo *S. intermedius*. *Staphylococcus hyicus* causa epidermite exsudativa em leitões e tem sido associado a pioderma superficial em várias outras espécies. Muitas outras bactérias podem causar infecções de pele. *Dermatophilus congolensis* é responsável por piodermite superficial em muitas espécies. Muitas bactérias gram-negativas são patógenos oportunistas que podem invadir a pele já doente ou comprometida.

Infecções Bacterianas Superficiais (Piodermite Superficial)

As infecções bacterianas superficiais (piodermites superficiais) envolvem a epiderme e o infundíbulo superior dos folículos pilosos. Normalmente cicatrizam sem deixar marcas e em geral não envolvem os linfonodos regionais. As lesões macroscópicas incluem: eritema, alopecia, pápulas, pústulas, crostas e anéis descamantes que se expandem perifericamente, também denominados “colaretes epidérmicos” (Tabela 17-3). A característica microscópica inicial da infecção bacteriana superficial que envolve a epiderme é a dermatite pustular intraepidérmica. As pústulas intraepidérmicas são frágeis e podem se romper, causando formação de crostas e descamação. A principal característica microscópica da infecção bacteriana superficial que envolve os folículos é a foliculite supurativa luminal superficial. O infiltrado celular nos folículos pilosos e ao seu redor, mais a congestão dérmica e o edema correspondem às pápulas clinicamente evidentes e pústulas orientadas folicularmente. A agressão folicular provoca alopecia. Embora os cocos gram-positivos como o *Staphylococcus* sp. sejam normalmente a causa das infecções bacterianas superficiais, as bactérias nem sempre são demonstráveis microscopicamente. Fatores predisponentes como alergia, seborreia, deficiência imunológica e outras causas de inflamação ou disfunção folicular frequentemente exercem um papel na patogenia.

Dermatite Pustular Superficial

Dermatite pustular superficial, normalmente causada por estafilococos, engloba várias síndromes, incluindo impetigo em uma variedade de espécies animais, epidermite exsudativa em suínos e piodermite superficial em cães. A patogenicidade pode estar correlacionada a várias proteínas e toxinas produzidas pelas bactérias e que podem atuar como fatores de virulência. As toxinas esfoliativas são fatores que estão em discussão recentemente. Essas toxinas foram isoladas de cepas de

Staphylococcus aureus em seres humanos com impetigo, uma infecção bacteriana superficial, aguda e contagiosa da pele que afeta geralmente crianças e é caracterizada por vesículas e pústulas que formam crostas amareladas. Além disso, toxinas esfoliativas similares foram identificadas como fonte de outra condição da pele que geralmente afeta crianças, denominada *síndrome da pele escaldada estafilocócica* (doença de Ritter). No impetigo e na síndrome da pele escaldada estafilocócica, tem sido demonstrado que as formas virulentas de *S. aureus* produzem toxinas esfoliativas que causam a perda de adesão dos ceratinócitos na epiderme superficial. Essas toxinas são serinoproteases específicas de glutamato que clivam uma ligação peptídica única na desmogleína 1, presente no núcleo da proteína extracelular do desmossomo. A separação desses ceratinócitos superficiais resulta na divisão intraepidérmica e o início do desenvolvimento de lesões nessas infecções. No impetigo, *S. aureus* que produzem toxinas esfoliativas podem ser isolados das pústulas intactas. Em contraste, na síndrome da pele escaldada estafilocócica há bolhas generalizadas e esfoliação superficial do estrato córneo, mas as culturas de vesículas intactas geralmente são negativas para exotoxina de *S. aureus*. Parece que as toxinas esfoliativas são produzidas em uma área distante de infecção e atingem a pele através da corrente sanguínea (um processo chamado de *toxemia)* onde causam as lesões vesiculares e esfoliativas. Estudos investigativos em duas espécies domésticas (suínos e cães) sugerem que um mecanismo patogênico similar envolvendo toxinas esfoliativas pode desempenhar um papel no desenvolvimento da dermatite pustular superficial causada por estafilococos. Por exemplo, tem sido demonstrado que *Staphylococcus hyicus* produz uma toxina esfoliativa que pode decompor a desmogleína 1 suína e produzir esfoliação cutânea semelhante à de suínos com epidermite exsudativa. Da mesma forma, uma toxina esfoliativa isolada de cepas de *S. intermedius (pseudintermedius)* em cães com pioderma causou esfoliação cutânea, quando injetada na pele de cães. Além disso, o gene da toxina esfoliativa tem sido identificado em *S. intermedius* e *S. pseudintermedius* isolados de pele, feridas e infecções de ouvido de cães, sugerindo um papel para a toxina na patogenicidade. Embora as toxinas esfoliativas na piodermite canina não tenham sido completamente caracterizadas, essas descobertas sugerem que algumas cepas de *Staphylococcus* sp. em cães e *S. hyicus* em suínos podem causar infecções bacterianas superficiais por meio de mecanismo patológico envolvendo toxinas esfoliativas Serão necessários estudos futuros para determinar se as toxinas esfoliativas ou outros fatores de virulência contribuem para o desenvolvimento de piodermite superficial em outras espécies.

Impetigo

Impetigo é observado mais comumente em bovinos, ovinos e cães e geralmente é causado por *Staphylococcus* sp. coagulase-positivo. Fatores predisponentes, como abrasões cutâneas, infecções virais, umidade elevada e má nutrição podem contribuir. Lesões de impetigo nos bovinos, veados e ovinos ocorrem predominantemente no abdome ventral, períneo, face medial da coxa, vulva, face ventral da cauda, tetos e úbere. Em cães, as lesões são grandes e localizadas na pele sem pelos da região ventral. Filhotes geralmente são saudáveis. No entanto, cães mais velhos com impetigo, muitas vezes, têm a doença subjacente com imunossupressão associada a hiperadrenocorticismo. Lesões macroscópicas consistem em pústulas não foliculares que se desenvolvem em crostas. A lesão microscópica é uma pústula subcórnea, neutrofílica e não folicular. No impetigo bolhoso, uma lesão mais grave ocorre em cães mais velhos com doença sobrejacente. As lesões correspondem a grandes pústulas flácidas (bolhas) interfoliculares que, quando se rompem, causam perdas extensas da epiderme superficial. Células acantolíticas podem estar presentes nas pústulas, provavelmente resultado da clivagem da desmogleína 1 pela toxina esfoliativa, exigindo diferenciação entre o impetigo e o pênfigo foliáceo (Fig. 17-15). A presença de bactérias cocoides dentro de pústulas intactas pode ajudar a fornecer suporte para a origem bacteriana das lesões. Inflamação perivascular ou intersticial, neutrofílica ou mononuclear mista, está presente.

Epidermite Exsudativa dos Suínos (Doença do Suíno Engordurado)

A epidermite exsudativa, causada pelo *Staphylococcus hyicus,* é uma dermatite aguda frequentemente fatal de leitões recém-nascidos, mas é uma doença branda em leitões mais velhos. Fatores predisponentes incluem lacerações cutâneas e má nutrição. Em leitões, exsudatos marrons se desenvolvem ao redor dos olhos, pavilhões auriculares, nariz, queixo e face medial dos membros, e se disseminam para o tórax ventral e abdome, conferindo ao animal uma aparência completamente “engordurada” ou gordurosa (Fig. 17-47). A lesão coalesce rapidamente e se torna generalizada, resultando em exsudatos gordurosos, malcheirosos que cobrem a pele eritematosa. Se os leitões sobreviverem, o exsudato endurece, quebra e forma fissuras. A doença subaguda se desenvolve gradualmente nos leitões mais velhos e as lesões geralmente estão localizadas na pele das regiões facial, auricular e periocular. Macroscopicamente, a epiderme está espessada e com descamação. A lesão histopatológica inicial é uma dermatite pustular subcórnea, que se estende para o folículo piloso, resultando em foliculite supurativa superficial. Na lesão completamente desenvolvida, a epiderme está hiperplásica e apresenta crostas espessas de ceratina, microabscessos e cocos. O termo *epidermite exsudativa* descreve essa condição, pois as alterações inflamatórias envolvem amplamente a epiderme e

há acúmulo de exsudatos sobre a superfície. A derme fica congesta e edematosa. Nos estágios iniciais, a dermatite é superficial e perivascular, com neutrófilos e eosinófilos. Nos estágios posteriores, é perivascular e mononuclear.

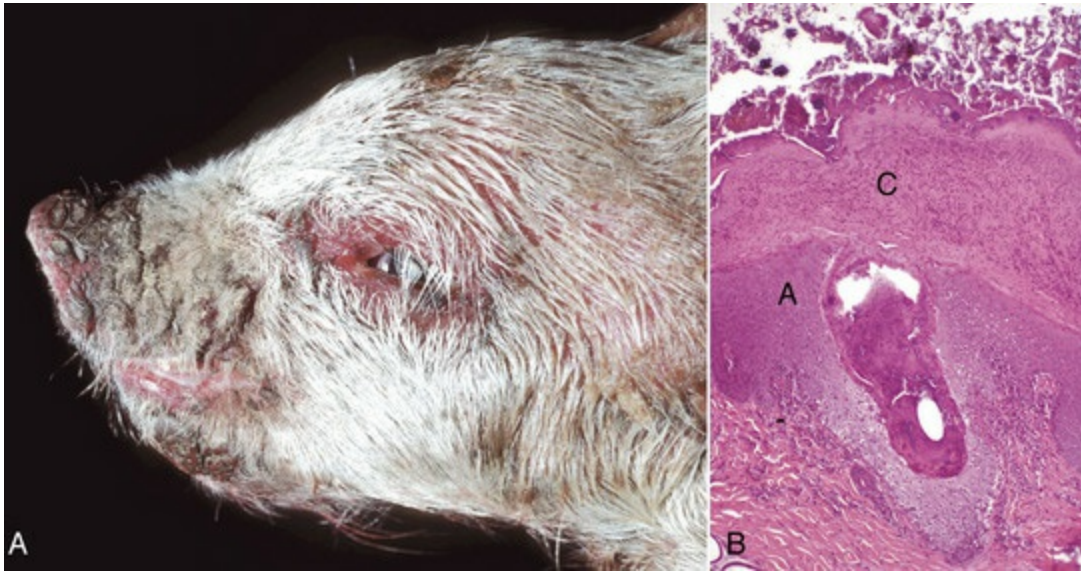



Fig. 17-47 Epidermite exsudativa, *Staphylococcus hyicus,* pele, leitão.

A, Cabeça. A epidermite exsudativa também é chamada de doença do suíno engordurado. A pele neste suíno está liquenificada e apresenta fissuras. Exsudato oleoso aderiu ao pelo e à superfície da pele. **B,** Observe a hiperplasia epidérmica (acantose *[A]*) e o exsudato supurativo dentro da luz do folículo piloso e na superfície da epiderme. O exsudato seca para formar a crosta *(C)* que superficialmente apresenta-se fragmentada. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B,** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)*

Piodermite Superficial Canina (Piodermite Superficial Disseminada)

A piodermite superficial disseminada é uma infecção bacteriana superficial comum em cães, frequentemente pruriginosa, causada por *Staphylococcus pseudintermedius*. Clinicamente, as lesões são identificadas mais frequentemente na pele glabra da face ventral abdominal e torácica, mas podem afetar a pele coberta por pelo do dorso, bem como da lateral do tronco. As lesões clínicas iniciais incluem máculas eritematosas, pápulas e pústulas transitórias. As lesões clínicas mais antigas incluem colaretes epidérmicos, crostas, alopecia e hiperpigmentação. As lesões microscópicas iniciais consistem em pústulas epidérmicas espongióticas superficiais que rapidamente encrustam e formam detritos, frequentemente com cocos, sobre a superfície da epiderme. Esses detritos basofílicos podem dissecar perifericamente (lateralmente) entre a epiderme e o estrato córneo e acredita-se que formem o anel da descamação que representa clinicamente o colarete epidérmico. Assim, as lesões se disseminam exteriormente da lesão inicial. Ocasionalmente, a piodermite superficial

disseminada pode se originar da foliculite superficial, em que a formação pustular é menor e a formação de colarete epidérmico é mais predominante. As lesões dérmicas incluem acúmulo perivascular superficial a intersticial de neutrófilos, eosinófilos e células mononucleares mistas. Alguns cães apresentam vasculite neutrofílica envolvendo vênulas superficiais, possivelmente em consequência de deposição de imunocomplexos, um achado sugestivo de resposta de hipersensibilidade a antígenos bacterianos. Normalmente, congestão dérmica e edema estão presentes.

Piodermite Mucocutânea

A piodermite mucocutânea é uma suposta infecção bacteriana da junção mucocutânea de cães. A capacidade de resposta aos antibióticos sugere que bactérias contribuem na doença. No entanto, a etiologia provavelmente é mais complexa e também pode envolver fatores imunológicos. Várias raças são afetadas, mas acredita-se que a raça Pastor Alemão seja predisposta. A patogenia não é conhecida. As lesões consistem em eritema, inchaço e crostas e, nos casos graves, ulceração. A despigmentação pode se desenvolver em casos crônicos. As lesões são mais comuns na pele mucocutânea dos lábios. A pele mucocutânea do prepúcio, da vulva e do ânus também pode ser afetada. As lesões histológicas incluem uma densa faixa de inflamação linfoplasmocítica com diversos neutrófilos na junção dermoepidérmica (inflamação liquenoide), caracteristicamente sem degeneração das células basais. Outros achados incluem espongiose e exocitose celular para a epiderme, crostas pustulares neutrofílicas e foliculite dos folículos adjacentes. A incontinência pigmentar se desenvolve com o passar do tempo. Embora se considere que os casos clássicos não apresentem degeneração das células basais, ceratinócitos apoptóticos acima da camada basal podem estar presentes. Além disso, pode haver inflamação da interface que obscurece a região dermoepidérmica. Essas características impedem a diferenciação histológica definitiva do lúpus eritematoso discoide.

Dermatofilose (Estreptotricose)

A dermatofilose, causada pelo *Dermatophylus congolensis*, caracteriza-se por lesões crostosas cutâneas (Fig. 17-48) e ocorre mais frequentemente em bovinos, ovinos e equinos do que em caprinos, suínos, caninos ou felinos. A bactéria é transmitida por animais portadores e é mais comum nos países tropicais e subtropicais e em tempo úmido As lesões tendem a se desenvolver no dorso do animal e nas extremidades distais. Após a irritação epidérmica de ectoparasitas, traumatismos ou umidade prolongada da pele, pelos ou velo, a penetração do "zooesporo" *Dermatophylus* é facilitada na epiderme danificada.

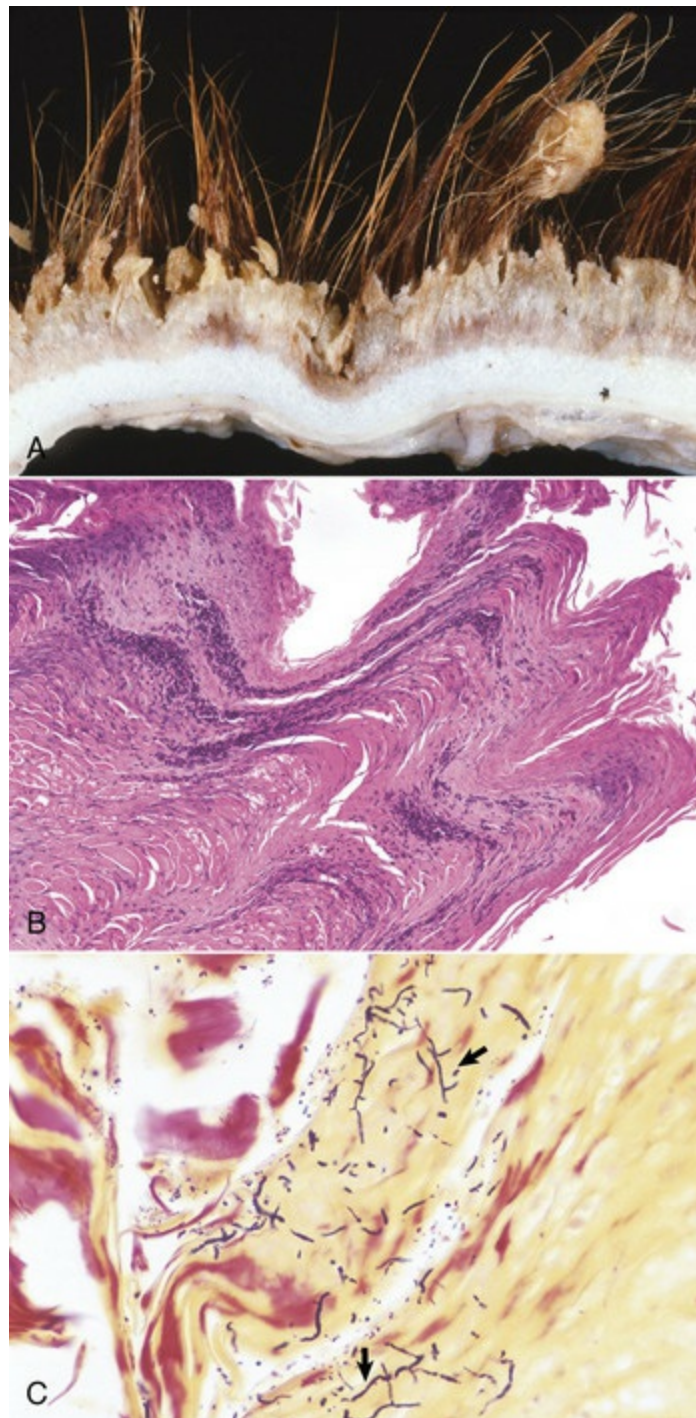



Fig. 17-48 Infecção por *Dermatophilus congolensis,* pele hirsuta, bovino.

A, O pelo está emaranhado pela crosta composta de exsudato seco, estrato córneo e bactérias. **B,** Observe a grossa crosta laminada formada de camadas alternadas de estrato córneo hiperceratótico/paraceratótico e neutrófilos degenerados. Coloração H&E. **C,** O estrato córneo contém bactérias filamentosas *(setas)*. Essas bactérias se subdividem longitudinal e transversalmente e podem resultar em aparência de “trilho ferroviário” ou “pilha de moedas” (não evidente aqui). Coloração Brown e Brenn.

*(**A** cortesia de Dr. F. Lozano-Alarcon. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

A bactéria cresce fora da bainha da raiz do folículo piloso e da epiderme superficial e produz filamentosos gram-positivos que se subdividem longitudinal e

transversalmente em pilhas de moedas (Fig. 17-48). Essas bactérias estimulam uma resposta inflamatória aguda, na qual os neutrófilos migram dos vasos superficiais para a derme e através da epiderme, para formar microabscessos intraepidérmicos. A inflamação inibe a penetração adicional de bactérias. Entretanto, *Dermatophylus* residuais invadem subsequentemente a epiderme regenerada. Esses ciclos de repetição do crescimento bacteriano, inflamação e regeneração epidérmica resultam na formação de crostas pustulares multilaminadas. Macroscopicamente, as lesões consistem em pápulas, pústulas e crostas espessas que podem coalescer e emaranhar o pelo ou o subpelo (Fig. 17-48). As lesões microscópicas consistem em dermatite perivascular superficial hiperplásica, com crostas multilaminadas de camadas alternadas de ceratina e neutrófilos, cobrindo a superfície da pele. É necessário colher amostras das crostas para biópsia para identificar os organismos e fazer um diagnóstico definitivo.

Podridão do Velo dos Ovinos (*Fleece Rot*)

A podridão do velo dos ovinos é uma dermatite bacteriana superficial, normalmente causada por umidade excessiva (geralmente pela chuva) que penetra o velo (lã), umedece a pele e induz a proliferação de *Pseudomonas* spp. Cerca de uma semana de umedecimento contínuo é suficiente para causar proliferação acentuada da bactéria na pele e no velo. Segue-se uma resposta inflamatória aguda com exsudação serosa e emaranhamento do velo. Ele também fica desbotado, devido à produção de pigmentos (cromógenos) pelo *Pseudomonas*. Há odor pútrido. As lesões microscópicas incluem dermatite pustular epidérmica e foliculite superficial. A podridão do velo dos ovinos é importante economicamente porque o mau odor atrai moscas, predispondo a miíases (infestação do tecido por larvas de moscas dípteras) e o valor da lã afetada é reduzido.

Foliculite Bacteriana Superficial

A foliculite e a furunculose estafilocócicas são discutidas com as infecções bacterianas profundas, na seção a seguir.

Infecções Bacterianas Profundas (Piodermite Profunda)

As piodermites profundas são infecções bacterianas do folículo piloso, derme e/ou subcutâneo. Elas são causadas por uma variedade de bactérias, incluindo *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Corynebacterium pseudotuberculosis, Burkholderia* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp. *e Escherichia coli.* O *Staphylococcus intermedius* é o patógeno primário da pele canina. Em geral, os organismos entram na pele através dos poros naturais, como os folículos pilosos, ou qualquer forma de ferimento,

inclusive penetração direta na pele. As infecções bacterianas profundas dos folículos pilosos apresentam, com frequência, causas predisponentes, como imunossupressão, demodicose (cães) ou distúrbios associados à hiperceratose folicular (calos ou formação de comedões) e surgem também como sequela da foliculite bacteriana superficial. As infecções bacterianas profundas são menos comuns que as infecções superficiais e se desenvolvem mais frequentemente em cães.

Foliculite Bacteriana e Furunculose (Tabela 17-8)

A infecção do folículo piloso pode ser superficial ou profunda. As infecções superficiais envolvem o infundíbulo folicular, mas pode disseminar-se para envolver as porções profundas do folículo (infundíbulo e abaixo). A foliculite branda a moderada, sem furunculose, pode ser completamente resolvida com antibioticoterapia apropriada. Entretanto, a foliculite não tratada ou grave pode progredir e envolver aspectos mais profundos do folículo, resultando na distensão folicular com ruptura (furunculose) e liberação do conteúdo folicular (pelo, estrato córneo folicular, bactérias) para a derme e, às vezes, para o tecido subcutâneo. A bactéria prolifera na derme profunda e no tecido subcutâneo, podendo alcançar os linfonodos drenantes. Os tratos drenantes desenvolvem frequentemente uma resposta a corpo estranho para expulsar o conteúdo folicular (p. ex., pelos e estrato córneo folicular). Assim, a infecção e a grave inflamação se disseminam para a derme e o tecido subcutâneo circundantes, resultando na necessidade de tratamento intensivo a longo prazo e no aumento do potencial para infecção sistêmica e cicatrização.

Tabela 17-8 Foliculite e Furunculose Bacterianas

Organismos	Causas Predisponentes	Porta de Entrada	Lesões Clínicas	Lesões Histopatológicas	Localizações Anatômicas	Espécies
Staphylococcus sp. são mais frequentemente envolvidos Outros: *Streptococcus* sp., *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Burkholderia* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., e *Escherichia coli*	**Foliculite superficial:** Alergia Seborreia Infestações de parasitas Fatores hormonais Irritantes locais Revestimento piloso emaranhado **Foliculite profunda:** Sequela da foliculite bacteriana superficial Supressão imune Estresses (animais grandes) Demodicose (cães) Hiperceratose folicular (calos ou comedões) Irritação de aderência (equinos) Temperatura e umidade ambiente elevadas (equinos) **Foliculite do metacarpo (equinos):** Umidade excessiva, trauma, dermatite de contato infestação por ácaros	Abertura de folículos pilosos	**Foliculite superficial:** Pápulas, pápulas crostosas pústulas, colaretes epidérmicos e alopecia **Foliculite profunda:** O mesmo que a foliculite superficial mais bolhas hemorrágicas, nódulos, e tratos de drenagem	**Superficial:** Foliculite luminal superficial **Profunda:** Foliculite luminal supurativa superficial e profunda com distensão folicular geralmente em conjunto com furunculose Dermatite piogranulomatosa em resposta à liberação de conteúdos foliculares Tratos que drenam para a superfície Cicatrização com perda de anexos e alopecia permanente localizada na pele afetada	Região dorsal do nariz, pontos de pressão, áreas interdigitais, queixo, e pode ser generalizada	Cão, comum
					Área revestida por pontos, especialmente a pele da área da sela, a cauda ou o aspecto caudal do metacarpo* ou machinho†	Equino; frequente
					Face, orelhas, membros distais e áreas sem pelos do úbere, abdome ventral, face medial das coxas e períneo	Caprinos; frequente
					Ovino adulto: face, especialmente ao redor dos olhos, orelhas, base dos chifres, membros ou tetos Cordeiros: lesões moderadas mais comumente nos lábios e no períneo; geralmente regridem espontaneamente	Ovinos; frequente
					Cauda, períneo; menos comum no escroto e na face	Bovinos, geralmente em bezerros; incomum
					Leitões com menos de 8 semanas: região traseira do corpo generalizada, abdome, tórax Leitões em fase de crescimento: lesões faciais relacionadas aos dentes caninos afiados	Leitões; incomum
					Erupção papular crostosa indistinguível da dermatite miliar, em qualquer lugar, incluindo cabeça e pescoço	Gatos; rara

*Quartela (articulação interfalangeal proximal).
†Machinho de equino (articulação metacarpofalangeal).

Várias bactérias podem causar foliculite e furunculose, mas os estafilococos são as mais comumente envolvidas. Foliculite e furunculose estafilocócicas se desenvolvem mais comumente no cão (Figs. 17-26 e 17-27), frequentemente afetam equinos, ovinos, caprinos, mas são incomuns em bovinos, suínos e felinos.

Nos equinos, as lesões se desenvolvem geralmente em associação à perda de

pele, especialmente na área da sela, da cauda ou do aspecto caudal do jarrete (articulação interfalangiana proximal) ou boleto (articulação metacarpofalangiana). Quando a pele do quartelo ou boleto está envolvida, a condição é chamada de foliculite do jarrete. A foliculite do jarrete é um distúrbio complexo no qual a foliculite estafilocócica secundária exerce um papel. Os fatores predisponentes são numerosos e incluem: umidade excessiva, traumatismo e dermatite de contato. Muitas outras condições também afetam a pele do quartelo nos equinos, inclusive as doenças imunomediadas (pênfigo foliáceo, vasculite, fotossensibilização), outras infecções (dermatofilose, dermatofitose) e infestações por ácaros (*Chorioptes* sp)., exigindo um exame clínico inicial completo e, às vezes, avaliação microbiológica e histopatológica para diferenciar a foliculite estafilocócica de outros processos patológicos. Nas lesões crônicas graves, as causas iniciais já não podem ser identificáveis.

Nos ovinos adultos, as lesões se desenvolvem na face, especialmente ao redor dos olhos ou nos membros ou tetos. Por outro lado, em cordeiros saudáveis, pode haver desenvolvimento de lesões leves sobre os lábios e períneo, com regressão normalmente espontânea. Nos caprinos, as áreas geralmente afetadas são: face, pavilhões auriculares, membros distais, áreas glabras do úbere, abdome ventral, face medial dos membros pélvicos e períneo.

Nos cães, as lesões são localizadas ou generalizadas e se desenvolvem no dorso nasal, nos pontos de pressão, nas áreas interdigitais e no queixo. Outras áreas cutâneas também podem ser afetadas, especialmente se houver condições predisponentes (p. ex., displasia folicular, distúrbios de cornificação ou demodicose). A piodermite profunda dos cães Pastores Alemães adultos (foliculite, furunculose e celulite dos Pastores Alemães) é a única piodermite profunda com aparente predisposição genética. As lesões estão localizadas nas áreas lombossacral dorsal, abdominal ventral e membro pélvico. Foi proposto que a hipersensibilidade a picadas de pulgas ou alterações na função imunológica ou dos neutrófilos fossem causas predisponentes, mas a maior parte dessas causas potenciais foi desconsiderada. A foliculite e a furunculose profundas, especialmente na área das bochechas ou do pescoço de algumas raças caninas grandes (Golden e Labrador retriever, São Bernardo e Terra Nova) podem assemelhar-se clinicamente à dermatite piotraumática superficial (dermatite úmida aguda) em virtude da natureza profunda das lesões.

Furunculose após o afagamento é uma forma rara mas aguda, grave e dolorosa de furunculose em cães e acredita-se estar associada ao ato de afagamento. Diversas bactérias foram cultivadas das lesões, incluindo *Staphylococcus intermedius (pseudintermedius), Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli* e *Proteus* sp.

Macroscopicamente, as lesões da foliculite superficial incluem pápulas, pápulas com crostas, pústulas, colaretes epidérmicos e alopecia. A foliculite profunda pode

apresentar lesões semelhantes e bolhas hemorrágicas, nódulos e tratos drenantes. O padrão microscópico inclui foliculite luminal superficial ou profunda, furunculose piogranulomatosa, seios drenantes e, ocasionalmente, paniculite. As lesões microscópicas incluem foliculite luminal supurativa com distensão folicular, frequentemente associada à furunculose. A dermatite piogranulomatosa em resposta à liberação do conteúdo folicular muitas vezes é grave, pode afetar a arquitetura dérmica, estender-se para a derme profunda e para o panículo e formar tratos que drenam para a superfície. A cicatrização pode levar à perda das estruturas anexas e à alopecia localizada permanente nas áreas afetadas.

Abscessos Subcutâneos

Os abscessos subcutâneos são coleções de exsudato purulento localizadas, alocadas no interior da derme e do tecido subcutâneo. Os abscessos são comuns em gatos por causa da frequência de contaminações bacterianas em feridas puntiformes. Os abscessos também são comuns nos grandes animais. Além das feridas puntiformes, outras causas predisponentes incluem corpos estranhos, injeções e ferimentos de tosa. O tecido de granulação ou o tecido conjuntivo fibroso margeiam o exsudato. Os abscessos subcutâneos se rompem com frequência, drenam e cicatrizam espontaneamente. Uma grande variedade de bactérias pode produzir abscessos subcutâneos. As bactérias comumente isoladas incluem: *Burkholderia multocida* (ferimentos de mordida de cães e gatos), *Corynebacterium pseudotuberculosis* (equinos, ovinos e caprinos) e *Arcanobacterium pyogenes* (ovinos, caprinos, bovinos e suínos). Outras bactérias frequentemente isoladas são os estreptococos β-hemolíticos, *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp., *Bacteroides* sp., *Staphylococcus* sp. *e Clostridium* sp.

Celulite

Celulite, diferentemente do abscesso, é uma infecção bacteriana supurativa mal definida na derme e subcutâneo, que disseca e se espalha através de tecidos moles adjacentes. A pele afetada apresenta-se inchada, eritematosa e quente e pode se tornar desvitalizada e degradada. Micro-organismos podem causar um odor fétido e alguns, como *Clostridium* sp., podem produzir bolhas de gás subcutâneo (enfisema subcutâneo). Celulite pode ser acompanhada por febre e aumento dos linfonodos regionais. Lesões histológicas consistem em áreas mal definidas de inflamação purulenta à piogranulomatosa com hemorragia, necrose e trombose. Micro-organismos podem estar histologicamente visíveis. Semelhantemente aos abscessos subcutâneos, a fonte da infecção em geral é uma ferida penetrante na área de infecção. Uma variedade de bactérias, incluindo aquelas encontradas nos abscessos

subcutâneos, podem causar celulite. Um subtipo raro, mas particularmente grave de celulite, denominado *fasciíte necrosante,* tem sido descrito mais comumente em cães com infecção por *Streptococcus canis* (ver mais adiante a discussão sobre infecção por bactérias produtoras de toxinas).

Dermatite Granulomatosa Bacteriana (Granuloma Bacteriano)

A dermatite granulomatosa bacteriana é causada normalmente por implantação traumática de bactérias que geralmente são saprófitas de baixa virulência. Os organismos causadores em geral persistem como antígeno nos tecidos, estimulando uma forte resposta imunológica mediada por células. Macroscopicamente, são lesões de progressão lenta, nodulares ou difusas, podem ulcerar e drenar até a superfície da pele por fístulas. As lesões microscópicas consistem em células inflamatórias de população mista, especialmente macrófagos epitelioides, o que as torna granulomatosas ou piogranulomatosas. Em algumas lesões, há presença de células gigantes multinucleadas e necrose caseosa. Os agentes causadores podem ser encontrados nos macrófagos, nos exsudatos ou dentro do tecido em espaços claros ou vacúolos de gordura, mas frequentemente seu número é tão reduzido que são difíceis de serem identificados nos cortes histológicos.

Granuloma Micobacteriano

As micobactérias produzem dermatite granulomatosa a piogranulomatosa e paniculite em muitas espécies animais, particularmente felinos e, menos frequentemente, caninos e bovinos. A maior parte das micobactérias são patógenos intracelulares, capazes de persistir no tecido. Muitas são capazes de sobreviver e se replicar dentro dos macrófagos por meio da inibição da fusão com os lisossomos. A destruição tecidual provém da persistência do antígeno no tecido e da resposta inflamatória celular. A infecção ocorre por patógenos obrigatórios que precisam de um hospedeiro vertebrado para se multiplicar ou por saprófitas ambientais que, ocasionalmente, causam infecções oportunistas. A infecção pode ocorrer por agentes do grupo tuberculoso, considerados patógenos obrigatórios (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*), do grupo leproso, considerados também patógenos obrigatórios (*Mycobacterium lepraemurium*) e do grupo oportunista, considerado saprófita ou de patógenos facultativos (subdivididos de acordo com a taxa de crescimento e produção de pigmento). Os micro-organismos oportunistas de crescimento rápido (*Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium smegmatis, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium abscessus* e *Mycobacterium thermoresistible*) e os oportunistas de crescimento lento (o complexo *Mycobacterium aviumintracellulare*, *Mycobacterium kansasii* e *Mycobacterium ulcerans*) são habitantes do solo, da água e da

vegetação em decomposição. As infecções tendem a ocorrer por meio da contaminação de feridas ou implantação traumática. Para evitar confusão na terminolologia, por convenção, as infecções causadas por *Mycobacterium tuberculosis* e por *Mycobacterium bovis* são conhecidas como *tuberculose*. Em contraste, as infecções causadas por outras micobactérias são denominadas *micobacterioses* que, algumas vezes, são adicionalmente definidas pelo grupo de agentes envolvidos (p. ex., atípica, oportunista ou aviária).

A infecção por micobactérias é mais comum com as micobactérias oportunistas de crescimento rápido (também denominadas *micobactérias atípicas*) e essas infecções são mais comuns em gatos, nos quais as lesões são caracterizadas por nódulos recorrentes, com seios drenantes, frequentemente localizados na derme do tecido subcutâneo da área inguinal. As lesões microscópicas caracterizam-se por inflamação piogranulomatosa. Os organismos são mais frequentemente encontrados em espaços extracelulares claros, às vezes delimitados por neutrófilos (Fig. 17-49). As infecções causadas por micobactérias oportunistas de crescimento lento geralmente são disseminadas (não limitadas à pele) e se assemelham àquelas causadas pelo *Mycobacterium tuberculosis*.

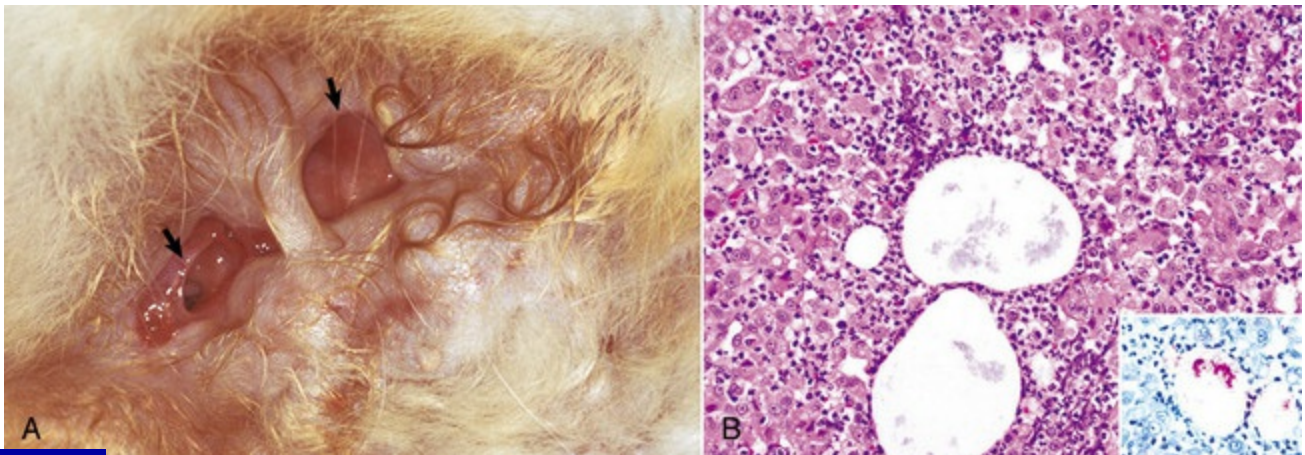



Fig. 17-49 Micobacteriose atípica (infecção micobacteriana oportunista), *Mycobacterium* sp. de crescimento rápido, paniculite piogranulomatosa, pele, abdome, gato.

A, Observe os seios drenantes *(setas)* que se sobrepõem a áreas de inflamação piogranulomatosa nodular na derme e no panículo. **B,** Observe a inflamação piogranulomatosa (neutrófilos e macrófagos) circundando um vacúolo que contém a bactéria. Nas infecções atípicas por *Mycobacterium* sp. desse tipo, os organismos micobacterianos são extracelulares. Coloração H&E. *Início,* inflamação piogranulomatosa com um vacúolo que contém bacilos álcool-ácido resistentes que possuem coloração vermelha. Método de Fite-Faraco para organismos álcool-ácido resistentes.

*(**A** cortesia de Dr. David Duclos, Animal Skin and Allergy Clinic. **B** e **Início** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)*

Nos bovinos, as infecções cutâneas por micobactérias oportunistas,

historicamente denominadas *tuberculoses cutâneas* apresentam-se como nódulos únicos ou múltiplos de 1 a 8 cm de diâmetro na derme e o tecido subcutâneo, particularmente nas partes mais distais dos membros. Mas as lesões podem espalhar-se para os membros torácicos proximais, ombros e abdome por meio do sistema linfático da pele. Algumas vezes, a pele do úbere está envolvida. Os linfonodos não são afetados. Acredita-se que os organismos causadores sejam micobactérias saprófitas atípicas que entram provavelmente por meio de abrasões cutâneas. Na maior parte dessas infecções, não se identificou a micobactéria específica por cultura, mas *Mycobacterium kansasii* foi identificado em alguns casos. Um nome mais apropriado para essa condição é *micobacteriose oportunista cutânea bovina.* As lesões clínicas são nódulos firmes e flutuantes conectados por finos cordões de tecido que representam os canais linfáticos inflamados (linfangite). Os nódulos firmes consistem em inflamação piogranulomatosa com fibrose e, eventualmente, mineralização. Os nódulos flutuantes são abscessos de parede espessada que podem ulcerar, romper e drenar um exsudato espesso e marrom. As pequenas lesões podem se resolver espontaneamente, mas as grandes lesões são persistentes. Essa doença tornou-se evidente durante o período de intensos esforços para a erradicação da tuberculose, pois a infecção por essas micobactérias oportunistas poderia resultar em reações falso-positivas nos testes de tuberculina bovina. A micobacteriose oportunista cutânea bovina é bem menos identificada nos dias atuais, parcialmente em virtude da redução da prevalência e da diminuição da testagem para tuberculose bovina.

A lepra felina, causada por *Mycobacterium lepraemurium* e, provavelmente, por outras micobactérias (ver discussão posterior) desenvolve-se em gatos que vivem em regiões frias e úmidas do mundo, inclusive no noroeste dos Estados Unidos e Canadá. O modo de transmissão não é conhecido, mas podem estar envolvidas mordidas de gatos ou roedores, contaminação de feridas cutâneas pelo solo ou possivelmente transmissão por picadas de insetos vetores. *Mycobacterium lepraemurium* não cresce em cultura que utiliza técnicas padrão, mas foi identificada por PCR, com sequenciamento do DNA. Essas técnicas moleculares resultaram na identificação de outras micobactérias (*Mycobacterium visibilis)* potencialmente envolvidas na patogenia de lesões cutâneas clinicamente consistentes com lepra felina. Espécies de micobactérias adicionais provavelmente serão identificadas no futuro. As lesões se desenvolvem geralmente na cabeça, no pescoço e nos membros, mas podem ocorrer em qualquer lugar (Fig. 17-50). Histologicamente, há dois padrões morfologicamente distintos. Em um, há inflamação granulomatosa difusa sem necrose e com grande número de bacilos álcool-ácido resistentes. Alguma dessas infecções foram causadas por *M. visibilis.* No outro padrão, há granulomas com necrose central, circundados por uma zona de linfócitos. Os bacilos álcool-ácido resistentes, em pouco ou moderado

número, geralmente estão limitados à área de necrose. Algumas dessas infecções foram causadas por *M. lepraemurium.*

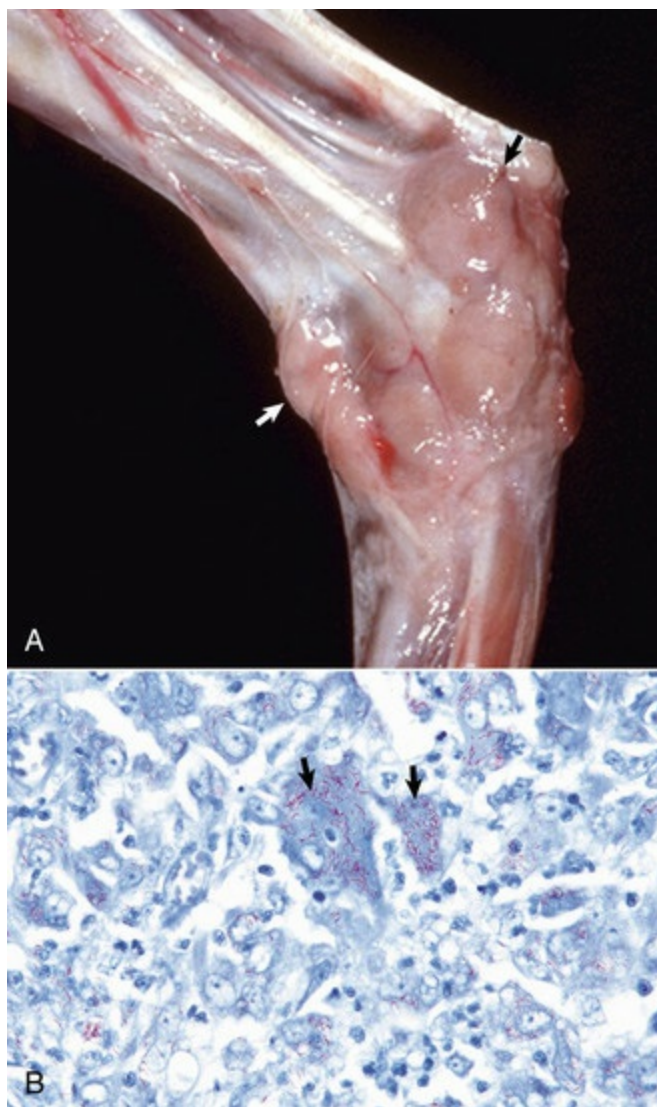



Fig. 17-50 Síndrome da lepra felina, *Mycobacterium lepraemurium* (e às vezes outras *Mycobacterium* sp. como *Mycobacterium visibilis)*, paniculite granulomatosa nodular, subcutânea, gato.

A, Perna. Observe os múltiplos nódulos agrupados *(setas)*, que consistem em inflamação granulomatosa. Na inflamação na lepra felina, os nódulos crescem lentamente e estão presentes na pele ou no subcutâneo, especialmente na face, no membro torácico ou tronco. **B,** Macrógrafos contêm inúmeras micobactérias de coloração vermelha *(seta).* Coloração Ziehl-Neelsen.

*(**A** cortesia de Dr. Charles Leathers, Washington State University. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics, Edmonds, Washington.)*

Raramente, a dermatite nodular granulomatosa por bacilos álcool-ácido resistentes se desenvolve na cabeça, no pavilhão auricular dorsal ou em outras extremidades distais em cães, com frequência em raças de pelo curto (síndrome do granuloma leproide canino). Acredita-se que as micobactérias saprófitas transmitidas por picada de mosquitos sejam as causas da síndrome. Os cães são saudáveis e as

culturas são negativas.

As infecções cutâneas causadas por *M. tuberculosis* e *M. bovis* são raras; as infecções pulmonares e digestivas são mais comuns, mas as infecções de pele podem se desenvolver sozinhas ou em combinação com a doença disseminada. O diagnóstico sugestivo das infecções por micobactérias é dado ao se considerar a espécie animal afetada, o aspecto e a localização da lesão clínica e a detecção de bacilos álcool-ácido resistentes no exame citológico ou histopatológico. No passado, a cultura era necessária para a identificação do organismo envolvido. Os bacilos álcool-ácido resistentes podem ser raros em cortes de tecido, especialmente no caso dos agentes oportunistas saprófitas. Alguns organismos, como os da lepra felina e da síndrome do granuloma leproide canino, são extremamente difíceis de cultivar. Assim, o diagnóstico é desafiador. Felizmente, o uso de técnicas imuno-histoquímicas e de PCR, que podem identificar o organismo ou seu material genético no tecido e fornecer resultados em poucos dias, vem reduzindo a necessidade da identificação em culturas. O uso de técnicas genéticas está aumentando nos estudos de micobacterioses em seres humanos e animais. É provável que a taxonomia de doenças micobacterianas seja redefinida com base na utilização de técnicas moleculares.

Dermatite Granulomatosa Bacteriana Causada por Outras Bactérias

Botriomicose é um termo para a dermatite granulomatosa causada por bactérias não filamentosas, como *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Pseudomonas aeruginosa, Actinobacillus lignieresii* e *Proteus* spp. Na botriomicose, essas bactérias formam grânulos "sulfúricos" amarelos pequenos, que consistem em colônias bacterianas centralmente localizadas, circundadas por corpúsculos em formato de clavas, radiantes, de material eosinofílico homogêneo denominado *Splendore-Hoeppli.* Acredita-se que esse material seja, de fato, complexos antígeno-anticorpos. Clinicamente, as lesões são massas nodulares progressivas localizadas nas áreas cutâneas ou subcutâneas, compostas de inflamação granulomatosa com colônias bacterianas inseridas, limitadas pelo material de *Splendore-Hoeppli.* O diagnóstico diferencial histológico de botriomicose inclui infecções por bactérias filamentosas que produzem massas nodulares semelhantes (micetomas actinomicóticos) e massas nodulares causadas por fungos (micetonas eumicóticos).

As bactérias filamentosas também causam dermatite granulomatosa bacteriana com grânulos margeados pelo material de *Splendore-Hoeppli* e são diferenciadas da botriomicose pela coloração de Gram e pela cultura. As bactérias são introduzidas por meio de agressão traumática; são gram-positivas, filamentosas e ramificadas; e incluem várias espécies de *Nocardia* e *Actinomyces*. Outros actinomicetos (p. ex., *Actinomadura, Streptomyces*) também podem contribuir. Os grânulos contêm

filamentos com 1 μm ou menos de diâmetro. A *Nocardia* spp. possui uma tendência limitada para se aglomerar; deste modo, elas não formam tipicamente grânulos. As lesões clínicas são massas cutâneas ou subcutâneas nodulares progressivas, frequentemente com seios drenantes que podem estender-se para os ossos subjacentes, envolvendo-os. Essas massas nodulares são denominadas *micetomas actinomicóticos*. As lesões histológicas são áreas nodulares de inflamação granulomatosa, com fibrose abundante e colônias bacterianas inseridas delimitadas pelo material de *Splendore-Hoeppli*. O diagnóstico diferencial histológico inclui botriomicose e micetoma causado por fungo (consulte a discussão sobre micetomas eumicóticos na seção Micoses Subcutâneas). Um clássico exemplo de micetoma actinomicótico em bovinos é a actinomicose, no qual a infecção começa por meio da implantação traumática de *Actinomyces bovis* na mucosa mandibular (mais que na pele), progredindo até envolver o osso mandibular (Cap. 16).

Lesões Dérmicas Secundárias a Infecções Bacterianas Sistêmicas por Bactérias Produtoras de Toxinas

As infecções bacterianas sistêmicas também podem causar lesões de pele nos animais por embolização bacteriana para a pele durante a sepse, por produção de toxina, por infecção direta das células endoteliais vasculares ou por doença de precipitação de complexos antígeno-anticorpo. Em algumas infecções, há mais de um mecanismo envolvido. As lesões refletem frequentemente o dano vascular, especificamente a vasculite e a trombose.

As lesões cutâneas causadas por *Erysipelothrix rhusiopathiae* (erisipelas) em suínos resultam da embolização bacteriana na pele durante a sepse. As lesões consistem em áreas róseas a púrpuro-escuras, elevadas, firmes, quadradas ou romboides (Fig. 17-51) e são causadas por vasculite, trombose e isquemia (infarto). O formato romboide representa, provavelmente, a área da pele suprida pelos vasos trombóticos.

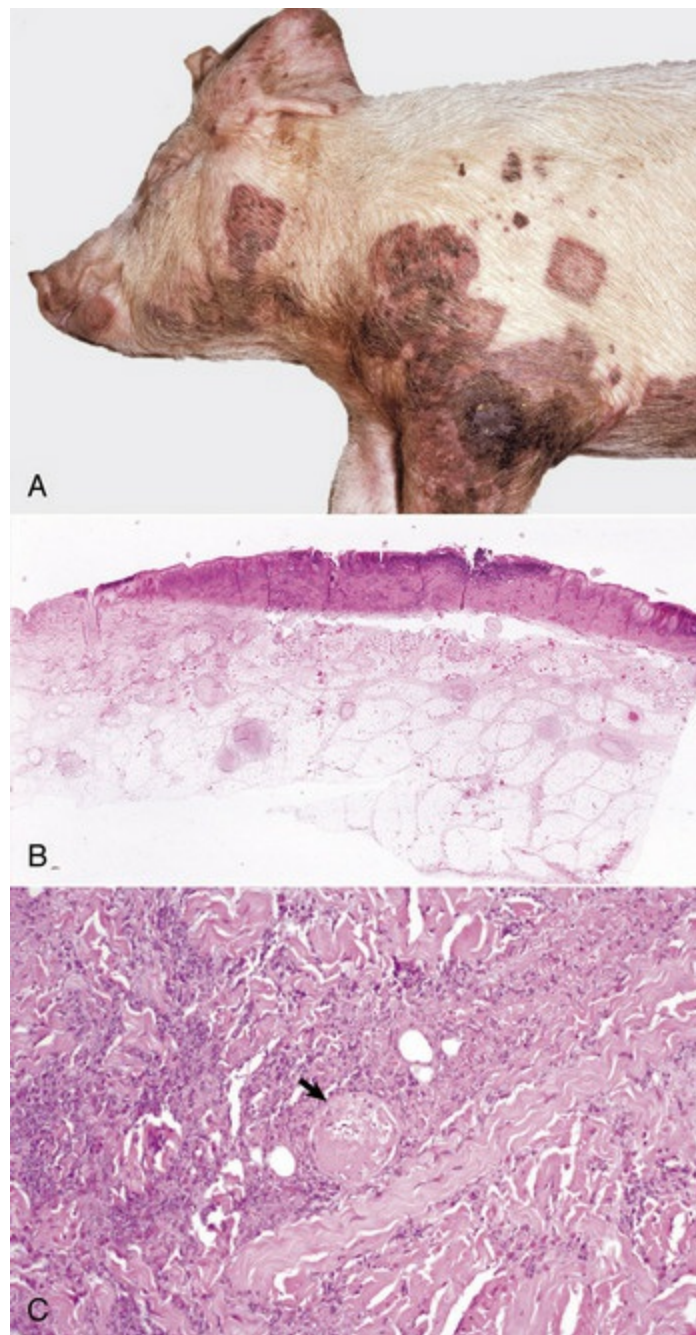



Fig. 17-51 Infecção por Erysipelothrix rhusiopathiae, pele hirsuta, suíno.

A, As lesões avermelhadas romboidais na pele são infartos secundários à trombose, de embolização por embolia séptica. **B,** A epiderme e a derme se tornam necróticas no infarto. A derme e a epiderme normais estão na extrema esquerda. Coloração H&E. **C,** Observe a trombose do vaso *(seta)*. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)*

A salmonelose septicêmica produz cianose dos pavilhões auriculares externos e do abdome por causa da dilatação dos capilares, congestão e trombose. A trombose provoca necrose das extremidades distais. O mecanismo de agressão vascular envolve trombose venosa induzida por endotoxina. A infecção sistêmica por *Burkholderia multocida* pode produzir lesões semelhantes em suínos. *Escherichia coli* produz a toxina

Shiga-like II, que causa doença edematosa nos suínos. A toxina Shiga-like II danifica o endotélio e a túnica média das pequenas artérias e arteríolas em várias áreas do corpo, causando degeneração vascular, necrose e edema. As lesões macroscópicas de pele na doença edematosa dos suínos consistem em acúmulo de fluido claro (edema) no tecido subcutâneo do nariz, pálpebras, área submandibular, abdome ventral e áreas inguinais. Histologicamente, o tecido subcutâneo está edematoso e, algumas vezes, pode estar evidente na pele e em outras áreas do corpo, com edema, hemorragia, necrose da musculatura lisa e degeneração hialina da túnica média dos vasos.

Ultimamente, condições semelhantes às da síndrome do choque tóxico em seres humanos raras vezes têm sido descritas em cães e mais raramente em outras espécies domésticas. Em humanos, a síndrome do choque tóxico é uma doença febril aguda, que resulta em hipotensão, choque, erupção cutânea extensa e envolvimento de três ou mais sistemas de órgãos viscerais. A patogênese envolve a liberação de exotoxinas bacterianas (p. ex., síndrome do choque tóxico da toxina1 e enterotoxinas) produzidas por certas cepas de *Staphylococcus aureus,* que geralmente causam infecções menores ou ocultas. As exotoxinas atuam como superantígenos e, portanto, não precisam ser processadas por células apresentadoras de antígenos para causar ativação dos linfócitos T e resultar na ativação de um grande número de linfócitos T em um curto período de tempo. Os linfócitos T são estimulados a produzir citosinas, incluindo TNF-α, IL-1 e interferon, que parecem causar o dano tecidual e sinais de síndrome do choque tóxico. Menos comumente, estreptococos do grupo A são a causa da síndrome do choque tóxico. No entanto, em contraste com infecções menores ou ocultas associadas ao *Staphylococcus aureus*, a síndrome do choque tóxico estreptocócica geralmente é associada à bacteremia e fasciíte necrosante grave (inflamação da gordura subcutânea e planos fasciais). Os estreptococos envolvidos produzem exotoxina pirogênica A que tem semelhanças com a síndrome do choque tóxico da toxina1 e parece contribuir para o desenvolvimento da síndrome.

Assim como em humanos, dois tipos de síndromes semelhantes ao choque tóxico ocorrem em cães. Em um deles, *Streptococcus canis* geralmente é a causa de infecção grave localizada na pele ou outro local (p. ex., pulmão ou do trato urogenital) com a liberação presumida de toxinas bacterianas que causam grave choque sistêmico secundário. Clinicamente, as lesões da *fasciíte necrosante* são dolorosas, quentes e inchadas. A gordura subcutânea, a fáscia e a pele sobreposta podem se tornar necrosadas e se desprender. A hipertrofia se deve à necrose da gordura e ao acúmulo de exsudato entre os planos fasciais (fasciíte e/ou celulite). Histologicamente, as lesões incluem edema, hemorragia, necrose, inflamação supurativa e trombose. Ocasionalmente, observam-se vasculite e colônias de cocos. A condição pode evoluir

rapidamente para sepse, falência múltipla de órgãos e morte se não for realizado tratamento agressivo precoce. Febre ou sintomas semelhantes ao choque estão presentes. Com exceção da área com fasciíte, a pele não é afetada.

O segundo tipo de síndrome semelhante ao choque tóxico foi descrito em cães sem fasciíte necrosante. Essa síndrome tem semelhanças clínicas e histológicas distintas da síndrome do choque tóxico estafilocócico em humanos. No entanto, o local da infecção e produção de exotoxina ainda não foi documentado. Os cães ficam depressivos, com febre e anorexia. As lesões clínicas da pele incluem eritema macular predominantemente envolvendo o tronco e as pernas. Alguns cães apresentam edema nos membros. As vesículas ou pústulas são observadas em cães e podem progredir para crostas. As úlceras podem ser vistas em lesões avançadas. As lesões histológicas são idênticas às observadas na síndrome do choque tóxico estrafilocócico humano. Os cães apresentam dermatite perivascular superficial a intersticial, neutrofílica, mistura de células com congestão dérmica, edema e às vezes hemorragia. Uma característica única é a presença de ceratinócitos apoptóticos na epiderme e no epitélio folicular superficial, limitado por neutrófilos ou eosinófilos ocasionais. Pústulas epidérmicas superficiais e crostas podem ser observadas. Áreas de apoptose pode se tornar confluentes, resultando em necrose de espessura total e ulceração da epiderme. As lesões podem ser fatais se a antibioticoterapia adequada não for administrada precocemente.

As infecções bacterianas também podem desenvolver-se por extensão direta das infecções bacterianas de tecido profundo, como miosite clostridial e celulite. O *Clostridium novyi* pode causar celulite grave, toxemia e morte nos carneiros jovens, cujas cabeças ficaram traumatizadas por cabeçadas durante a estação reprodutiva. Os esporos do solo entram pelas lacerações na base dos chifres, germinam, produzem toxinas e resultam em celulite e toxemia. O edema da cabeça e do pescoço resulta no termo vulgar *cabeça grande* ou *cabeça inchada. O Clostridium chauvoei* é um invasor secundário de feridas, nas quais os esporos podem germinar, proliferar e produzir exotoxinas hemolíticas e necrosantes que provocam necrose extensa da pele e do tecido subjacente (gangrena gasosa).

A febre maculosa das Montanhas Rochosas, a doença riquetsial mais importante associada a lesões cutâneas, é causada por *Rickettsia rickettsii*, um organismo que infecta as células endoteliais. Esse organismo é transmitido por carrapatos, principalmente *Dermacentor andersoni* e *Dermacentor variabilis*. A doença é sazonal, correspondendo ao aumento da atividade dos carrapatos e seu contato. Além dos sinais sistêmicos, os cães afetados apresentam eritema cutâneo, ocular, genital e oral, com petéquias, edema, necrose e ulceração como consequência direta do dano à célula endotelial e da vasculite causada pela riquétsia.

Infecções Digitais dos Ruminantes (Pododermatites Bacterianas) (Tabela 17-9)

Pododermatite Proliferativa (*Canker*)

Pododermatite proliferativa em equinos, também conhecida como *Canker*, é uma condição dolorosa, proliferativa e inflamatória do casco. A causa da pododermatite proliferativa no equino é desconhecida, mas a doença parece ser polimicrobiana na natureza. A condição tem sido associada à presença de uma variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas e, em alguns casos, à colonização dos tecidos por uma espécie ainda não identificada de espiroquetas. *Bacteroides* sp. e *Fusobacterium necrophorum* foram isolados em alguns casos. A patogênese da formação da lesão ainda não é conhecida, mas umidade e ambientes imundos muitas vezes predispõem à doença. Geralmente afeta os membros pélvicos de equinos, mas pode afetar qualquer membro de qualquer raça de equino, até mesmo aqueles mantidos em ambientes secos e limpos. Lesões iniciais consistem em lesão focal de tecido de granulação, rosa e elevada, que sangra facilmente e é circundado por uma zona cinza ou marrom localizada na ranilha. Essa lesão evoluirá para proliferações semelhantes a papilomas com formações filiformes excessivas, macias, brancas, que emanam da ranilha, sola e, às vezes, do teto e da parede do casco do pé afetado. Alguns casos estarão com mau cheiro e terão coleções de exsudato branco e caseosas. Microscopicamente, áreas de acentuada hiperplasia papilar epidérmica associada a hiperceratose e infiltrados neutrofílicos da epiderme estão presentes. O estrato espinhoso exterior pode conter áreas de acentuada degeneração balonosa. A derme contém infiltrados neutrofílicos superficias e linfoplasmocíticos. A população mista de bactérias gram-positivas e gram-negativas pode ser identificada no epitélio superficial, mas os micro-organismos não são consistentemente associados às áreas de inflamação. Em alguns casos, espiroquetas foram identificados dentro da epiderme proliferativa.

Tabela 17-9 Infecções Digitais de Equinos e Ruminantes

Espécie	Desordem	Fatores Predisponentes	Bactérias Envolvidas	Gravidade	Contagiosa
Equinos	Pododermatite proliferativa (cancro)	Umidade, ambiente sujo	*Bacteroides* sp., *Fusobacterium necrophorum*, possível espiroquetas	Claudicação pode ser grave	Não
Equinos	Pododermatite necrosante (*thrush*)	Umidade, fertilização impactada, lama, conformação do casco	*Fusobacterium necrophorum*	Claudicação grave, vasta deliberação, perda e deformidade da ranilha, infecção de tecidos profundos	Não
Bovinos	Dermatite digital papilomatosa (verrugas no pé; verrugas cabeludas no calcanhar)	Condições úmidas prolongadas	Provavelmente espiroqueta *Treponema* sp.	Claudicação moderada a grave	Sim
Bovinos	Necrobacilose da pata	Trauma	*Fusobacterium necrophorum* *Bacteroides melaninogenicus*	Pode ser grave com celulite envolvendo tendões, articulações e ossos	Não
Bovinos	*Footrot*	Trauma e umidade	*Dichelobacter nodosus* *Fusobacterium necrophorum* Outras bactérias	*Footrot* moderada, similar à doença benigna em ovinos	Sim
Ovinos	*Footrot*, forma virulenta	Umidade e trauma	*Dichelobacter nodosus* mais *Fusobacterium necrophorum* e outras bactérias	Grave; cerpas virulentas de *Dichelobacter nodosus* produzem mais enzimas proteolíticas	Sim
	Footrot, forma benigna	Umidade e trauma	*Dichelobacter nodosus* *Fusobacterium necrophorum*	Moderada; cerpas menos virulentas de *Dichelobacter nodosus* produzem menos enzimas proteolíticas e menos patogênicos	Sim
	Necrobacilose da pata I. Dermatite digital ovina		*Fusobacterium necrophorum* Outra bactéria mas não *Dichelobacter nodosus*	Clinicamente similar à *footrot* benigna	Não
	II. Abscessos da pata	Temporadas de chuva	*Fusobacterium necrophorum*	Pode causar claudicação grave com deformidade permanente da pata	Não
	A. Abscessos do calcanhar (necrose bulbar infecciosa) B. Abscessos do dedão (abscessos lamilares)	Ovino adulto pesado	*Arcanobacterium pyogenes*		
Ovinos	Dermatite digital contagiosa ovina (CODD)	Umidade e trauma	Provavelmente *Dichelobacter nodosus* e espiroqueta *Treponema* sp.	Claudicação grave, dor com possível degeneração da parede do casco	Sim

Pododermatite Necrosante (*Thrush*)

Pododermatite necrosante do equino é uma condição dolorosa, necrosante da ranilha e sulcos centrais e laterais do casco. É causada pela bactéria anaeróbica *Fusobacterium necrophorum*. O aprisionamento de materiais úmidos e a penetração bacteriana, como esterco e lama, levam ao amolecimento do tecido da ranilha e permitem a colonização pela bactéria. A condição afeta mais frequentemente o membro pélvico, mas pode afetar todos os cascos. As lesões iniciais são de descoloração preta e amolecimento da ranilha, acompanhadas por um odor muito ruim. Com o tempo, a descoloração e o amolecimento disseminam-se nos tecidos mais profundos e mais áreas da ranilha. As lesões consistem em exsudato preto e de mau cheiro e perda de tecido da ranilha. Em casos crônicos graves, o a região distal do membro pode inchar e rachar, e a ranilha se torna esponjosa e irregular, friável e pode sangrar. Pode haver atrofia na ranilha conforme ocorra a desintegração do

tecido. Características macroscópicas geralmente são diagnósticas, mas as lesões microscópicas consistem em degeneração, necrose e inflamação supurativa do epitélio da ranilha e, por vezes, de tecidos mais profundos. Colonização bacteriana dos tecidos normalmente está presente.

Dermatite Digital Papilomatosa

A dermatite digital papilomatosa é uma dermatite dolorosa, contagiosa dos membros dos bovinos. Ocorre no mundo todo. A causa da dermatite digital papilomatosa é desconhecida, mas a doença parece ser polimicrobiana. Espiroquetas pertencentes ao gênero *Treponema* desempenham um papel preponderante. Em geral, a condição também é associada a situações de manejo, nas quais as patas dos bovinos permanecem úmidas por períodos prolongados. A patogenia da formação da lesão ainda é desconhecida. A dermatite digital papilomatosa afeta geralmente a pele proximal e adjacente ao espaço interdigital no aspecto caudal (plantar) dos membros pélvicos. As lesões macroscópicas são caracterizadas por placas redondas a ovais, bem circunscritas, vermelhas, com mais de 6 cm de diâmetro, com superfície granular úmida propensa a sangramento e odor pungente muito forte. As lesões são parcial a completamente alopécicas e podem ser delimitadas por pelos hipertrofiados, duas a três vezes mais compridos que o normal. Microscopicamente, isso corresponde a áreas de hiperplasia epidérmica branda com focos de erosão, necrose, degeneração balonosa e microabscessos. A derme contém inflamação perivascular mínima. Bactérias mistas podem estar presentes nos detritos necróticos mais externos, mas somente os espiroquetas estão presentes na epiderme viável mais profunda. Com o passar do tempo, as lesões se tornam progressivamente mais proliferativas e menos dolorosas. As lesões maduras são similares a verrugas, irregulares, com papilas filamentosas que medem 0,5 a 1 mm de diâmetro e 0,1 a 3 cm de comprimento. Elas são amarelo-pálidas, cinza ou marrons. Histologicamente, as lesões mais antigas são compostas de projeções similares a folhagens ou placas de epiderme acentuadamente hiperplásica com paraceratose e hiperceratose. Focos de necrose e hemorragia, degeneração balonosa e agregados de neutrófilos estão espalhados por toda a epiderme hiperplásica (Fig. 17-52). No estágio seguinte, a inflamação é mais intensa na derme e os plasmócitos podem ser numerosos. As lesões são dolorosas, forçando o animal a sustentar seu peso sobre uma ponta da pata afetada, o que resulta no aplainamento do contorno da ponta (junção) e atrofia dos bulbos do calcanhar.

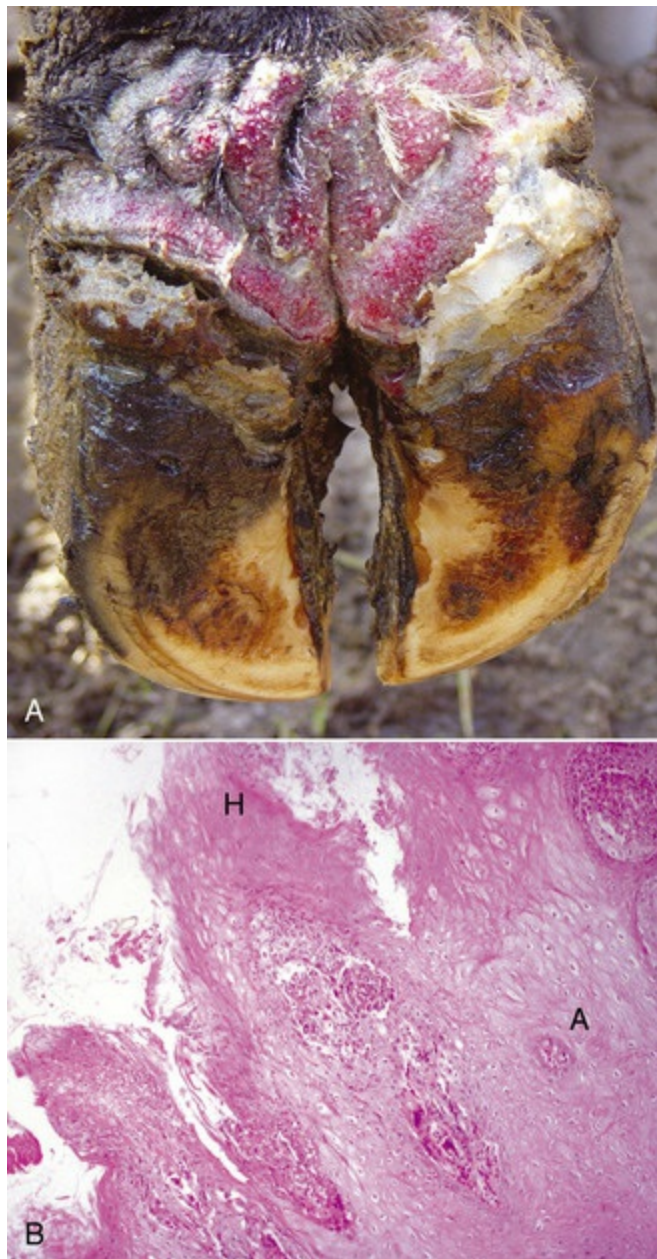



Fig. 17-52 Dermatite papilomatosa digital, pele, bovino.

A, Observe as áreas úmidas, irregulares, alopécicas e avermelhadas sobre os bulbos do calcanhar. As lesões duram várias semanas a poucos meses. **B,** Observe a hiperplasia epidérmica papilar (ver também a Fig. 17-11). A epiderme está espessada por hiperceratose *(H)* e acantose *(A)*. A maioria das células acantóticas tem degeneração balonosa. A epiderme hiperplástica reveste a papila dérmica, a qual contém vasos congestos e focos de células inflamatórias mistas. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. Jan Shearer, College of Veterinary Medicine, University of Florida. **B** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)*

A dermatite digital papilomatosa tem importância econômica porque frequentemente causa claudicação moderada a grave, resultando em perda de peso, redução da produção de leite e baixo desempenho reprodutivo A maioria dos casos ocorre em vacas leiteiras, mas a infecção foi relatada em gado de corte. Embora a doença ocorra em bovinos de todas as idades, a incidência mais alta parece ser nas novilhas leiteiras no momento da substituição.

Necrobacilose Bovina

A necrobacilose dos bovinos ocorre de forma secundária ao traumatismo da pele interdigital e é causada por *Fusobacterium necrophorum* e *Bacteroides melaninogenicus*. Há claudicação com dermatite interdigital e celulite com fissuras e necrose que podem estender-se para estruturas mais profundas da pata, como a falange distal, o osso sesamoide distal, a articulação interfalangiana distal e os tendões.

Footrot

O *footrot* se desenvolve nos ovinos quando há fatores predisponentes, como umidade e trauma, dano na epiderme interdigital, que possibilitam a colonização por uma variedade de micro-organismos, inclusive o *Fusobacterium necrophorum* da pele ou fezes. Se os ovinos abrigarem a bactéria anaeróbica obrigatória *Dichelobacter nodosus* na pele interdigital, o *footrot* irá se desenvolver. O *footrot* é uma infecção bacteriana sinérgica do *Dichelobacter nodosus* (que elabora proteases e fatores estimuladores de crescimento que auxiliam a penetração bacteriana da pele e o crescimento bacteriano) e do *Fusobacterium necrophorum* (responsável pela maior parte da necrose e inflamação). O *footrot* em ovinos ocorre em formas virulentas e benignas, enquanto em bovinos há uma forma benigna. A forma virulenta se deve ao *Dichelobacter nodosus* mais virulento que produz significativamente maior quantidade de enzimas proteolíticas (proteases, incluindo elastase), permitindo maior penetração bacteriana na epiderme. Na forma virulenta, as proteases também tendem a ser mais termoestáveis. O *footrot* virulento é mais persistente (pode durar mais de um ano, se não for tratado), afeta alta porcentagem de ovinos, mais de um membro e pode culminar em morte devido à emaciação resultante da dor intensa e da relutância em pastar. As lesões iniciais do *footrot* começam na região interdigital bulbar (interna). Afeta os dois dedos e se caracteriza por pele erodida, vermelha, úmida e inchada. A infecção se dissemina ao redor do bulbo do calcanhar à matriz epidérmica do casco, e resulta em exsudato malcheiroso que separa a pele interdigital do casco. As lesões progridem para o bulbo e a sola e, finalmente, para as superfícies axial e abaxial (mais externa) da parede do casco. O epitélio germinativo não é destruído. Após tentativa de regeneração, o novo casco também é destruído. Nas infecções crônicas, os cascos podem se tornar compridos e deformados. O *footrot* benigno em ovinos e bovinos é brando, confinado à pele interdigital e pode apresentar uma ligeira separação do casco e do calcanhar. O casco também pode crescer exageradamente.

Necrobacilose Ovina

Nos ovinos, a necrobacilose dos membros inclui a dermatite interdigital ovina e os

abscessos de pata. A dermatite interdigital ovina é uma dermatite necrosante aguda que clinicamente é similar ao *footrot* benigno. A dermatite interdigital ovina é diferenciada do *footrot* por não apresentar *Dichelobacter nodosus* no esfregaço ou na cultura do exsudato. Os abscessos da pata incluem os do calcanhar (necrose bulbar infectante) e os das pontas dos dedos (abscessos lamelares). Os abscessos da pata são mais comuns nas estações úmidas e nos animais adultos com sobrepeso. Além de *Fusobacterium necrophorum, Arcanobacterium pyogenes (Actinomyces pyogenes)* pode ser isolado das lesões.

Dermatite Digital Ovina Contagiosa

Dermatite digital ovina contagiosa (CODD) é uma infecção recém-documentada e grave do casco de ovinos relatada no Reino Unido e raramente na Irlanda. A doença é de grande preocupação para o bem-estar do animal. A causa desta forma de dermatite digital em ovinos ainda não está completamente definida, mas é considerada polimicrobiana, com *Dichelobacter nodosus* e possíveis espiroquetas que pertencem ao gênero *Treponema* desempenhando papel na patogênese. A condição difere do *footrot* típico em ovinos, pois as lesões têm início agudo, são mais graves e caracterizadas por lesões ulcerativas da banda coronária e da parede do casco em alguns casos (*footrot* afeta o calcanhar e a região interligada). A CODD também falha em responder ao tratamento convencional e não é prevenida por vacinas. A patogenia da formação da lesão ainda é desconhecida. Lesões macroscópicas iniciais consistem em úlceras na banda coronária e progridem para o afrouxamento e possível queda da parede do casco. Lesões interdigitais não são relatadas. Lesões microscópicas ainda não foram descritas.

Infecções Fúngicas (Micóticas)

Infecções micóticas foram classificados em quatro categorias básicas: superficial, cutânea, subcutânea e sistêmica (Quadro 17-8). A capacidade para montar uma resposta inflamatória é predominante, resolvendo a infecção. As infecções micóticas tendem a ocorrer mais frequentemente nos animais com resistência comprometida devido a doenças sistêmicas debilitantes – como diabetes melito ou neoplasia – ou em animais tratados com glicocorticoides, outros agentes imunossupressores ou antibióticos de amplo espectro por períodos prolongados.

Quadro 17-8 Infecções Fúngicas Cutâneas

Superficiais (limitadas ao pelo ou estrato córneo)

Piedra

Trichosporon beigelii

Cutâneas (limitadas ao pelo, estrato córneo, unhas)

Dermatófitos

Microsporum canis

Microsporum gypseum

Trichophyton mentagrophytes

Candida spp.
Malassezia spp.

Subcutâneas (geralmente limitadas ao tecido cutâneo e subcutâneo, às vezes linfático)

Micetoma eumicótico

Curvularia geniculata

Madurella spp.

Acremonium spp.

Pseudoallescheria spp.

Phaeococcus spp.

Pseudomicetoma dermatofítico
Cromomicose
Hialo-hifomicose
Esporotricose
Entomoftoromicose (ficomicose)
Oomicose (pitiose e lagenidiose)

Sistêmicas (geralmente porta pulmonar de entrada mas pode afetar a derme e a subcutânea)

Blastomicose

Coccidioidomicose
Criptococcose
Histoplasmose

Micoses Superficiais

As micoses superficiais são infecções restritas ao estrato córneo ou pelo, com mínima ou nenhuma reação dérmica. Piedra é uma micose superficial rara causada por *Trichosporon beigelii* e foi descrita em cães e equinos. As lesões consistem em hipertrofia mínima restrita à porção extracelular da haste pilosa.

Micoses Cutâneas

As micoses cutâneas (também incluídas nas micoses superficiais por alguns autores) são infecções do tecido ceratinizado, incluindo pelos, unhas e epiderme. Os fungos normalmente estão restritos às camadas cornificadas e só são encontrados muito raramente na derme ou no tecido subcutâneo, mas a destruição tecidual e a resposta do hospedeiro podem ser extensas. As infecções em animais incluem dermatofitose, candidíase cutânea e dermatite por *Malassezia.*

Dermatofitoses

As dermatofitoses são infecções fúngicas da pele, pelo e unhas de animais domésticos, causadas por fungos taxonomicamente relacionados, conhecidos como dermatófitos. Os gêneros patogênicos incluem *Epidermophyton, Microsporum* e *Trichophyton*. A dermatofitose ocorre no mundo todo. É a micose cutânea (superficial) mais importante e comum em seres humanos e animais, especialmente em gatos. As micoses superficiais e cutâneas (dermatofitoses) são adquiridas por contato com animais infectados ou por contato com as escamas caídas de animais infectados. As dermatofitoses são capazes de colonizar estruturas ceratinizadas (pelo, unhas) e o estrato córneo, produzindo doença sem ao menos penetrar no tecido vivo. A doença clínica da infecção dermatófita é o resultado da reação do hospedeiro ao organismo e seus subprodutos. Os dermatófitos são mais contagiosos que outras infecções fúngicas, são mais comuns nos ambientes quentes e úmidos, e os animais jovens são mais suscetíveis que os adultos. Os animais mantidos em áreas superlotadas, sujas ou úmidas e aqueles com nutrição inadequada também são mais suscetíveis. As espécies que infectam geralmente os animais domésticos estão incluídas nos gêneros *Microsporum* e *Trichophyton*. O *Epidermophyton* é adaptado aos seres humanos (antropofílico) e raramente infecta os animais. Os dermatófitos zoofílicos (p. ex.,

Microsporum canis) são patógenos primários de animais, mas podem infectar seres humanos. O *Microsporum canis* é tão bem adaptado, especialmente nos gatos de raça pura, de pelo longo, que ocorre infecção inaparente. Os dermatófitos geofílicos (p. ex., *Microsporum gypseum)* estão presentes no solo como saprófitas, mas sob condições favoráveis podem infectar seres humanos e animais, se a integridade da pele for quebrada ou se o sistema imunológico do hospedeiro estiver comprometido.

Os dermatófitos invadem os tecidos cornificados (estrato córneo, hastes pilosas e unhas) produzindo enzimas proteolíticas que os auxiliam a penetrar na superfície da cobertura lipídica. As hifas fúngicas invadem o tecido cornificado e as hifas se quebram em cadeias de artrósporos. Os produtos elaborados pelos dermatófitos causam irritação dérmica e agressão à epiderme. Os produtos fúngicos e as citosinas liberadas pelos ceratinócitos danificados resultam em hiperplasia epidérmica (hiperceratose, paraceratose e acantose) e inflamação dérmica. As células inflamatórias chegam através dos vasos superficiais (dermatite perivascular superficial) e, subsequentemente, migram através das camadas epidérmicas (exocitose) para as camadas ceratinizadas invadidas, formando microabscessos intracórneos. A exocitose de células inflamatórias para as paredes e para a luz vascular resulta em foliculite mural e luminal e, se a parede folicular for destruída, em furunculose. A infecção bacteriana aumenta a gravidade da foliculite e da furunculose. As lesões macro e microscópicas são altamente diversificadas e variam de uma infecção assintomática a uma massa nodular eruptiva (quérion), a massas nodulares granulomatosas profundas paniculares ou dérmicas, contendo hifas fúngicas distorcidas (pseudomicetoma), a unhas descoradas, malformadas, friáveis, quebradas ou perdidas (onicomicose).

As lesões macroscópicas na pele coberta por pelo apresentam, frequentemente, formato circular ou irregular, manchas de alopecia escamosas a crostosas (Fig. 17-53), que podem coalescer e envolver grandes porções do corpo. Nas áreas de inflamação, os fungos tendem a morrer no centro das lesões, mas estão viáveis na periferia, dando origem, assim, a anéis vermelhos e ao termo *micose*. A perda de pelo se deve à quebra das hastes pilosas e sua perda nos folículos inflamados. As pápulas e

as pústulas foliculares podem estar presentes. Nos animais com furunculose grave, a inflamação pode estender-se para a derme profunda e subcutânea, originando os tratos drenantes. Os padrões microscópicos incluem perifoliculite, foliculite luminal ou furunculose e hiperplasia epidérmica com microabscessos intracórneos. Em muitas lesões, hifas septadas ou esporos estão presentes nas hastes pilosas e no estrato córneo da epiderme ou dos folículos (Fig. 17-54, *B)*.

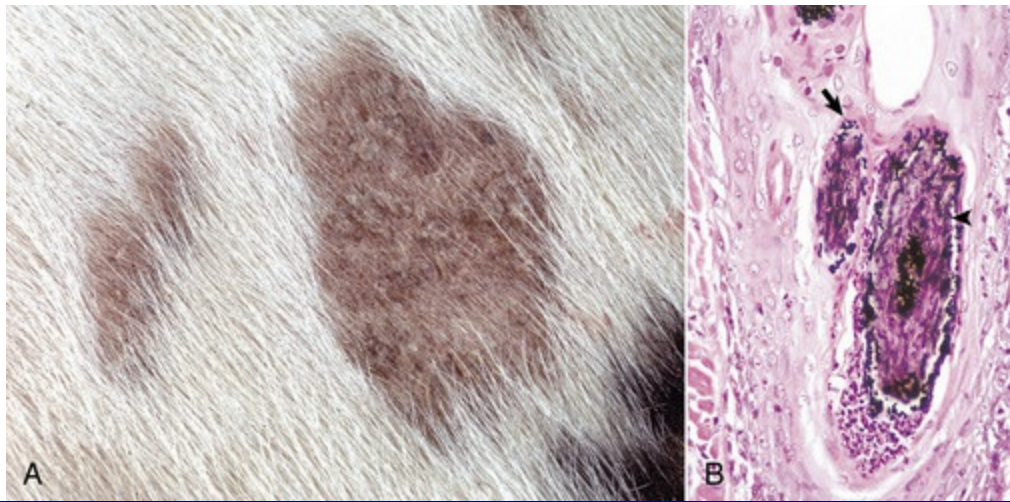



Fig. 17-53 Dermatofitose, foliculite luminal, pele hirsuta.

A, Dermatofitose, presumivelmente por *Trichophyton verrucosum,* bovino. Observe as áreas ovoides, irregulares, sem pelos, marrom-escuras, com superfície levemente crostosa. **B,** Infecção por dermatófito, provavelmente por *Microsporum canis* envolvendo o folículo piloso, cão. Observe os esporos *(setas)* ao longo da periferia e as hifas *(pontas de seta)* no interior da haste pilosa A perda de pelo se deve à quebra das hastes e à foliculite mural e luminal, que interfere na produção de novos pelos e causa aumento da perda dos pelos antigos. Metenamina de prata de Gomori (GMS) – Contracoloração com H&E.

*(**A** cortesia de Dr. H. Denny Liggitt, University of Washington. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

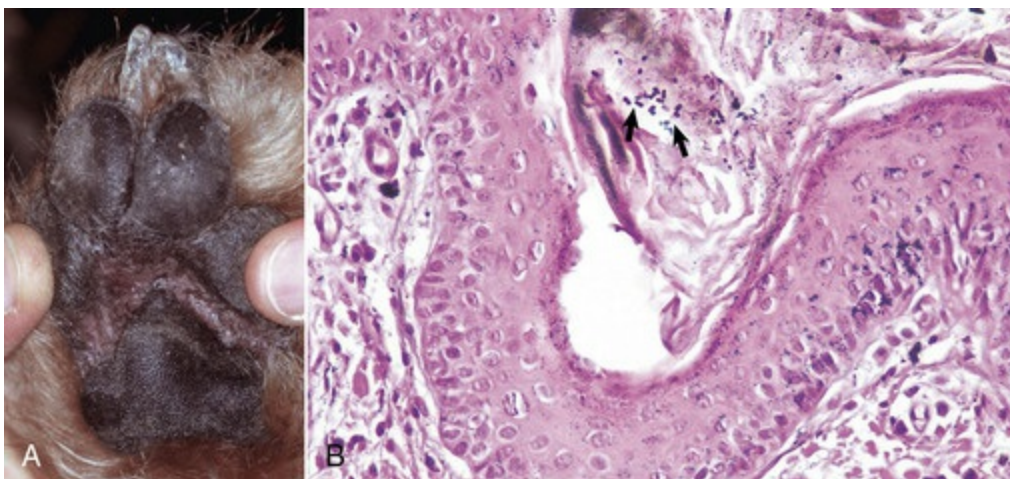



Fig. 17-54 Dermatite interdigital *(Malassezia pachydermatis),* pele, cão.

A, Neste cão com dermatite atópica, a pele interdigital apresenta-se eritematosa, úmida e levemente liquidificada, indicando cronicidade. **B,** Pele hirsuta. Estratos córneos contêm diversas leveduras de *Malassezia paquidermatis (setas),* que são bilobadas (formato de amendoim). A derme está levemente edematosa. Observe a separação dos feixes de colágeno por fluido extracelular não corado a levemente anfofílico. Metamina de prata de Gomori (GMS) – Contracoloração com H&E.

*(**A** cortesia de Dr. David Duclos, Animal Skin and Allergy Clinic. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Candidíase

Candidíase é uma infecção por levedura, causada por *Candida* sp., habitante normal da pele e do trato gastrointestinal (Figs. 7-28 e 7-29). A infecção ocorre quando a resistência do hospedeiro está comprometida. As infecções por *Candida* sp. são raras nos animais domésticos e geralmente ocorrem nas membranas mucosas e junções mucocutâneas. As lesões clínicas consistem em inflamação exsudativa, pustular a ulcerativa, dos lábios (queilite), da mucosa oral (estomatite) e do canal auricular externo (otite externa). As lesões microscópicas consistem em inflamação pustular neutrofílica espongiótica, paraceratose e ulceração com exsudação. As leveduras estão presentes nos exsudatos superficiais.

Dermatite por *Malassezia*

A dermatite por *Malassezia* é causada por *Malassezia pachydermatis (Pityrosporum canis),* uma levedura isolada do canal auricular externo e da pele normal. Essa levedura prolifera e produz doença clínica quando o microclima ou as defesas do hospedeiro estão alterados. As lesões podem ser regionais (interdigitais, óticas, perianais ou intertriginosas) ou mais generalizadas (Fig. 17-54). Macroscopicamente, as lesões são eritematosas, muitas vezes hiperpigmentadas, liquenificadas, alopécicas ou escamosas. As lesões microscópicas consistem em hiperceratose, paraceratose focal, dermatite pustular espongiótica variável, acantose e presença de *Malassezia pachydermatis* dentro da ceratina superficial. Como os organismos *Malassezia* podem ser perdidos durante o processamento do tecido, a citologia é o método mais seguro de avaliação do número de leveduras presentes. Números reduzidos nos cortes histológicos com lesões compatíveis com dermatite por *Malassezia* geralmente são

considerados significativos, especialmente com lesões clínicas características concomitantes (Fig. 17-54).

Micoses Subcutâneas

As micoses subcutâneas são causadas por fungos que, após implantação traumática, invadem o tecido cutâneo e o subcutâneo. Algumas infecções permanecem localizadas, mas outras se disseminam para os vasos linfáticos. As doenças nessa categoria incluem micetomas eumicóticos, pseudomicetoma dermatofítico, cromomicose subcutânea, hialo-hifomicose subcutânea, esporotricose, entomoftoromicose e oomicose (pitiose e lagenidiose, não fungos verdadeiros). O aspecto macroscópico das micoses subcutâneas e das infecções granulomatosas profundas causadas por bactérias superiores são semelhantes. Normalmente, um ou mais nódulos são ulcerativos, às vezes com seios drenantes. Microscopicamente, as lesões das micoses subcutâneas consistem em inflamação supurativa, piogranulomatosa ou granulomatosa, nodular ou coalescente.

Micetomas Eumicóticos

Os micetomas eumicóticos desenvolvem-se mais frequentemente em equinos e cães; são infecções fúngicas raras que resultam em expansões nodulares cutâneas ou subcutâneas progressivas de inflamação granulomatosa, podem apresentar seios drenantes e se assemelham à botriomicose e aos micetomas actinomicóticos. A porta de entrada ocorre pela agressão traumática da derme ou tecido subcutâneo; a maior parte dos fungos envolvidos nessas infecções são saprófitas. *Curvularia geniculata* é o fungo geralmente isolado em animais; outros gêneros de fungos incluem *Madurella, Acremonium, Pseudoallescheria* e *Phaeococcus*. As lesões histológicas consistem em massas nodulares de inflamação granulomatosa com fibrose e exsudato, no qual há grânulos compostos de massas de hifas fúngicas ramificadas e septadas, com 2 a 4 μm de diâmetro. Os grânulos variam em tamanho, formato, cor e textura, com a borda de material de *Splendore-Hoeppli*. A cultura identifica o organismo envolvido.

Pseudomicetoma Dermatofítico

O pseudomicetoma dermatofítico é uma rara infecção dérmica, profunda ou subcutânea, geralmente causada por *Microsporum canis* e que se desenvolve predominantemente em gatos Persas, sugerindo a possibilidade de um déficit genético específico na imunidade inata ou adaptativa nessa raça. Presume-se que haja ruptura de folículos, com liberação de dermatófitos para a derme subfolicular. As lesões macroscópicas são similares a outras micoses subcutâneas. As lesões microscópicas se encontram na derme subfolicular ou no tecido subcutâneo e consistem em resposta inflamatória granulomatosa e agregados entremeados de hifas com dilatações irregulares. As hastes pilosas no interior dos folículos adjacentes contêm hifas e esporos de *Microsporum*.

Cromomicose

A cromomicose é uma infecção micótica produzida por espécies de fungos pigmentados (demaciáceos) de uma variedade de gêneros com hifas septadas de parede escura. Os gêneros incluem *Alternaria, Drechslera, Exophiala, Phialophora* e outros. Esses fungos são patógenos de plantas, saprófitos do solo ou, em alguns casos, pertencentes à microbiota normal que penetra na pele nos locais de trauma. A maior parte dessas infecções permanece restrita à pele e ao tecido subcutâneo, mas elas podem disseminar-se para outros tecidos por meio da drenagem linfática em hospedeiros imunocomprometidos. Macroscopicamente, as lesões consistem em nódulos cutâneos alopécicos ou cobertos por pelos que podem ulcerar ou drenar (Fig. 17-55). Microscopicamente, as lesões são caracterizadas por focos de inflamação granulomatosa, piogranulomatosa ou granulomatosa rica em linfócitos, contendo organismos fúngicos pigmentados. A cultura é necessária para a identificação específica do fungo envolvido. A cromomicose ocorre em felinos, bovinos, equinos e, raramente, em cães. A hialo-hifomicose (paecilomicose) é semelhante à cromomicose, exceto pela não pigmentação (não demaciácea) da hifa fúngica no tecido. Os organismos incluem *Pseudoallescheria* sp., *Acremonium* sp., *Fusarium* sp., *Paecilomyces* sp. e *Geotrichum* sp.

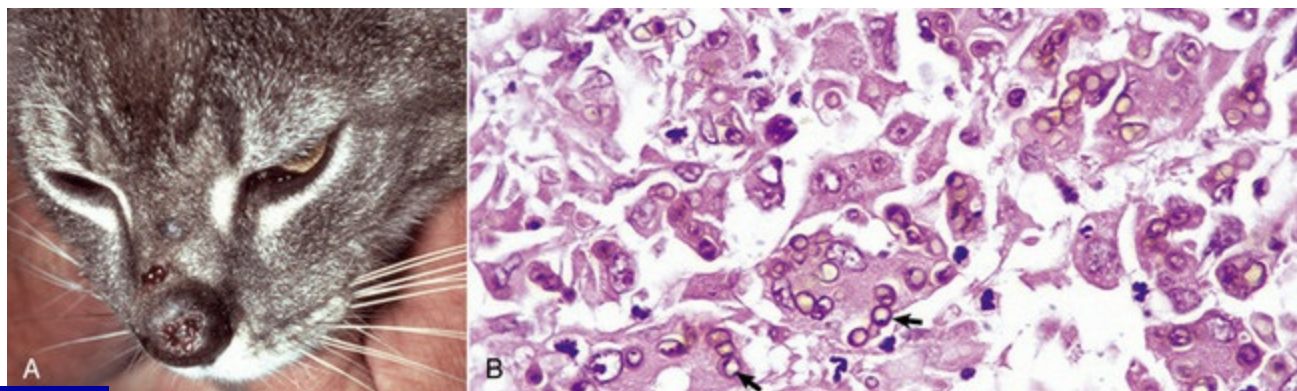



Fig. 17-55 Infecção fúngica oportunista cutânea, cromomicose, dermatite granulomatosa, pele, felino.

A, Infecção do plano nasal e dorso do nariz. Há dermatite granulomatosa e nodular ulcerativa principalmente sobre o plano nasal. Há uma úlcera no dorso do nariz. **B,** Dermatite granulomatosa. Observe os macrófagos contendo fungos leveduriformes (*setas*) pigmentados *(dematiáceos)*. A presença de fungos pigmentados indica que a condição é a cromomicose. O fungo específico não foi cultivado. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. Alexander Werner, Valley Veterinary Specialty Service. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Esporotricose

A esporotricose, causada por *Sporothrix schenckii,* é uma micose incomum que ocorre nas formas cutânea, linfático-cutânea e disseminada em cavalos, mulas, bovinos, cães e gatos. O *Sporothrix schenckii* é um fungo saprófita dimórfico encontrado em detritos orgânicos úmidos e entra no corpo por implantação traumática. Os nódulos cutâneos ulcerados e as fístulas desenvolvem-se no ponto de inoculação e ao longo dos vasos linfáticos (linfangite), mas a disseminação visceral é incomum. Desenvolve-se inflamação piogranulomatosa subcutânea ou dérmica profunda. Os organismos são corpúsculos ovoides a alongados (formato de cigarro), frequentemente estão distribuídos de forma dispersa e são difíceis de encontrar em seções histológicas. Imuno-histoquímica, cultura microbiológica ou ambas podem ser necessárias para confirmar a infecção. O exsudato que contém os organismos é infectante para seres humanos se forem introduzidos em feridas cutâneas.

Oomicose (Pitiose e Lagenidiose)

Oomicose é o termo utilizado para a infecção dérmica e subcutânea causada por *Pythium insidiosum* ou *Lagenidium* sp., os quais são leveduras aquáticas dimórficas e

pertencentes aos Oomicetos, do reino Protista. A pitiose afeta geralmente a pele dos membros e troncos de cães, gatos, bovinos e equinos. A lagenidiose só foi descrita em cães. Muitas infecções desenvolvem-se pela exposição à água parada. Acredita-se que uma mínima contaminação da ferida de pele seja suficiente para que a infecção ocorra. As infecções são mais comuns em climas tropicais e subtropicais, inclusive na Costa do Golfo nos Estados Unidos, e são caracterizadas clinicamente por lesões eritematosas, necrosantes e nodulares que ulceram e drenam (Fig. 17-56). Pode haver destruição extensa do tecido por inflamação e necrose. Uma característica macroscópica única da pitiose em equinos é a presença de fragmentos de tecido necrosado com hifas, amarelo, friável, e que podem ser destacados das lesões (denominados *kunkers*). A pitiose no cão é uma doença de rápida progressão, debilitante e frequentemente fatal. Ela é mais observada em cães jovens de raças grandes. Apesar de a pitiose cutânea ser mais comum, a pitiose gástrica também ocorre em cães desta mesma raça. A lagenidiose no cão também é uma doença agressiva. Os cães podem apresentar lesões em outros órgãos além da pele e dos linfonodos. Histologicamente, as hifas ou estruturas similares a hifas estão em áreas de inflamação eosinofílica a piogranulomatosa, dérmicas ou subcutâneas. Os organismos podem não ser prontamente visíveis em cortes corados em H&E. Assim, colorações especiais como a impregnação por metenamina de prata de Gomori (GMS) podem ser necessárias para a identificação do organismo. Pitiose, lagenidiose e entomoftoromicose (ver a discussão seguinte) não podem ser diferenciadas uma das outras pelo exame dos cortes histológicos. Os ensaios de PCR para detectar DNA oomicótico e a análise por imunoblot são necessários para diferenciar essas doenças umas das outras. Também são necessárias técnicas especiais de coleta e cultura.

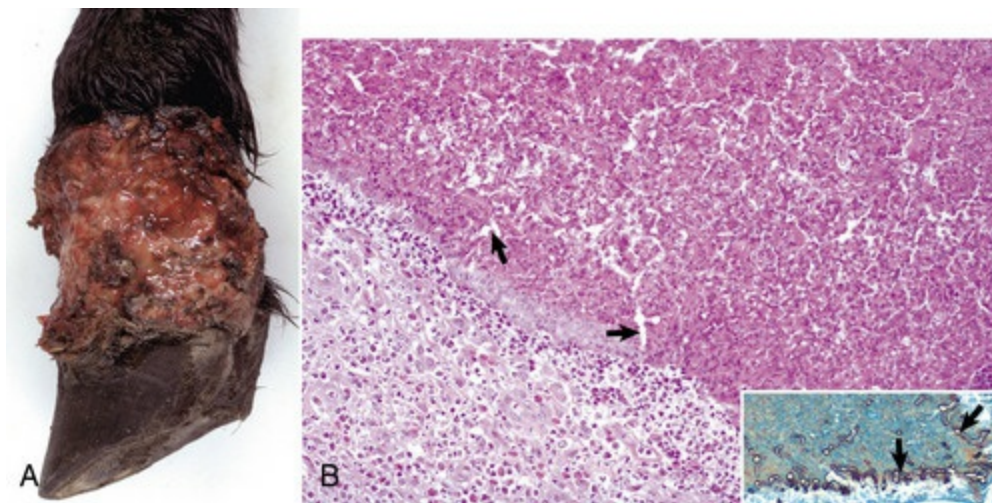



Fig. 17-56 Pitiose cutânea, *Pythium insidiosum,* pele, equino.

A, Membros, porção distal. Observe a extensa úlcera com dermatite exsudativa e granulomatosa, multinodular, coalescente. Infecção com *Pythium insidiosum* resulta em extensa inflamação e tecido danificado. O tecido necrosado e os detritos inflamatórios exsudam pela superfície ulcerada. **B, O**bserve a margem de detritos necróticos *(metade superior direita)* e dermatite granulomatosa e eosinofílica *(metade inferior esquerda)*. Estruturas similares a hifas de *Pythium insidiosum* não se coram bem com H&E, mas podem ser visíveis como espaços claros semelhantes a hifas embebidas nos detritos necróticos (*setas*). Coloração H&E. *Início,* Inúmeros organismos de *Pythium insidiosum* são pintados de preto *(setas).* Metenamina de prata de Gomori (GMS).

*(**A** cortesia de University of Florida Clinical Dermatology Service. **B** e **Início** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)*

Entomoftoromicose (Zicomicose)

Entomoftoromicose refere-se a infecções dérmicas e subcutâneas produzidas por *Basidiobolus sp.* e *Conidiobolus sp.*, fungos saprófitas que entram no corpo por inalação ou implantação traumática por ferimentos ou insetos. A maioria das infecções por *Basidiobolus* sp. foi descrita em equinos. Infecções por *Conidiobolus* sp. foram descritas em cavalos, lhamas, ovinos e cães. A disseminação sistêmica de *Conidiobolus* sp. desenvolve-se em cães e ovinos. Como na oomicose, as infecções são mais comuns em climas tropicais e subtropicais. As características clínicas e histológicas são similares às da oomicose. A diferenciação entre entomoftoromicose e oomicose exige cultura e outras técnicas como PCR e imunoblot. A diferenciação é terapeuticamente importante porque as infecções com ficomicetos (fungos verdadeiros) podem responder ao tratamento antifúngico, o que não ocorre com os oomicetos.

Micoses Sistêmicas

O trato respiratório, especialmente o pulmão, quase invariavelmente é a porta de entrada e infecção primária nas micoses sistêmicas, mas as infecções cutâneas e subcutâneas podem ocorrer como parte de uma doença disseminada ou por implantação direta do fungo por meio de trauma. As micoses sistêmicas incluem *Blastomyces dermatitidis, Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans* e *Histoplasma capsulatum*. As infecções por esses fungos podem ocorrer em animais com função imune aparentemente normal, mas são mais extensas nos animais imunocomprometidos. Macroscopicamente, uma ou mais áreas nodulares na pele podem ulcerar e apresentar tratos drenantes. Histopatologicamente, há áreas nodulares de inflamação granulomatosa ou piogranulomatosa na derme e, possivelmente, no tecido subcutâneo. *Cryptococcus neoformans* pode causar uma resposta granulomatosa, mas a inflamação geralmente é menos grave que em outras doenças fúngicas. Os organismos criptococócicos possuem uma cápsula mucinosa que não se cora por H&E. Microscopicamente, quando a inflamação é leve, as cápsulas dos numerosos organismos na lesão dão ao tecido uma aparência multicística (tipo bolha de sabão). É necessário citologia e microscopia para o diagnóstico. As características morfológicas dos organismos (inclusive os com cápsula mucicarmina-positiva, como os *Cryptococcus*) são suficientes para o diagnóstico.

Infecções por Algas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Infecções Parasitárias

Os ectoparasitas incluem ácaros e carrapatos (quando possuem oito membros) e piolhos, pulgas e moscas (quando possuem seis membros) (Quadro 17-9). A presença desses ectoparasitas é denominada *infestação*. Os endoparasitas que causam lesões incluem os nematodos, trematodos e protozoários, e sua presença é chamada de *infecção*. Os parasitas produzem numerosos efeitos adversos, inclusive dano ao couro

e predisposição a infecções secundárias. Os parasitas artrópodes (com membros articulados) também servem de vetores para infecções por bactérias, espiroquetas, helmintos, riquétsias, protozoários e vírus. A reação cutânea aos parasitas varia de acordo com o número de parasitas, localização, hábitos alimentares e resposta imunológica do hospedeiro. A reação cutânea frequentemente é mediada, em parte, por mecanismos imunes (hipersensibilidade).

Quadro 17-9 Infestações Cutâneas Parasitárias

Ácaros

Demodex sp.

Sarcoptes sp.
Notoedres sp.
Otodectes sp.
Psoroptes sp.
Chorioptes sp.
Cheyletiella sp.
Psorergates sp.
Neotrombicula e *Eutrombicula* spp.

Carrapatos

Argasid (mole)

Ixodídeo (duro)

Piolhos

Mallophaga (picado)

Anoplura (sugador de sangue)

Pulgas

Ctenocephalides felis e *Ctenocephalides canis*

Moscas

Picada de insetos adultos

Mosca do chifre, mosca do estábulo, mutuca, mosca do alce, moscas pretas, insetos que picam, mosquitos

Miíase
Calliphoridae, Sarcophagidae, *Cuterebra* sp., *Hypoderma* sp., Bicheira, *Dermatobia* sp.

Helmintos

Larvas

Ancilostomídeos, *Habronema* sp., *Pelodera* sp., *Necator* sp., *Strongyloides* sp., *Gnathostoma* sp., *Bunostomum* sp.

Filarial

Onchocerca sp., *Stephanofilaria* sp., *Elaeophora* sp., *Parafilaria* sp., *Suifilaria* sp., *Dirofilaria* sp., *Acanthocheilonema* sp.

Protozoários

Leishmania sp.

Raramente outros gêneros

Ácaros

As infestações por ácaros podem causar lesões cutâneas sérias nos animais domésticos e perdas econômicas nos animais de produção. Os ovinos dos Estados Unidos estão livres de infestação de ácaros, exceto pelo *Demodex* sp. Os bovinos, entretanto, podem ser infestados por uma variedade de ácaros, incluindo os gêneros *Sarcoptes, Psoroptes* e *Chorioptes*, que são doenças de notificação obrigatória. As infestações por ácaros são raras em equinos, exceto pelo *Chorioptes* sp., que produz dermatite dos membros distais nas raças mais pesadas. As infestações por ácaros também podem causar doença cutânea grave em cães (*Demodex canis, Sarcoptes scabiei, Otodectes cynotis)*, gatos (*Demodex cati, Demodex gatoi, Otodectes cynotis, Notoedres cati)* e suínos (*Sarcoptes scabiei*). Na infestação por *Sarcoptes scabiei,* pode ser difícil encontrar os ácaros, exceto na infestação de pele e da orelha externa dos suínos.

A maior parte das espécies de ácaros *Demodex* vive seu ciclo de vida inteiro na luz dos folículos pilosos ou das glândulas sebáceas, como parte da microbiota normal da pele da maioria dos mamíferos. Somente quando o equilíbrio normal entre hospedeiro e parasita é alterado em favor da proliferação do ácaro, as lesões de pele de sarna demodécica são produzidas. Assim, a identificação de grande número de

ácaros imaturos nos raspados de pele ou amostras de biópsia é necessária para o diagnóstico de demodicose. A demodicose é causada por ácaros espécie-específicos; é o principal problema em cães, mas é incomum em outros animais.

Demodicose

A *sarna demodécica* é rara nos equinos. O *Demodex caballi* está presente normalmente nas unidades pilossebáceas das pálpebras e do nariz, geralmente sem produzir lesões. Em contraste, o *Demodex equi* é distribuído por todo o corpo. As lesões clínicas são raras mas, quando presentes, se desenvolvem sobre face, pescoço, ombros ou membros torácicos. São caracterizadas por alopecia e descamação, localizadas a difusas, ou por pápulas, nódulos e pústulas.

A demodicose nos bovinos (*Demodex bovis, Demodex tauri* e *Demodex ghanaensis*) e caprinos (*Demodex caprae*) tem pouco significado clínico, mas a infecção extensa pode prejudicar o couro pelo desenvolvimento de nódulos multifocais na pele sobre ombros, pescoço e face ou em uma distribuição mais generalizada. Os nódulos correspondem aos cistos que estão preenchidos com ácaros e material ceratináceo. A ruptura dos cistos causa dermatite granulomatosa grave e dano ao couro.

Há duas espécies de ácaros em ovinos. O *Demodex ovis* está localizado nos folículos pilosos ou glândulas sebáceas distribuídas pelo corpo e podem causar alopecia, eritema, descamação, pústulas e velo emaranhado. As lesões se desenvolvem sobre face, pescoço, ombros e dorso, mas orelhas, membros e bandas coronárias também podem ser afetados. O *Demodex aries* está localizado nas glândulas sebáceas da vulva, prepúcio e narinas e pode produzir lesões papulares, raramente pustulares, ou nodulares.

Demodex phylloides de suínos causa pápulas cobertas por escamas progredindo para nódulos que ficam cheios de detritos ceratináceos e ácaros que danificam a pele. As lesões se desenvolvem na pele ventral do corpo, pálpebras e nariz.

A demodicose é um dos distúrbios de pele mais comuns em cães na América do Norte. Vários ácaros demodécicos diferentes foram identificados em cães: *Demodex canis* (mais comum), *Demodex injai* (raro) e *Demodex cornei* (raro), um ácaro

pequeno. *Demodex canis* e *D. injai* vivem em folículos capilares e podem ser encontrados em glândulas sebáceas. *Demodex cornei* é encontrado na superfície da pele. Infecções mistas com *D. canis* e *D. injai Demodex canis* e *Demodex cornei* foram relatadas. *Demodex injai* foi associado a demodicose generalizada e revestimento piloso clinicamente oleoso. *Demodex cornei* foi associado a demodicose generalizada e localizada. A maior parte da demodicose canina é causada pelo *Demodex canis* e ocorre em duas formas clínicas, localizada e generalizada, sendo as duas comuns em cães jovens. A transmissão da mãe para a ninhada ocorre por meio do contato de pele durante a amamentação. Cães puros, de muitas raças são predispostos a infestações, sugerindo uma base hereditária para a doença. Ela está relacionada a um déficit primário na imunidade mediada por células. Pesquisas científicas sugerem que o defeito seja uma disfunção do linfócito T-auxiliar, que resulta em agressão pelo linfócito T-citotóxico. As lesões ativas de demodicose resultam em foliculite mural linfocítica com dano mediado por linfócitos aos ceratinócitos da parede folicular. Especula-se que os ceratinócitos foliculares expressem autoantígenos alterados ou antígenos de *Demodex,* provocando a destruição imunomediada da parede folicular. A imunodeficiência secundária, causada pela supressão do linfócito T, também é ssociada à demodicose, particularmente se uma infecção por *Staphylococcus intermedius (pseudointermedius)* estiver presente. A imunodeficiência secundária melhora conforme a demodicose se resolve. Resultados de estudos discordam de que a imunodeficiência secundária possa ser causada pela infecção bacteriana associada ou pela infestação de ácaros. A demodicose ocorre em cães adultos com distúrbios metabólicos subjacentes (hipotireoidismo, hiperadrenocorticismo) ou em cães que recebem fármacos (glicocorticoides ou fármacos citotóxicos) que podem comprometer o sistema imune. Há também casos idiopáticos.

As lesões macroscópicas de demodicose localizada no cão consistem em uma a várias pequenas áreas alopécicas, eritematosas, descamantes sobre a face ou membros torácicos (Fig. 17-25). A demodicose generalizada canina geralmente envolve grandes áreas do corpo; as lesões consistem em grandes máculas coalescentes de eritema, alopecia, comedões, descamação e crostas. As lesões microscópicas

iniciais incluem: hiperceratose epidérmica, perifoliculite e foliculite mural e de interface, linfocítica, incluindo leve degeneração das células basais foliculares, incontinência pigmentar folicular e ácaros intraluminais (Fig. 17-25). Os folículos podem se tornar obstruídos com grande número de ácaros, ceratina e sebo. A infecção bacteriana secundária causa foliculite neutrofílica que, em conjunto com a proliferação de ácaros e hiperceratose, progride até a ruptura do folículo. Ácaros, bactérias, ceratina e sebo espalham-se pela derme, estimulando dermatite granulomatosa a piogranulomatosa. Frequentemente, observam-se granulomas perifoliculares com porções de ácaros. As lesões macroscópicas em cães com infecção bacteriana secundária grave incluem pápulas, pústulas, edemas e tratos drenantes. Na demodicose grave, a inflamação e os organismos se espalham para o tecido subcutâneo e desenvolvem linfadenite e septicemia. As lesões crônicas graves consistem em fibrose dérmica com eliminação das estruturas anexas.

Nos gatos, a demodicose é rara e é causada por duas espécies de ácaros, uma (*Demodex cati)* vive nos folículos e glândulas sebáceas e a outra (*Demodex gatoi*) reside na superfície da pele, dentro do estrato córneo. A menos que a resposta imunológica esteja comprometida, as lesões associadas a *Demodex cati* normalmente estão localizadas no queixo, pálpebras, cabeça ou pescoço. Quando a resposta imunológica está comprometida, como nas infecções retrovirais felinas, desenvolvem-se lesões generalizadas de eritema, descamação, alopecia, pústulas e crostas. Histologicamente, os gatos com *Demodex cati* têm hiperceratose epidérmica e folicular, com atrofia folicular. A inflamação é mínima. O sinal mais comum associado à presença de *Demodex gatoi* é o prurido, resultando no ato de se limpar excessivamente e em alopecia. O *Demodex gatoi* é contagioso entre os gatos e existe o estado de portador assintomático.

Sarna

A sarna é causada pelo *Sarcoptes scabiei*, um ácaro altamente contagioso. É o ectoparasita mais importante dos suínos. É comum em cães e incomum ou raro em equinos, bovinos, ovinos, caprinos e felinos. Os ácaros se instalam em túneis no

estrato córneo e produzem prurido intenso decorrente, principalmente, de reações de hipersensibilidade, embora a irritação causada pelas secreções também exerça um papel. As lesões começam nas orelhas externas, cabeça e pescoço e tornam-se generalizadas. As lesões iniciais incluem máculas, pápulas, crostas e escoriações. As lesões crônicas são escamosas, liquenificadas e sem pelo (Fig. 17-57). Microscopicamente, as lesões iniciais consistem em dermatite perivascular superficial com eosinófilos, mastócitos e linfócitos. Espongiose focal leve pode ser observada. Pequenas crostas paraceratóticas podem se desenvolver conforme as lesões espongióticas envelhecem. As lesões crônicas estão associadas à acantose epidérmica com marcante formação de rede de pregas, hiperceratose compacta, paraceratose, crostas e dermatite perivascular superficial com eosinófilos, mastócitos e linfócitos. Nas áreas de escoriação, neutrófilos – e com o tempo, cicatrização dérmica – podem estar evidentes. Ácaros, ovos de ácaros ou fezes podem ser encontrados em túneis no estrato córneo (Fig. 17-57, *B)*, mas não são comumente observados em cortes teciduais, devido ao pequeno número de ácaros.

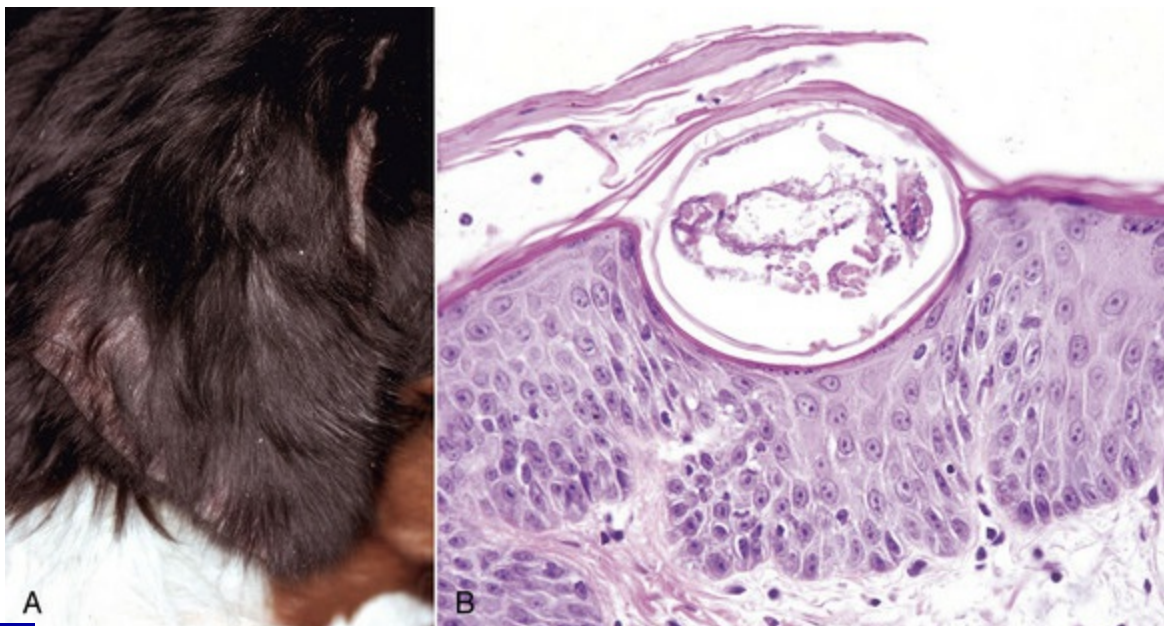



Fig. 17-57 Infestação por *Sarcoptes scabiei,* pele, cão.

A, Orelha. Observe alopecia, eritema e descamação ao longo da borda da orelha. **B,** Observe o corte de um ácaro no estrato córneo. Hiperceratose epidérmica, acantose e formação da rede de pregas (*rete pegs*) ocorrem em resposta ao ácaro e ao autotraumatismo causado pelo intenso prurido. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)*

Sarna Notoédrica

A infestação por ácaros notoédricos é causada por *Notoedres cati.* É um ácaro que infesta gatos, coelhos e, ocasionalmente, raposas, cães e seres humanos. É uma doença pruriginosa rara mas altamente contagiosa. É caracterizada inicialmente por uma erupção papular eritematosa, seguida de escamas, crostas e alopecia e, quando crônica, com liquenificação. As lesões começam no pescoço e pavilhões auriculares, e se estendem para cabeça, face e pata, podendo se tornar generalizadas. As lesões microscópicas consistem em dermatite hiperplásica perivascular eosinofílica, com leve espongiose e crostas. Em gatos, os ácaros são facilmente encontrados no estrato córneo nos cortes de tecido ou nos raspados de pele.

Sarna Otodécica

A infestação causada pelo *Otodectes cynotis* ocorre nos canais das orelhas externas de cães e gatos e, ocasionalmente, pode ser encontrada em outras partes do corpo. O ácaro vive na superfície da pele e pode ser observado por visualização direta. Como o *Otodectes* pode estar presente em outras áreas do corpo além das orelhas, é importante diferenciá-lo dos ácaros *Sarcoptes* e *Notoedres,* que podem ser identificados em raspados de pele que foram examinados microscopicamente ou, algumas vezes, em cortes de tecido.

Sarna Psoróptica

A infestação de ácaros psorópticos em ovinos, bovinos, equinos, caprinos, coelhos e outros animais é causada por diversas espécies de ácaros específicos. O *Psoroptes cuniculi* vive na superfície da pele, alimentando-se de gordura e, posteriormente, das crostas serosas e hemorrágicas que exsudam da pele traumatizada. Ele infesta os canais auriculares externos de coelhos, equinos, caprinos e ovinos. *Psoroptes equi* infesta a base da crina e da cauda, além da pele sob o topete dos equinos. O *Psoroptes ovis* causa grave doença em bovinos e ovinos, produzindo lesões parasitárias de pele espessada e descamação seca que começam na cernelha e se espalham devido ao

traumatismo autoinfligido persistente. Nos ovinos, a infestação pelo ácaro psoróptico é denominada *caspa de ovino.* As lesões se desenvolvem sobre a cernelha e laterais. As áreas lanadas são envolvidas principalmente por crostas e tornam-se aderidas ao velo embaraçado e com o tempo se expandem e coalescem. O dano se deve ao traumatismo autoinfligido, resultante do prurido associado à irritação e a reações de hipersensibilidade. A lesão microscópica consiste em dermatite espongiótica, hiperplásica, hiperceratótica ou perivascular superficial exsudativa com eosinófilos. O autotraumatismo provoca erosões, úlceras e exsudação sérica e de leucócitos. Nenhum caso de *Psoroptes ovis* foi relatado em ovinos nos Estados Unidos desde 1970.

Sarna Corióptica

A sarna corióptica, causada pelo *Chorioptes bovis,* afeta bovinos, equinos, caprinos e, em alguns países, ovinos. O ácaro não é espécie-específico. Os ácaros na superfície da pele causam irritação e prurido, que provocam autotraumatismo e lesões macroscópicas de pele eritematosa, papular, crostosa, descamante, sem pelos e espessada sobre os membros pélvicos inferiores, escroto, cauda, períneo, úbere e coxas dos bovinos; membros inferiores de equinos; escroto e membros pélvicos inferiores de ovinos; e membros inferiores, quartos posteriores e abdome de caprinos. As lesões microscópicas são semelhantes àquelas observadas em outras infestações de ácaros residentes de superfície.

Queiletiose

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Ácaros Psorergáticos (Psoróbicos)

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Trombiculíase

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Carrapatos

Os carrapatos compreendem duas famílias, Ixodidae (carrapatos duros que contêm escudo, uma placa quitinosa dura na superfície dorsal anterior) e Argasidae (carrapatos moles que não possuem o escudo). A maior parte dos carrapatos patogênicos pertence à família Ixodidae. Uma exceção é o *Otobius megnini*, um carrapato que parasita todos os animais domésticos e produz grave otite externa. Infestações pesadas de carrapatos, particularmente por carrapatos argasídeos adultos que se alimentam repetidamente, podem causar anemia. Como ectoparasitas sugadores de sangue obrigatórios, os carrapatos também atuam como vetores de muitas doenças potencialmente graves originadas do sangue, como *Rickettsia* (febre maculosa das Montanhas Rochosas), *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme), *Anaplasma marginale* (anaplasmose) e peste suína africana. As picadas de carrapato também produzem agressão à pele no local de fixação, o que predispõe infecções bacterianas secundárias, provocando abscessos ou septicemia e miíase. Reações adversas a carrapatos dependem, em parte, do conteúdo das secreções salivares. Foi demonstrado que a saliva do carrapato contém fatores anti-hemostáticos, anti-inflamatórios e imunossupressores. Acredita-se que esses fatores facilitem a alimentação e a transmissão das doenças originadas dos carrapatos. Além disso, as secreções salivares de diversas espécies de carrapatos ixodídeos (p. ex., *Dermatocentor andersoni* e *Dermatocentor variabilis* na América do Norte) contêm neurotoxinas que podem causar paralisia aguda ascendente do neurônio motor inferior no hospedeiro. Se o carrapato for removido, os sintomas desaparecem rapidamente.

A gravidade das reações cutâneas locais varia não somente com as secreções salivares, mas também com a resistência do hospedeiro. Em estudos experimentais, mostrou-se que, em hospedeiros não sensibilizados, resposta inflamatória a partes do aparelho bucal do carrapato profundamente implantadas na derme desenvolve-se no local adjacente à picada, é amplamente composta por neutrófilos e é mínima mesmo

cerca de dois dias após a fixação do carrapato. De forma contrária, hospedeiros previamente sensibilizados desenvolvem reações locais mais rápidas e mais intensas (já em uma hora após a fixação).

As lesões cutâneas estão presentes em uma distância maior dos locais de fixação e basófilos, eosinófilos e neutrófilos estão presentes na epiderme e na derme. A hipersensibilidade basofílica cutânea, uma forma de hipersensibilidade do tipo tardio, exerce um importante papel na imunidade a carrapatos.

Nos casos de ocorrência natural, as lesões macroscópicas incluem pápulas vermelhas que evoluem para áreas circulares eritematosa com diâmetro superior a 2 cm. As lesões progridem para focos de necrose, erosão, úlceras, crostas e, em alguns animais, nódulos. As lesões cicatrizam, deixando cicatriz e alopecia. As lesões histológicas incluem congestão, edema e, algumas vezes, hemorragia com uma cavidade intradémica abaixo, na qual partes da boca do carrapato podem estar presentes. A inflamação consiste em acúmulo perivascular ou difuso de neutrófilos, eosinófilos e basófilos. As lesões de desenvolvimento tardio incluem necrose dermoepidérmica, leucócitos granulocíticos das lesões mais agudas junto com acúmulo de linfócitos e macrófagos nas margens da derme necrosada. No corte transversal da pele (da epiderme até o panículo), essas lesões podem ser triangulares, com o ápice no panículo. Algumas lesões incluem granulomas (granulomas por picadas de artrópodes), nos quais as células inflamatórias destroem a arquitetura tecidual e a forma dos folículos linfoides.

Piolhos

Pediculose é a infestação de piolhos; é causada por duas ordens de piolhos: Mallophaga (piolhos mordedores) e Anoplura (piolhos sugadores de sangue). As infestações são relativamente hospedeiro-específicas, são disseminadas por contato direto e são relativamente fáceis de controlar porque todo o ciclo de vida ocorre no hospedeiro. A pediculose ocorre em geral no inverno quando as temperaturas estão mais frias, a cobertura lanosa ou pilosa está mais comprida, os animais estão reunidos e o plano de nutrição está baixo. Portanto, uma infestação pesada normalmente é indicativa de problema subjacente, como superlotação, mau estado

sanitário ou má nutrição. Geralmente, a pediculose não constitui uma ameaça significativa para o hospedeiro, sendo que os animais com baixas infestações podem não apresentar lesões ou sinais clínicos. A maior parte dos problemas está relacionada à irritação, sendo resultante de prurido. Entretanto, o Anoplura tem estruturas orais com partes penetrantes e suga o sangue. Logo, altas infestações podem causar anemia. Além disso, o *Haematopinus suis*, um piolho sugador que parasita suínos, é economicamente importante porque os piolhos transmitem *Eperythrozoon suis* e os vírus da varíola suína e da peste suína africana. Os malófagos causam sinais menos graves conforme eles se alimentam dos detritos celulares epiteliais. As lesões primárias causadas por piolhos são pequenas e a maioria é secundária ao ato de coçar, friccionar ou morder. A causa do prurido não é conhecida, mas acredita-se que não resulte somente da irritação mecânica As lesões macroscópicas consistem em pápulas, crostas, escoriações e dano autoinduzido ao pelo e lã. Os piolhos e seus ovos são visíveis sobre o pelo ou lã. Os animais infestados por piolhos sugadores podem ficar anêmicos. A perda de peso e a redução na produção de leite podem ser decorrentes da constante irritação associada a algumas infestações.

Pulgas

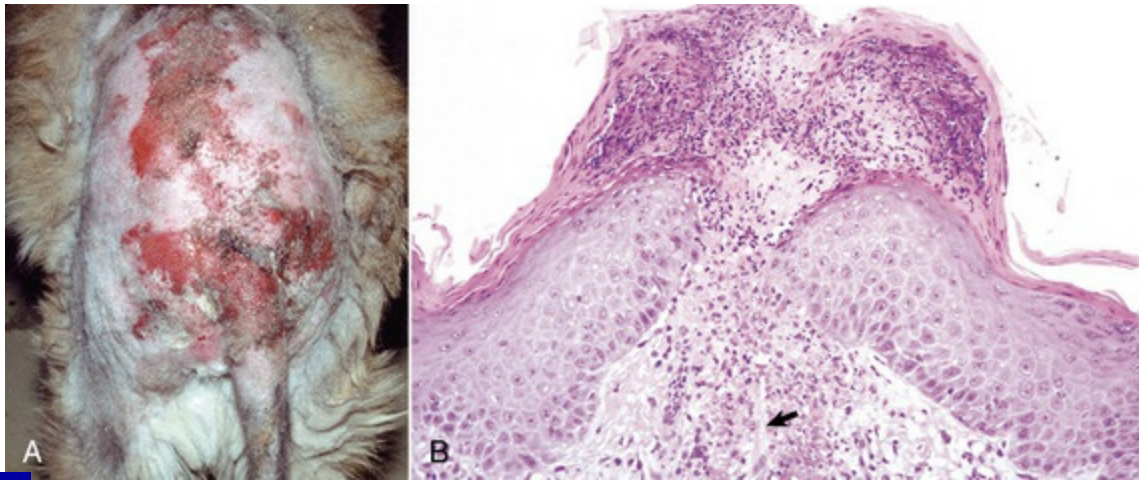
A infestação por pulgas é um problema principalmente em cães e gatos. A pulga causadora de infestações mais comum é a *Ctenocephalides felis*; ela também transmite *Dipylidium caninum*. Pode ocorrer infestação por *Ctenocephalides canis* e, menos comumente, por pulgas que parasitam outros mamíferos e aves. As pulgas podem causar grave irritação na pele por causa da picada frequente e da liberação de enzimas, anticoagulantes e substâncias similares à histamina, reações de hipersensibilidade à saliva e traumatismo secundário autoinfligido por coceira e mordidas. Infestações graves podem causar perda de sangue (anemia), especialmente em filhotes de cães e gatos ou em pequenos adultos debilitados. As lesões ocorrem sobre a região lombossacral dorsal (Fig. 17-58), face caudomedial das coxas, abdome ventral, flancos e na área do pescoço dos gatos. São constituídas por múltiplas pápulas vermelhas e escoriações secundárias (consulte a seção Hipersensibilidade à

Picada de Inseto).

Fig. 17-58 Hipersensibilidade à picada de inseto, pele, dermatite úmida e aguda (dermatite piotraumática), cão.

A, Hipersensibilidade à picada de pulga. O pelo foi cortado para permitir melhor visualização das lesões. Trauma autoinfligido constitui em grande parte a origem da erosão, da exsudação úmida e das crostas na pele deste cão com hipersensibilidade. **B,** Picada de inseto. A crosta serocelular na superfície da epiderme cobre um defeito na epiderme, embaixo da qual, na derme, há uma zona vertical de necrose infiltrada por eosinófilos *(setas)*. Reações de hipersensibilidade a picadas de insetos podem ser pruriginosas e resultam em dermatite úmida e aguda. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. Ben Baker, Washington State University. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Moscas

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult emwww.elsevier.com.br/vetconsu.

Helmintos

As infecções cutâneas de helmintos geralmente não apresentam risco à vida, mas podem ter aparência feia e ser irritantes aos animais de companhia, além de causarem danos ao couro dos animais de produção. As infecções se devem à migração de larvas de helmintos que, como adultos, vivem em locais não cutâneos, ou por infecções filarioides (dermatite filarioide), na qual os adultos ou microfilárias passam algum tempo na pele ou no tecido subcutâneo.

Larva Migrans de Helmintos

Habronemose cutânea

A *habronemose cutânea* (feridas de verão) ocorre nos equinos e é causada pela infecção com larvas de moscas dos estábulos, *Habronema* sp. ou *Draschia* sp., depositadas sobre a pele. A deposição de larvas e as lesões ocorrem em partes do corpo em que a pele está traumatizada, como as pernas, ou onde a pele é úmida e macia, como o prepúcio e a comissura medial do olho (Fig. 17-59). As larvas são incapazes de penetrar na pele normal, mas as picadas de mosca causam dano suficiente para permitir a penetração larval. Macroscopicamente, massas nodulares únicas ou múltiplas, proliferativas, marrons a vermelhas, ulceradas, estão presentes. O corte dessas lesões demonstra pequenos focos arenosos amarelados a brancos. A lesão microscópica consiste em dermatite nodular com eosinófilos, macrófagos epitelioides e, às vezes, células gigantes delimitando as larvas ou os detritos necróticos (Fig. 17-59, *B)*. O tecido de granulação infiltrado por neutrófilos está presente na superfície ulcerada.

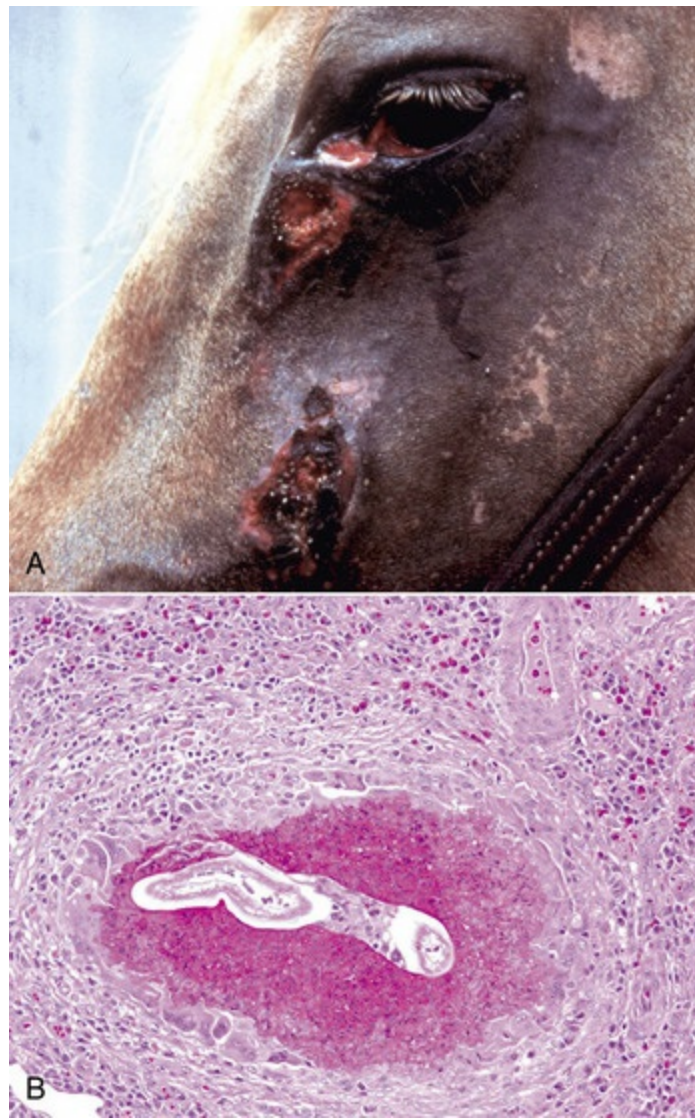



Fig. 17-59 Habronemíase cutânea, *Habronema* sp., pele, equino.

A, Face. Múltiplos nódulos granulomatosos, coalescentes e ulcerados estão presentes na pele da comissura palpebral, na pele imediatamente ventral aos olhos e na pele da superfície lateral da face. Lesões cutâneas de habronemíase se desenvolvem em áreas de pele que estão traumatizadas (geralmente nas pernas) ou que estão úmidas (em torno da genitália ou dos olhos). Neste caso, a umidade da secreção lacrinal pode ter predisposição a picadas de moscas domésticas ou moscas do estábulo, com posterior aparecimento e migração de larvas de *Habronema* sp. na derme. **B,** Observe as secções das larvas nos detritos necróticos delimitados por macrófagos e inflamação mista incluindo eosinófilos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dra. Valerie Fadok, College of Veterinary Medicine, University of Florida. **B** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)*

Ancilostomose

A dermatite por ancilostomose (“bicho geográfico”) é causada por migração cutânea de larvas de *Ancylostoma* ou *Uncinaria* sp. Pápulas vermelhas que coalescem e se desenvolvem em áreas liquenificadas alopécicas ocorrem nas patas de cães e, menos frequentemente, em outras áreas de contato com ambiente não higiênico

contaminado por larvas de vermes. Os coxins podem se tornar moles, a porção ceratinizada pode se separar e dermatite bacteriana secundária e paroníquia podem se desenvolver. As lesões microscópicas consistem em dermatite hiperplásica espongiótica perivascular, com eosinófilos, crostas serocelulares e trajetos de migração. A avaliação parasitológica do tecido fresco pode permitir a identificação das larvas.

Outros helmintos parasitários associados à migração larval cutânea incluem *Pelodera, Necator, Strongyloides, Gnathostoma* e *Bunostomum*. As cercárias de *Schistossoma*, especialmente de aves, podem causar lesões similares.

Dermatite filarioide

Oncocercose é uma *dermatite filarioide* que afeta principalmente os equinos. Os parasitas adultos estão localizados em nódulos no tecido conjuntivo e podem ser assintomáticos. As microfilárias estão localizadas na derme, particularmente na linha média ventral e são a fonte das principais lesões. Hospedeiros intermediários, como os da família dos Simuliidae (borrachudos, mosquitos) e dos Ceratopogonidae (mosquito-pólvora), transmitem as microfilárias. Nem todos os equinos com microfilárias apresentam sinais clínicos ou lesões. Nos equinos com inflamação cutânea atribuída a microfilárias, as microfilárias mortas ou moribundas induzem inflamação mais intensa, e a inflamação pode ser aumentada por terapia microfilaricida. Diferenças na gravidade de lesões entre equinos refletem os diferentes graus de hipersensibilidade às microfilárias, diferentes graus de hipersensibilidade a picadas dos hospedeiros intermediários ou, possivelmente, outros fatores. Evidências recentes em doenças filarioides humanas revelaram que a resposta inflamatória aguda em duas importantes doenças, a elefantíase e a cegueira do Nilo, pode ser, em grande parte, resultante de bactérias endossimbióticas *(Wolbachia)* abrigadas dentro dos parasitas filários. Essas bactérias seriam liberadas para o sangue pelos parasitas vivos, logo após a morte ou agressão a adultos ou por microfilárias. O estímulo inflamatório parece ser induzido por citosinas pró-inflamatórias e quimiotáticos, e depende de receptores de reconhecimento de padrões

conhecidos por contribuir para a imunidade inata. *Wolbachia* foi identificada em muitos parasitas filários em animais, incluindo *Onchocerca gutturosa, Onchocerca linealis, Onchocerca cervicalis* e *Dirofilaria immitis* e *Dirofilaria repens*. No entanto, mais pesquisas são necessárias para determinar o papel, se houver, dessas bactérias nas doenças parasitárias filarioides em animais. Na oncocercose equina, as lesões clínicas relacionadas às microfilárias desenvolvem-se na cabeça, no pescoço, na face medial dos membros torácicos, no tórax ventral e no abdome e consistem em alopecia fragmentada a difusa, eritema, descamação, crostas e alterações pigmentares. Alguns equinos apresentam uma área característica de dermatite, variavelmente pigmentada e circular na testa. Observam-se ceratite, conjuntivite e uveíte em alguns equinos. As lesões cutâneas microscópicas variam de nenhuma lesão a dermatite perivascular a intersticial, superficial a profunda, com eosinófilos, linfócitos e microfilárias. Observa-se fibrose nas lesões antigas.

A estefanofilariose, uma dermatite filarioide de bovinos, bubalinos e caprinos, é transmitida por moscas e causada por seis espécies de parasitas do gênero *Stephanofilaria*. Cada espécie de *Stephanofilaria* causa lesões em uma localização diferente do corpo. As lesões cutâneas são causadas por uma reação aos parasitas livres na derme, às picadas de moscas que servem como vetor e ao traumatismo autoinfligido. *Stephanofilaria stilesi* ocorre em bovinos nos Estados Unidos e produz lesões ao longo da linha média ventral, que consistem, inicialmente, em pequenas máculas circulares (1 cm) com pelos úmidos eretos, focos de hemorragia epidérmica e exsudação serosa. Tais focos se expandem e coalescem em uma grande área coberta por crostas que, sob cicatrização, consistem em placas espessadas e sem pelo com cerca de 25 cm de diâmetro (Fig. 17-60). As lesões microscópicas são constituídas por dermatite perivascular superficial e profunda com eosinófilos, hiperceratose epidérmica, paraceratose, acantose com espongiose, microabscessos eosinofílicos e crostas. Podem-se observar os parasitas adultos e as microfilárias. Outras causas de dermatite filarioide incluem *Elaeophora* sp., *Parafilaria* sp., *Suifilaria* sp. e raramente *Dirofilaria* sp. ou *Acanthocheilonema* sp.

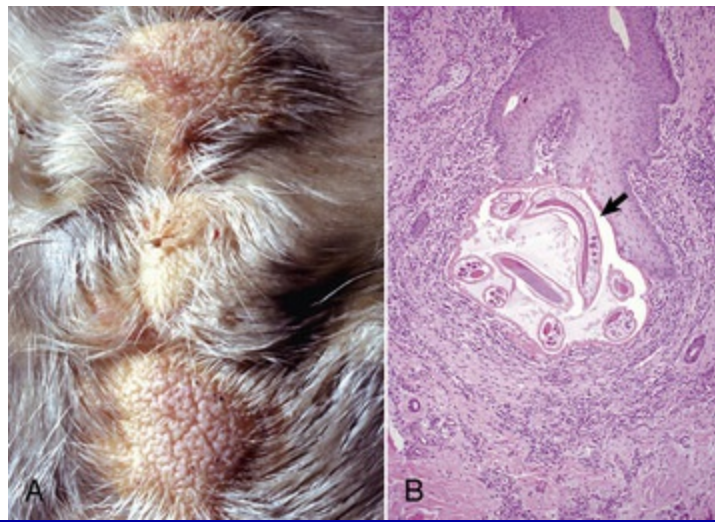
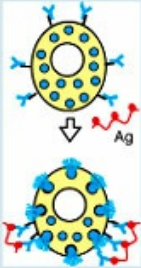
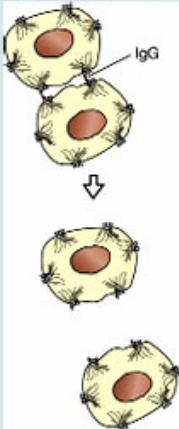
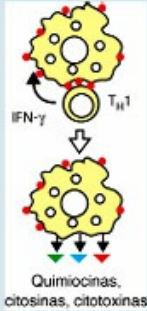
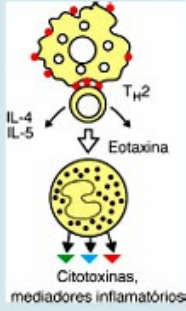



Fig. 17-60 Dermatite estefanofilarioide, *Stephanofilaria stilesi,* pele, bovino.

A, Abdome ventral. Observe área placoide espessada de alopecia e liquenificação. **B,** Observe o corte longitudinal e transversal de parasita adulto. Os parasitas adultos geralmente vivem em um espaço cistoide na base de um folículo piloso *(seta)* e podem destruir os folículos. Observe o acentuado infiltrado de células mononucleares mistas em volta do espaço cístico e base do folículo (perifoliculite). Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)*

Protozoários

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Doenças de pele imunológicas

As doenças imunológicas são classificadas como hipersensibilidade (alérgicas) ou como autoimunes. A hipersensibilidade é uma reação leve a grave que se desenvolve em resposta a componentes estranhos normalmente tidos como inócuos, inclusive antissoro, pólen e venenos de insetos. Doenças autoimunes, em contraste, desenvolvem-se quando anticorpos ou linfócitos T reagem contra autoantígenos, mais até do que a antígenos estranhos. Nesta seção, *doenças autoimunes* é um termo que se refere a um espectro de doenças, nas quais mecanismos autoimunes parecem participar da produção da lesão. Quatro reações imunológicas básicas, tipos I, II, III e IV, medeiam a agressão tecidual tanto na hipersensibilidade como nas doenças autoimunes (Tabela 17-10). A maior parte das hipersensibilidades cutâneas é

mediada pelas reações tipo I e tipo IV ou por uma combinação de uma ou mais das quatro reações. Os mecanismos autoimunes tendem a ser mediados pelas reações tipo II ou III, embora mais de um mecanismo possa estar envolvido. As reações de hipersensibilidade são comuns em cães e equinos, menos comuns em felinos e incomuns nos animais de produção. As doenças autoimunes com manifestações cutâneas são incomuns em animais domésticos, sendo responsáveis por 1% a 2% das dermatoses na maioria das espécies. Entre os distúrbios cutâneos autoimunes, o pênfigo foliáceo é o mais prevalente, seguido em incidência pelo lúpus eritematoso discoide e sistêmico. Nos animais domésticos, determinadas raças caninas, equinas e felinas parecem ser predispostas ao desenvolvimento de determinadas doenças autoimunes.

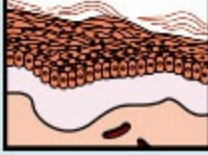
Tabela 17-10 Mecanismos de Dano Tecidual na Hipersensibilidade ou Doenças Autoimunes

Existem quatro tipos de reações de hipersensibilidade (tipo I, II, III e IV) que causam dano tecidual por mecanismos imunológicos. Tipos I, II e III são mediadas por anticorpos e se distinguem pelo tipo de antígeno e classe de anticorpo envolvido. Respostas do tipo I são mediadas por IgE ligada ao receptor de alta afinidade IgE na superfície dos mastócitos. Ligação de antígeno exógeno para IgE e ligações cruzadas, esses receptores induzem ativação de mastócitos. Respostas do tipo II são mediadas por IgG ou IgM dirigidos aos antígenos ligados à superfície da célula ou parte da membrana celular. A reação envolve o receptor Fc e mecanismos efetores mediados pelo complemento. Respostas tipo III são mediadas por IgG ou IgM diretamente contra antígenos solúveis, e o dano tecidual é causado por respostas desencadeadas por imunocomplexos. Reações de hipersensibilidade tipo IV são mediadas por linfócitos T e podem ser subdivididas em três grupos. No primeiro grupo, o dano tecidual é causado por linfócitos $CD4^+$ T_H1 direcionados ao antígeno solúvel ligado ao MHC II e que liberam citosinas IFN-γ, resultando emv resposta inflamatória por meio da ativação de macrófagos. No segundo, o dano é causado pela ativação de linfócitos $CD4^+$ T_H2 (auxiliares) dirigidos ao antígeno solúvel ligado ao MHC II e que induzem a liberação de IL-4 e IL-5, resultando em resposta inflamatória em que predominam eosinófilos. No terceiro, o dano é causado por linfócitos T-citotóxicos ($CD8^+$) direcionados à ligação do antígeno associado ao MHC I celular.

	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IV		
Reagente imune	IgE	IgG ou IgM	IgG ou IgM	Linfócito CD4+, tipo T_H1	Linfócito CD4+, tipo T_H2 (T-auxiliar)	Linfócito citotóxico CD8+
Período de tempo	15-30 min	Minutos a horas	3-10 horas	48-72 horas	48-72 horas	48-72 horas
Antígeno	Antígeno exógeno	Antígeno é ligado na superfície da pele ou é parte da membrana celular	Antígeno solúvel, endógeno, ou exógeno	Ligação do antígeno solúvel ao MHC II – injetado na pele	Ligação do antígeno solúvel para MHC II	O antígeno associado à célula se liga ao MHC I
(Exemplos)	(polens, leveduras, antígenos salivares de insetos)	(proteínas desmossomaisl ou hemidesmossomais)	(DNA, histonas, ribossomos) (*Streptococcus equi*)	(tuberculina)	(dermatite atópica: ácaros, pólens)	(antígeno de contato ou autoantígeno)
Mecanismo Efetor	Ativação dos mastócitos	FcR+ complemento celular (macrófagos, células NK)	FcR+ complemento celular	Ativação de macrófagos	Ativação de eosinófilos	Citotoxicidade
Exemplos de hipersensibilidade	Dermatites atópicas, urticária, anafilaxia	Pênfigo, penfigoide	Lúpus erimatoso sistêmico Púrpura na infecção por *Streptococcus equi*	Diagnóstico de infecções por *Mycobacteria* spp. e sinfecções fúngicas sistêmicas	Dermatite atópica	Hipersensibilidade por contato Doença de enxerto *versus* hospedeiro

Adaptado de Janeway CA, Travers P, Walport M et al: *Immunobiology: the immune system in health and disease*, edi 5, New York, 2001, Garland Publishing. *IFN-γ*, interferon-γ; *Ig*, imunoglobulina; *IL*, interleucina; *MHC*, complexo de histocompatibilidade principal; *NK*, célula assassina natural (*natural killer*).

Mecanismos de Agressão Tecidual nas Reações de Hipersensibilidade

Reações de Hipersensibilidade Tipo I

As reações de hipersensibilidade tipo I são mediadas por substâncias farmacologicamente ativas, pré-formadas ou recém-sintetizadas *de novo*, liberadas por mastócitos e basófilos, seguidas por reação entre antígeno estranho e anticorpo específico (normalmente IgE) ligado aos receptores de IgE de alta afinidade sobre a membrana de mastócitos ou basófilos (Tabela 17-11). As substâncias pré-formadas liberadas dos mastócitos incluem histamina, fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos, serino-esterases e TNF-α. As substâncias sintetizadas pela estimulação de mastócitos incluem leucotrienos, citosinas e fator de ativação plaquetário. A hipersensibilidade tipo I pode ser sistêmica (anafilaxia), localizada na pele ou ambas. Na pele, a reação resulta clinicamente em halos pruriginosos, circunscritos, com bordas elevadas e eritematosas. A reação ocorre em duas fases, imediata (15 a 30 minutos) e tardia (seis a 12 horas) e geralmente é denominada *reação de hipersensibilidade imediata*. Os produtos eosinofílicos, proteína básica principal e

proteína catiônica, são tóxicos às células epiteliais e contribuem para o dano tecidual na fase tardia da reação. A produção de IgE é geneticamente controlada e, portanto, há predisposição genética herdada à hipersensibilidade tipo I. As reações cutâneas de hipersensibilidade incluem dermatite atópica (mais comum), urticária, angioedema, hipersensibilidade resultante de picadas de moscas como a *Culicoides* sp. e de ácaros como o *Sarcoptes* sp., da presença de parasitas gastrointestinais, de componentes da dieta ingeridos (p. ex., proteínas, grãos, preservantes). Esse tipo de reação é caracterizado microscopicamente pela desgranulação de mastócitos, dilatação de capilares, edema e infiltrado eosinofílico.

Tabela 17-11 Dermatoses Imunomediadas com Formação de Bolhas dentro ou sob a Epiderme

Desordem	Espécies	Prevalência Relativa	Distribuição Clínica	Alvo	Localização das Bolhas
Pênfigo foliáceo (PF)	Cão Gato Equinos Caprinos	Comum, mas raro em caprinos	Pele	Cães: Dsg 1 em < 10% dos cães (antígeno secundário). Antígeno desconhecido na maioria dos cães e outras espécies	
Pênfigo foliáceo subtipo (pênfigo pustular panepidermal [PPP])	Cão	Incomum	Pele, em grande parte facial	Não definido imunologicamente, provavelmente variante de PF	
Pênfigo vulgar (PV)	Cão Gato	Raro	Mucosa ou tipos mucocutâneos	Cão: Dsg 3 (mucosa) Dsg 3+Dsg 1 (mucocutâneo)	
Pênfigo paraneoplástico (PNP)	Cão	Raro	Oral, mucocutâneo, pele	Dsg 3, envoplaquina, periplaquina	
Penfigoide bolhoso (BP)	Cão Gato Equinos Suínos	Raro, mas um dos mais frequentes em dermatose subepidérmica bolhosa em várias espécies	Pele, mucocutânea, epitélio da mucosa Suínos: apenas pele	Domínio BPAG2-NC16A (colágeno XVII e domínio extracelular não colágeno NC16A)	

Epidermolise bolhosa adquirida (EBA)	Cão	Raro, mas um dos mais frequentes na dermatose subepidérmica bolhosa de cães	Oral, junções mucocutâneas pele, áreas de trauma	Colágeno tipo VII NC1, ancoramento de fibrilas em sublâmina densa	
Dermatose linear IgA	Cão	Raro	Oral, conjuntiva ocular, pele da face e extremidades	LAD-1 (segmento extracelular processado do colágeno tipo XVII na lâmina lúcida superior)	
Pênfigo da membrana mucosa (MMP)	Cão Gato	Raro, mas um dos mais comuns na dermatose subepidérmica bolhosa em cães	Predominantemente nas junções das membranas e mucocutânea	Antígenos diferentes são os alvos: Colágeno XVII da Laminina-5 Integrina alpha-6 beta-4	
Lúpus eritematoso* (sistêmico e cutâneo)	Cão Gato Equinos	Incomum Subtipo LES bolhoso, raro, cão	Oral Pele Forma sistêmica	Muitos antígenos da membrana e sólidos antígenos incluindo DNA, RNA, nucleoproteína, antígenos relacionados à histona e LES bolhoso no subtipo, colágeno tipo VII	

*O nível de formação de bolha depende do subtipo de lúpus eritematoso e do antígeno-alvo, normalmente subepidérmica com degeneração das células basais. O subtipo LES bolhoso é similar à EBA.

BPAG, antígeno penfigoide bolhoso; *Dsg*, desmogleína; *IgA*, imunoglobulina A; *LAD-1*, deficiência na adesão de leucócitos-1; *LES*, lúpus erimatoso sistêmico.

Reações de Hipersensibilidade Tipo II

As reações de hipersensibilidade tipo II, também denominadas *reações citotóxicas,* são dependentes dos anticorpos IgG e IgM formados contra antígenos da membrana celular, normais ou alterados. A reação envolve o receptor Fc e mecanismos efetores mediados pelo complemento. A agressão celular ocorre pela lise mediada por complemento, pela citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo ou por disfunção celular guiada por anticorpos (Tabela 17-10). Os dois primeiros mecanismos são mais comuns nas reações tipo II que afetam a pele. Exemplos incluem a deposição de autoanticorpos para desmogleínas 1 e 3, proteínas transmembrânicas encontradas nos desmossomos que fornecem a conexão física entre ceratinócitos e estão presentes no pênfigo foliáceo (incomum) e autoanticorpos para antígeno penfigoide bolhoso 2, uma molécula transmembrânica hemidesmossomal de 180 kD (rara). As lesões variam de acordo com a localização do antígeno-alvo. No pênfigo foliáceo, a agressão desmossômica leva à formação de vesículas epidérmicas superficiais, que rapidamente se tornam pústulas e crostas, ao passo que, no

penfigoide bolhoso, a agressão aos hemidesmossomos mais profundos provoca a formação de vesículas intraepidérmicas que se tornam crostas rapidamente.

Reações de Hipersensibilidade Tipo III

As reações do tipo III são mediadas por imunocomplexos solúveis, em sua maioria da classe IgG, formados na circulação ou em tecidos. O antígeno pode ser exógeno (p. ex., bacteriano) ou endógeno (órgão-específico, como no lúpus eritematoso sistêmico). Os imunocomplexos frequentemente são depositados nas paredes dos vasos, resultando em fixação de complemento e na geração de citosinas e fatores leucotáticos, levando à vasculite (Tabela 17-10). A agressão tecidual resulta de enzimas lisossomais liberadas pelos neutrófilos, ativação dos sistemas complemento e da coagulação, agregação plaquetária e radicais livres de oxigênio. Acredita-se que a vasculite por imunocomplexo seja responsável pela púrpura observada nas infecções com *Streptococcus equi* nos equinos e seja também responsável por algumas lesões do lúpus eritematoso sistêmico. As lesões clínicas associadas à agressão vascular por imunocomplexos incluem hemorragias e edema com exsudação de soro. Em casos graves, o dano vascular provoca necrose isquêmica e ulceração da pele. As lesões microscópicas consistem em ruptura da parede vascular por neutrófilos (vasculite neutrofílica), edema perivascular, hemorragia e exsudação de fibrina.

Reações de Hipersensibilidade Tipo IV (Reações de Hipersenbilidade Mediada por Linfócitos T)

As reações do tipo IV são mediadas por linfócitos T-efetores antígeno-específicos. O que inclui linfócitos $CD4^+$ (T_H1 ou T_H2) ou linfócitos $CD8^+$ (linfócitos T-citotóxicos) (Tabela 17-10). A reação mediada por linfócitos $CD4^+$ T_H1 sensibilizados desenvolve-se após o contato com um antígeno, persistente ou não degradável (como a tuberculina), produzindo a liberação de citosinas e recrutamento de outros linfócitos e macrófagos. A reação depende em grande parte de IFN-γ ou outras citosinas, incluindo IL-2. O IFN-γ ativa os macrófagos que trabalham para eliminar o antígeno-alvo. Nas reações mediadas por linfócitos $CD4^+$ T_H2 (linfócitos T-auxiliares), o contato com o antígeno solúvel ligado a MHC-II resulta em respostas inflamatórias,

nas quais há predomínio de eosinófilos. Acredita-se que este tipo de reação participe na patogenia da dermatite atópica. Na reação citotóxica, linfócitos T $CD8^{+}$ matam diretamente a célula hospedeira alvejada. Este é um mecanismo de agressão associado à dermatite alérgica de contato associada a antígenos, como o veneno de hera, e também pode participar na doença do enxerto *versus* hospedeiro. As reações tipo IV levam horas para se desenvolverem e são iniciadas por antígenos ligados a moléculas do complexo de histocompatibilidade principal. As reações tipo IV mediadas por linfócitos $CD4^{+}$ $T_{H}1$ são utilizadas no diagnóstico de doenças como tuberculose, histoplasmose e coccidioidomicose. A reação dermatológica se desenvolve, caracteristicamente, 24 a 48 horas após a exposição ao antígeno específico e consiste em acúmulo celular mononuclear perivascular e edema dérmico.

Reações Combinadas de Hipersensibilidade

A categorização estrita das reações de hipersensibilidade é uma grande simplificação. As categorias e lesões podem se sobrepor e há diferenças de acordo com as espécies. A hipersensibilidade a pulgas, carrapatos, *Staphylococcus* sp., hormônios e fármacos é mediada por uma combinação de reações tipos I, II, III ou IV. Assim, o exame histopatológico pode fornecer a categoria geral do padrão de reação inflamatória e excluir outros processos de doença, mas não leva a um diagnóstico do tipo específico de hipersensibilidade presente.

Reações de Hipersensibilidade Selecionadas

Urticária e Angioedema

Urticária (erupções) e angioedema ocorrem com maior frequência em cães e equinos, e consistem em áreas multifocais ou localizadas de edema. Na urticária, o edema envolve a derme superficial, enquanto no angioedema o edema envolve a derme profunda e o tecido subcutâneo. Existem estímulos imunológicos (alimentos, drogas, antissoros, ferrões de insetos) e não imunológicos (calor, exercício, estresse). Os mecanismos imunológicos envolvem reações de hipersensibilidade tipo I e tipo III. Uma forma singular de urticária foi descrita nos bovinos das raças Jersey e Guernsey,

por causa de uma reação de hipersensibilidade tipo I à caseína em seus leites. As lesões de urticária são, caracteristicamente, manchas de surgimento repentino que permanecem por poucas horas, embora a urticária crônica (duração de semanas ou mais) tenha sido relatada. Em alguns animais, há exsudação de soro pelas manchas, emaranhando o pelame. Angioedema consiste em uma área localizada ou generalizada de intenso edema do subcutâneo ou da derme profunda. As lesões histológicas na urticária e no angioedema são sutis e consistem em dilatação vascular e edema, com ou sem dermatite perivascular eosinofílica a mononuclear mista. Ocasionalmente, o edema epidérmico intercelular (espongiose) evolui para vesículas epidérmicas, exsudação de soro e crostas serosas.

Dermatite Atópica (Atopia, Dermatite Alérgica por Inalação)

A dermatite atópica é definida como uma doença de pele alérgica pruriginosa e inflamatória, geneticamente predisposta, com traços clínicos característicos, geralmente associados a anticorpos IgE contra alérgenos ambientais. É um exemplo de reação de hipersensibilidade tipo I, embora mecanismos do tipo IV também participem. A pele é o principal órgão-alvo nos cães, gatos e equinos. Há evidências crescentes de que a principal via de exposição ao alérgeno é a percutânea e que a disfunção da barreira epidérmica contribui para o desenvolvimento de dermatite atópica. Uma discussão sobre a patogênese da dermatite atópica pode ser encontrada na seção Mecanismos de Defesa do Hospedeiro contra a Lesão, exemplo da doença de disfunção de barreira.

O sinal clínico predominante de atopia é o prurido. Equinos podem apresentar prurido na cabeça, orelhas, ventre e ponta da cauda ou urticária recorrente. O pruído faz com que equinos se mordam, se esfreguem em objetos, batam os pés e agitem seus rabos. Em cães, o prurido frequentemente se manifesta com o ato de esfregar a face (consulte a Figura 17-2 Web no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult) e lamber a pata. Cães gravemente afetados podem ficar inquietos e não ser capazes de dormir por causa de arranhões frequentes. O prurido pode afetar a face, as extremidades distais, as orelhas e o ventre ou pode ser generalizado. Prurido nas

extremidades distais e otite externa são características frequentes de cães com dermatite atópica. Sinais clínicos de atopia felina variam e incluem prurido da face, pescoço ou orelhas, ou prurido generalizado manifestado como trauma ou alopecia autoinduzidos. Dermatite miliar, complexo granuloma eosinofílico e alopecia simétrica muitas vezes são características da dermatite atópica felina. As lesões clínicas primárias são raras e a maior parte das lesões é resultado de traumatismo autoinfligido, como escoriações, eritema e alopecia. Outras lesões crônicas incluem liquenificação e hiperpigmentação. As lesões microscópicas coletadas de pele não traumatizada na dermatite atópica são acúmulos perivasculares superficiais de linfócitos, mastócitos, número variável de eosinófilos e células com aparência morfológica de histiócitos. A imuno-histoquímica da pele de cães atópicos revela que os linfócitos são da linhagem T e as células com aparência de histiócitos são células dendríticas apresentadoras de antígeno. Alguns animais, particularmente os equinos, também apresentam inflamação perivascular profunda. Os eosinófilos são observados menos frequentemente em cães do que em outras espécies, mas são as células inflamatórias predominantes em equinos e felinos, que também podem desenvolver foliculite eosinofílica. A epiderme na dermatite atópica apresenta-se hiperplásica e, às vezes, há edema intercelular epidérmico (espongiose) que evolui para pequenos focos de paraceratose (consulte a Figura Web 17-2 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Nos cães, estão presentes células epiteliotrópicas mononucleares, identificadas como linfócitos T e células de Langerhans apresentadoras de antígeno. Células de Langerhans podem ocorrer em grupos. Incomumente, eosinófilos intraepidérmicos e microabscessos eosinofílicos subcorneais foram observados em cães. Lesões de autotraumatismo, como escoriações e infecções secundárias por estafilococos e *Malassezia* sp., juntamente com inflamação perivascular e exocitose de leucócitos para a epiderme, por vezes associada a pústulas epidérmicas ou foliculares, podem mascarar lesões leves da dermatite atópica. O diagnóstico de atopia é fundamentado nos sinais clínicos, exame físico, teste cutâneo intradérmico e uso do teste radioalergoabsorvente (RAST) e ELISA para detecção de níveis elevados de IgE alérgeno-específica.

Hipersensibilidade à Picada de Inseto

Hipersensibilidade a *Culicoides*

A hipersensibilidade a *Culicoides* é uma dermatite pruriginosa em equinos, comum no mundo todo, causada principalmente por reações de hipersensibilidade tipo I e tipo IV a antígenos salivares provenientes das picadas de *Culicoides* sp. Os sinais podem ser sazonais ou não sazonais, dependendo do clima e, portanto, da prevalência de *Culicoides*. Os sinais desenvolvem-se normalmente em equinos com mais de dois anos de idade nas áreas geográficas nas quais vive o *Culicoides*. As lesões macroscópicas dependem do estágio da doença e da intensidade do prurido. As lesões iniciais consistem em pápulas. Posteriormente, desenvolvem-se pústulas e nódulos. O autotraumatismo pode causar escoriações, erosões e, às vezes, úlceras, crostas, alopecia e liquenificação. Os locais comuns são base da cauda, cernelha e cabeça. As lesões microscópicas incluem dermatite perivascular superficial, normalmente profunda, com numerosos eosinófilos. Alguns equinos também apresentam foliculite eosinofílica, pústulas intradérmicas, crostas, erosões ou úlceras e granulomas eosinofílicos. As lesões mais antigas apresentam hiperplasia epidérmica, hiperceratose, crostas celulares e fibrose dérmica, geralmente resultado de ulceração ou foliculite e furunculose.

Hipersensibilidade à Picada de Pulga

Hipersensibilidade à picada de pulga é a dermatite por hipersensibilidade mais comum em cães e gatos. É mediada por reações tipo I e IV, incluindo a hipersensibilidade basofílica cutânea. A hipersensibilidade à picada de pulga é pruriginosa. Em cães, as lesões cutâneas ocorrem principalmente ao longo da área lombossacral dorsal (Fig. 17-58), abdome ventral, aspecto médio caudal das coxas e dos flancos. Nos gatos, as lesões ocorrem ao redor do pescoço, mas podem ser generalizadas, especialmente nos animais altamente sensíveis. Lesões secundárias são causadas por traumatismo autoinfligido. Macroscopicamente, há dermatite papular com escoriações secundárias. As lesões crônicas incluem liquenificação (Tabela 17-3)

e alguns cães desenvolvem nódulos alopécicos, firmes e múltiplos (nódulos fibrinopruriginosos) na área lombossacral dorsal. Microscopicamente, a hipersensibilidade à picada de pulgas em cães consiste em acúmulos de mastócitos, basófilos, eosinófilos, linfócitos e histiócitos na derme perivascular superficial. Ocasionalmente, observam-se pequenos focos de eosinófilos e necrose epidérmica, denominados “picadas”, que fortemente sugerem hipersensibilidade à picada de pulga. Nódulos fibrinopruriginosos consistem em centro de feixes colagenosos bem grossos cobertos por uma epiderme hiperplásica, resultado final da inflamação crônica associada a picadas de pulgas. Nos gatos, as lesões inflamatórias estão na derme perivascular superficial e profunda, e a foliculite e a furunculose eosinofílicas também podem ser uma característica. A epiderme adjacente é acantótica.

Hipersensibilidade à Picada de Mosquito em Gatos

A hipersensibilidade à picada de mosquito se desenvolve em gatos hipersensíveis aos antígenos de mosquitos, presumivelmente presentes na saliva injetada do mosquito. Estudos experimentais utilizando testes intradérmicos e Prausnitz-Küstner em gatos indicaram que essas lesões são iniciadas por uma reação de hipersensibilidade tipo I. A reação de hipersensibilidade tardia também pode ocorrer, mas não foi totalmente caracterizada. Hipersensibilidade à picada de mosquito se desenvolve principalmente na pele com pelos do nariz, mas as lesões podem envolver plano nasal, pele periocular, pinas e, menos comumente, superfície do flexor do carpo e as margens dos coxins As lesões começam como pápulas eritematosas e evoluem para crostas, erosões, úlceras e alopecia (Fig. 17-61). As lesões inativas podem ser hipopigmentadas ou hiperpigmentadas, presumivelmente devido ao dano ou à hiperplasia regenerativa das células que contêm melanina na epiderme. Histologicamente, as lesões incluem extensa dermatite superficial e profunda, perivascular e intersticial, eosinofílica a mista, ocasionalmente com focos de eosinófilos degranulados (figuras flamejantes) e foliculite e furunculose eosinofílicas. A epiderme é acantótica com focos de erosão, ulceração e crostas celulares (Fig. 17-61).

Fig. 17-61 Dermatite de hipersensibilidade à picada de mosquitos em fase de resolução, pele, face, gato.

A, Alopecia, eritema e erosões estão presentes. Observe o mosquito picando a pele. As duas depressões vermelhas próximas ao mosquito são locais de coleta de biópsia em resolução durante uma fase mais ativa da doença. Os mosquitos foram mantidos longe deste gato por uma semana, permitindo que as lesões ativas de crostas hemorrágicas regredissem. **B,** A derme sob a úlcera está intensamente infiltrada por eosinófilos, linfócitos e plasmócitos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. Kenneth V. Mason, Animal Allergy and Dermatology Service, Springwood, Queensland, Australia. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Dermatite Alérgica de Contato

A dermatite alérgica de contato, um exemplo de reação de hipersensibilidade tipo IV, deve-se primariamente ao contato com substâncias químicas, como tintura de anilina dos carpetes, resina de plantas, substâncias químicas em xampus e, historicamente, recipientes plásticos de alimentos. Essas substâncias químicas contêm haptenos de baixo peso molecular que precisam se ligar a proteínas associadas a células antes de serem reconhecidas pelos linfócitos T-citotóxicos ($CD8^+$). As lesões se desenvolvem após a reexposição ao antígeno. As lesões são pruriginosas, resultam de traumatismo autoinfligido, variam em gravidade e estão localizadas em regiões de contato com o antígeno, caracteristicamente em áreas glabras (lisas e desnudas ou sem pelo) da pele, a menos que o antígeno seja líquido ou aerossol. Macroscopicamente, as lesões consistem em eritemas, pápulas com ou sem vesículas e exsudatos que se desenvolvem em crostas. As lesões crônicas consistem em liquenificação, hiperpigmentação e alopecia. As lesões microscópicas iniciais consistem em dermatite perivascular superficial espongiótica com linfócitos, macrófagos e, geralmente, eosinófilos infrequentes. Entretanto, algumas lesões possuem mais eosinófilos perivasculares e pústulas epidérmicas eosinofílicas. Lesões mais crônicas, frequentemente aquelas identificadas nas amostras de biópsia, apresentam acantose e focos de crostas celulares paraceratóticas. As lesões associadas ao traumatismo autoinfligido podem ser observadas.

Reações de Hipersensibilidade a Fármacos

As reações de hipersensibilidade a fármacos são incomuns em cães e gatos e raras em outros animais domésticos e podem resultar de qualquer dos quatro tipos de reações de hipersensibilidade. Os fármacos mais frequentemente associados a reações de hipersensibilidade incluem as penicilinas e as sulfonamidas potencializadas com trimetoprim, mas muitos fármacos podem causar reação de hipersensibilidade. As lesões macro e microscópicas variam muito. As lesões microscópicas apresentam diferentes padrões histopatológicos e incluem dermatite perivascular, dermatite em interface, necrose epidérmica, vasculite, dermatite vesiculopustular, dermatite necrosante, foliculite perfurante (*i. e.*, furunculose) ou paniculite.

Reações Autoimunes Selecionadas

Reações Macroscopicamente Caracterizadas por Vesículas ou Bolhas como Lesão Primária e Histologicamente por Acantose

Pênfigo representa um grupo de doenças clinicamente caracterizadas por vesículas ou bolhas transitórias e, histologicamente, por acantólise (Fig. 17-11). Esse grupo de doenças é causado por uma resposta tipo II e envolve autoanticorpos produzidos contra proteínas responsáveis pela adesão célula-célula dos ceratinócitos (desmossomos, especialmente desmogleínas 1 e 3). Os desmossomos são os locais onde as células do estrato espinhoso se ligam umas às outras e, durante a fixação e o processamento para a avaliação microscópica, as células do estrato espinhoso se contraem, exceto as adesões desmossômicas, proporcionando a aparência de “espinhos” ou pontes intercelulares (ver a discussão sobre epiderme na seção Morfologia da Pele). Esses antígenos de proteínas desmossômicas são encontrados em diversos epitélios escamosos estratificados, incluindo pele, junções mucocutâneas, mucosa oral, esôfago e vagina. A agressão aos desmossomos resulta em acantólise, que leva à formação de vesículas ou bolhas em variados níveis da epiderme, de acordo com a localização do antígeno-alvo. A patogênese da acantólise não é totalmente compreendida, constituindo uma área de investigação ativa. Entretanto, os autoanticorpos induzem acantólise por si mesmos e são, portanto, considerados patogênicos. A patogênese da acantólise pode diferir entre a forma superficial da

doença (pênfigo foliáceo) e a forma mais profunda (pênfigo vulgar). Tanto para o pênfigo foliáceo quanto para o pênfigo vulgar, o acúmulo de evidências experimentais sugere que a ligação do anticorpo a desmogleínas específicas inicia a acantólise, desencadeando mecanismos de sinalização intracelular, o que indiretamente resulta em perda de desmogleína mediada por ligação. As vias de sinalização envolvem p38MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno) e RhoA (pequena proteína conhecida por regular o citoesqueleto de actina). No pênfigo vulgar, a placoglobina (uma proteína nas placas desmossomais considerada como parte de um complexo receptor necessário para transferir o sinal de ligação dos autoanticorpos da desmogleína-3 na célula) também contribui. Além disso, na inibição direta de pênfigo vulgar da desmogleína-3 de ligação e a depleção de desmossomos da desmogleína-3, bem como a ativação de outras vias de sinalização (que envolvem o fator de transcrição c-Myc, fosfolipase C, proteína quinase C e outros), parecem contribuir para a patogênese da acantólise. No entanto, seu papel no pênfigo foliáceo é incerto. Outros fatores, como proteólise da desmogleína, estresse mecânico, e alterações secundárias, como alteração na concentração de cálcio extracelular, também podem desempenhar papel no processo de acantólise.

A gravidade da doença clínica está relacionada à profundidade da formação de vesículas. Os sinais mais graves são causados pela separação profunda dentro da epiderme ou da mucosa oral, e os sinais mais leves são causados por separações da epiderme subcórnea. As razões pelas quais as bolhas se desenvolvem no epitélio superficial ou mais profundo são controversas. A teoria da compensação sugere que os diferentes locais histológicos de formação de bolhas nas formas de pênfigo superficial e profunda são resultado da diferença de distribuição dos padrões de desmogleína-1 e desmogleína-3 dentro da pele e membranas mucosas e da capacidade dessas proteínas desmogleínas para compensar a perda de cada uma para adesão dos ceratinócitos. No entanto, outros estudos utilizando modelos de ratos e sistemas *in vitro* têm sugerido que essa teoria de compensação não explica totalmente a diferença na profundidade de formação de bolhas e que várias vias de sinalização necessárias para a manutenção da adesão desmossomal nas camadas epidermais

específicas possam ter um papel. No entanto, essas vias não foram completamente elucidadas.

Pênfigo Foliáceo

Pênfigo foliáceo (PF) é a forma mais comum e mais branda de pênfigo. Em animais domésticos, tem sido relatado em equinos, caprinos, cães e gatos. A doença se desenvolve de forma espontânea e, em cães e gatos, como uma reação adversa à terapia medicamentosa. Em seres humanos, os autoanticorpos do PF reconhecem a proteína desmossômica desmogleína-1, que é predominantemente expressa nas camadas superiores da epiderme. Esse padrão de expressão de desmogleína-1, em conjunto com outros padrões de expressão de moléculas de adesão intercelulares e vias de sinalização, parece desempenhar um papel importante na localização das vesículas e no padrão de distribuição anatômica das lesões. Os anticorpos dirigidos à desmogleína-1 causam mais lesões cutâneas do que orais, e o processo acantolítico ocorre na epiderme em nível superficial, produzindo lesões clínicas que são caracteristicamente esfoliativas (Fig. 17-62). Acredita-se que o PF nos animais seja similar ao dos seres humanos. De fato, autoanticorpos antidesmogleína-1 foram identificados no soro de uma pequena porcentagem de cães com PF. Além disso, autoanticorpos no soro, em grande parte do isotipo IgG4, que visam autoantígenos intercelulares no estrato granuloso ou menos comumente autoanticorpos que se ligam a antígenos citoplasmáticos basais, foram identificados em cães com PF. Outros estudos revelaram autoanticorpos IgG dirigidos contra antígenos intracelulares dos ceratinócitos em várias camadas da epiderme, antígenos nucleares da epiderme e, raramente, antígenos de membrana. Também foi demonstrado, por meio do uso de imunoprecipitação por imunoblot, que os autoanticorpos séricos de proteínas PF caninas se direcionam a proteínas desmossomais, incluindo desmogleína-1 e outras que ainda não foram identificadas, localizadas nos desmossomos. Assim, sugere-se que o PF é imunologicamente heterogêneo e que autoanticorpos, incluindo aqueles voltados para proteínas desmossomais, contribuem para a patogênese em cães. Os autoanticorpos envolvidos no desenvolvimento do PF não foram estudados em

felinos, equinos e caprinos.

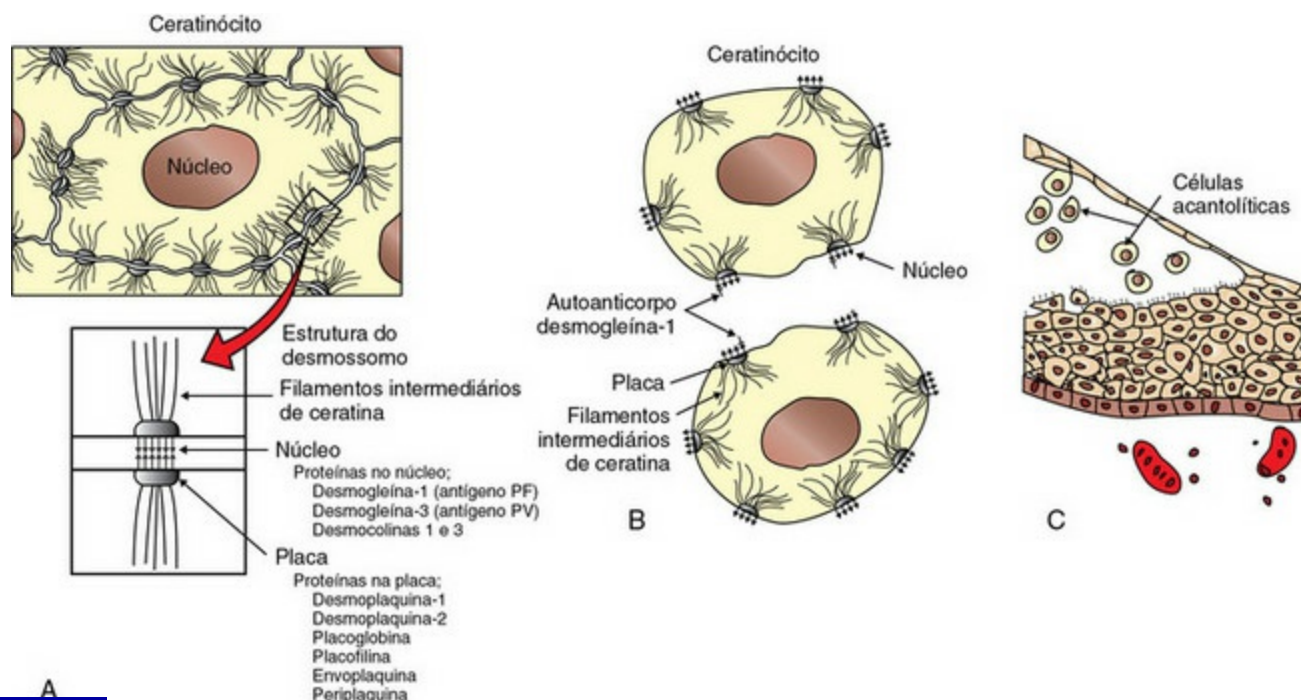



Fig. 17-62 Diagrama esquemático do desenvolvimento de acantólise no pênfigo foliáceo.
Em seres humanos e em 6% dos cães com pênfigo foliáceo, a acantólise se desenvolve quando autoanticorpos se ligam à desmogleína-1, uma glicoproteína no interior do centro extracelular do desmossomo. **A,** Desmossomos fornecem conexões físicas entre os ceratinócitos e consistem em filamentos de ceratina intermediária, uma placa intracitoplasmática em que os filamentos intermediários se inserem, e uma região central extracelular. As proteínas na região de placas consistem em desmoplaquinas, placoglobulinas e outras. As proteínas na região central são desmogleínas-1 e 3 e desmocolinas-1 e 3. **B,** Autoanticorpos ligados à desmogleína-1, que está localizada predominantemente no desmossomos das camadas superiores da epiderme. Ligação simples de autoanticorpos para desmogleína-1 induz o desligamento de ceratinócitos. Evidências experimentais sugerem que a ligação do anticorpo à desmogleína-1 inicia a acantólise, desencadeando mecanismos de sinalização intracelular que resultam indiretamente na perda de desmogleína mediada por ligação. Outros fatores, como proteólise da desmogleína, estresse mecânico e alterações secundárias, incluindo concentração alterada de cálcio extracelular, também podem desempenhar papel no processo de acantólise. **C,** Vesícula contendo ceratinócitos acantolíticos intra-epidérmicos resulta da perda de desmossomos entre os ceratinócitos nas camadas superiores da epiderme. *PF,* Pênfigo foliáceo; *PV,* pênfigo vulgar.

(Adaptado de Rubin E, Farber JL: Pathology, ed 3, Philadelphia, 1999, Lippincott-Raven; e Lin MS, Mascaro JM Jr, Liu Z et al: Clin Exp Immunol 107 suppl 1:9-15, 1997.)

As lesões macroscópicas são similares em todas as espécies. As lesões primárias consistem em vesículas transitórias que rapidamente se tornam pústulas que podem estar localizadas em áreas específicas da pele (nariz, orelhas, pele periocular, coxins, bainhas das unhas, banda coronária) ou podem ser mais generalizadas e simétricas.

As pústulas estão na epiderme superficial, cobertas apenas por uma pequena quantidade de estrato córneo ou algumas células epidérmicas. Como as pústulas são frágeis, elas rapidamente se rompem pela mínima pressão mecânica sobre a superfície. Isso produz crostas secundárias, descamação, alopecia e erosões superficiais (Fig. 17-15). Nos equinos, as lesões geralmente começam na face ou nas extremidades distais ou podem estar localizadas nas bandas coronárias. A maioria dos equinos tem crostas multifocais ou generalizadas, descamação e alopecia da face, pescoço, tronco e extremidades. Alguns equinos ficam deprimidos e letárgicos. Nos caprinos, pústulas, crostas, descamação e alopecia se desenvolvem na face, abdome, membros, períneo e cauda e, em fêmeas, no úbere e tetos. Na maioria dos cães, as lesões são bilaterais e simétricas e aparecem inicialmente na face dorsal do focinho, plano nasal, região periocular e orelhas. Coxins frequentemente são envolvidos e as unhas podem ser afetadas. Em mais da metade dos casos, as lesões se tornam generalizadas. Lesões nas mucosas raramente são observadas em cães com PF. Prurido está presente em cerca de um quarto dos cães afetados. Sinais sistêmicos (anorexia, depressão, febre e perda de peso) geralmente são observados em cães com lesões mais generalizadas e erosivas. No gato, as lesões são semelhantes aos do cão e ocorrem na face, orelhas e pés e consistem em erosões e crostas. Pústulas são excepcionalmente transitórias. A pele ao redor dos mamilos pode ser afetada. Exsudato pustular e crostas podem ser observados na pele subungueal. Em qualquer espécie, as lesões podem se tornar generalizadas.

Microscopicamente, as lesões em todas as espécies são semelhantes. A acantólise subcorneal e intragranular resulta na formação de “vesículas” transitórias (nos animais, o estágio de vesículas não é uma característica clínica importante como é em seres humanos, pois o estágio vesicular evolui muito rapidamente nos animais para o estágio pustular). As pústulas contêm neutrófilos, menos frequentemente eosinófilos, e ceratinócitos acantolíticos. Os ceratinócitos acantolíticos podem se ligar ao teto das pústulas e ocorrem em grupos. Em cães, células semelhantes a ceratinócitos apoptóticos são observadas, mas seu significado é desconhecido. As pústulas geralmente são grandes e podem coalescer em ponte com múltiplos folículos.

As pústulas podem afetar o epitélio folicular infundibular. As pústulas evoluem para crostas. Nos equinos, observam-se pústulas subcorneais ou intragranulares, mas nos cães as pústulas também podem ocorrer no estrato espinoso. As crostas devem ser incluídas nas amostras para biópsia, especialmente se houver pústulas bem desenvolvidas não muito distantes, enquanto as crostas laminadas com células acantolíticas podem ajudar a definir o diagnóstico histopatológico. As crostas laminadas são compostas de múltiplas camadas de pústulas secas, umas sobre as outras. A derme contém acúmulos perivasculares a interticiais de células inflamatórias mistas. Os eosinófilos são células inflamatórias predominantes em cerca de um terço dos casos em caninos e equinos. A deposição de IgG nas pontes intercelulares em todas as camadas da epiderme suprabasilar ou na epiderme superficial, demonstrada por imunofluorescência (IF) ou imuno-histoquímica (IHQ), é uma característica de PF, mas não é específica para PF. Há frequentes resultados falso-negativos com imunocoloração (lesão mal selecionada ou terapia prévia com glicocorticoides ou imunossupressores) e também resultados falso-negativos (lesões crônicas de pele, com plasmócitos e difusão secundária de imunoglobulinas na epiderme); assim, a coloração imunológica deve ser interpretada cuidadosamente e em conjunto com os achados clínicos e histopatológicos. Novas técnicas que detectam antígenos mais específicos, como desmogleína e uso de substratos melhores para imunocoloração indireta podem melhorar a precisão do diagnóstico de formas superficiais de pênfigo no futuro.

Pênfigo Vulgar

Pênfigo vulgar (PV) é uma forma muito grave de pênfigo e foi relatada em cães, gatos, equinos e caprinos (Tabela 17-11). No cão, os autoanticorpos são formados contra a desmogleína-3, uma das proteínas proeminentes do desmossomo, envolvida na adesão das células basais da epiderme e do epitélio mucoso. Além disso, autoanticorpos contra outras proteínas envolvidas na adesão intercelular têm sido relatados em alguns cães com PV, incluindo desmogleína-1. Parece que os padrões de distribuição de desmogleína-3 em conjunto com desmogleína1 na pele e na mucosa

oral, em combinação com anticorpos para outras proteínas envolvidas na adesão intercelular, resultam em lesões vesiculares profundas na epiderme, mucosa oral ou ambas. Assim, algumas formas de PV em grande parte afetam a mucosa oral (mucosa-dominante), enquanto outras afetam a pele e a mucosa oral (mucocutâneo). As lesões vesiculares profundas ocasionam a formação de vesículas, erosões secundárias e úlceras, que são encontradas na mucosa oral, na junção mucocutânea e na pele sujeita a estresse mecânico, como na axila ou virilha. Os animais podem ficar febris, deprimidos, anoréxicos e apresentar leucocitose. Como o envolvimento da mucosa oral quase sempre está presente, sialorreia é uma queixa frequente. As lesões microscópicas consistem em separação dos ceratinócitos das camadas epidérmicas inferiores, com perda de adesões intercelulares. Entretanto, as células basais de ceratinócitos permanecem ligadas à membrana basal, resultando em vesícula suprabasilar com uma fileira de células basais aderidas à membrana basal (fileira de lápides) (Fig. 17-16). Há inflamação perivascular superficial a mista acompanhando a dermatite de interface. Técnica de imunofluorescência ou imuno-histoquímica direta revelaram imunoglobulina e, às vezes, complemento na epiderme intercelular. A imunofluorescência indireta revelou anticorpos circulantes anticeratinócitos, geralmente direcionados à desmogleína-3.

Pênfigo Paraneoplásico

O pênfigo paraneoplásico (PNP) é uma forma rara e agressiva de pênfigo associada a neoplasmas sólidos ou hematopoéticos (Tabela 17-11). O PNP foi documentado em seres humanos e em cães. As lesões cutâneas podem preceder a detecção do processo neoplásico e são refratárias ao tratamento. As lesões consistem em bolhas e erosões mucosas e mucocutâneas graves. Histologicamente, as lesões apresentam padrões de eritema multiforme e acantólise suprabasilar combinados, assemelhando-se ao PV. A dermatite de interface é rica em células linfo-histiocíticas, com presença de apoptose de ceratinócitos. Além disso, os linfócitos margeiam osceratinócitos apoptóticos (o que édenominado *satelitose linfocítica*). Imunomarcação de pontes intercelulares é detectada por imuno-histoquímica ou imunofluoresncência. Em seres humanos, a

imunoprecipitação por *imunoblot* revela um característico grupo de cinco bandas proteicas com pesos moleculares de 250, 230, 210, 190 e 170 kD. Essas bandas proteicas foram identificadas como desmoplaquinas I e II, antígeno penfigoide bolhoso1, envoplaquina e periplaquina. Em cães, a imunoprecipitação revelou que os alvos principais são o antígeno 210 kD (envoplakin), 190 kD (periplakin) e uma proteína 130 kD, que provavelmente representa a desmogleína-3. Além disso, em um cão, a imunoprecipitação revelou também outras proteínas, incluindo 250 kD (desmoplaquina-I), 210 kD (desmoplaquina-II, uma superposição de envoplaquina) e 230 kD (antígeno do penfigoide bolhoso I). Em outro cão, a imunoprecipitação também revelou uma molécula transmembrana de 170 kD. Assim PNP em cães é semelhante ao de seres humanos.

Subtipos de Pênfigo

Os subtipos de pênfigo incluem pênfigo eritomatoso, pênfigo vegetante e PF “facialmente proeminente”. O pênfigo eritematoso ocorre em cães e gatos e é considerado uma variante de PF com distribuição facial de lesões. Atualmente, não existem prognósticos ou provas clínicas, imunológicas e histológicas suficientes para separar claramente pênfigo eritematoso do PF facialmente predominante.

O pênfigo vegetante muito raramente foi relatado em cães. Designações originais do pênfigo vegetante em cães tiveram com base semelhanças com o pênfigo vegetante em seres humanos, condição mucocutânea que evolui para pústulas, lesões cutâneas verrucosas hiperplásicas (vegetantes), em conjugação com acantólise suprabasilar mucosa, como observado no PV. Anticorpos para desmogleína-3 são identificados em pacientes humanos e, por vezes, autoanticorpos circulantes para outras proteínas envolvidas na adesão intercelular foram identificados. Alguns cães com diagnóstico de pênfigo vegetante não apresentaram lesões orais. Em outro cão com lesões sugestivas, foram identificados anticorpos para desmogleína-1 em vez de desmogleína-3. Portanto, casos raros de pênfigo vegetante diagnosticados em cães até agora não são diretamente comparáveis aos de humanos.

O “pênfigo pustular pan-epidermal” (PPP) refere-se a uma forma de pênfigo na

qual o cão acometido apresenta alguns sintomas de PF vegetante e eritematoso. Ele parece representar uma variante do PF. O termo foi originalmente desenvolvido quando uma forma de PF facialmente predominante foi identificada em Akitas, Chow-chows e outras raças de cães, e parecia haver necessidade de reconsiderar a classificação de subtipos de pênfigo. A principal característica diagnóstica utilizada para distinguir cães com PPP daqueles com PF é baseada unicamente na histopatologia: pústulas localizadas em todas as camadas da epiderme e da bainha radicular folicular infundibular exterior contendo células acantolíticas (p. ex., pústulas mais profundamente localizadas na epiderme do que o normal para PF). Uma explicação para a diferença de profundidade da pústula pode simplesmente refletir a variação regional de vários antígenos alvos de autoanticorpos em diferentes localizações anatômicas da pele canina. Por exemplo, tem sido demonstrado que a desmogleína-1 pode ser identificada nos ceratinócitos em todas as camadas da epiderme na pele do focinho dorsal, pavilhão auricular e coxins, enquanto a desmogleína-1 só é detectada nas camadas superiores da epiderme na pele a partir do ombro, virilha ou abdome. Assim, a diferença na expressão de desmogleína poderia influenciar a localização da pústula. São necessários estudos mais aprofundados para uma nova classificação dos subtipos de pênfigo, incluindo dados de imunopatologia, bem como resultados de ensaios terapêuticos.

Reações Macroscopicamente Caracterizadas por Vesículas ou Bolhas como Lesão Primária e Histologicamente por Vesículas ou Bolhas no Interior da Membrana Basal (Dermatoses Bolhosas)

As dermatoses bolhosas são um grupo raro de distúrbios causados por autoanticorpos contra um ou mais antígenos do interior da zona da membrana basal (ver a discussão sobre a zona da membrana basal na seção Morfologia da Pele e na Tabela 17-11) e caracterizados clínica e histologicamente por vesículas e bolhas. Os distúrbios incluem penfigoide bolhoso (autoanticorpos contra o antígeno penfigoide bolhoso2 [APB-2; PB 180], que é colágeno tipo XVII, uma molécula transmembrânica hemidesmossômica), epidermólise bolhosa adquirida (autoanticorpos contra colágeno tipo VII nas fibrilas de ancoragem), dermatose bolhosa IgA linear (autoanticorpos

contra o antígeno da dermatose bolhosa IgA linear de 120 kD [DAL-1] no estrato lúcido superior), penfigoide mucomembranoso (laminina-5, colágeno XVII e integrina alfa-6 beta-4) e lúpus eritematoso sistêmico bolhoso (autoanticorpos contra a terminação amino não colágena do colágeno tipo VII) relatado em um cão. Penfigoide bolhoso será descrito, já que afeta o maior número de espécies. Características básicas das outras dermatoses bolhosas subepidérmicas estão listadas na Tabela 17-11.

Penfigoide Bolhoso

O penfigoide bolhoso (PB) é causado por autoanticorpos contra proteínas hemidesmossômicas. Em seres humanos, os autoanticorpos são dirigidos para o APB-1, um antígeno intercelular 230 kD, e para o APB-2, também chamado de colágeno tipo XVII, uma molécula transmembrânica hemidesmossômica de 180 kD. Nos animais, apenas APB-2 foi identificado. O FB tem sido relatado em equinos, suínos (*minipigs*) da raça Yucatan, cães e gatos. Lesões clínicas são semelhantes entre as espécies e consistem em vesículas, erosões, úlceras e crostas. A localização e a gravidade das lesões clínicas variam. Em equinos, as lesões são graves e acompanhadas de sintomas sistêmicos, envolvendo a mucosa oral, o assoalho escamoso do esôfago e do estômago, em alguns casos, e são generalizadas na pele (Fig. 17-63). Em suínos da raça Yucatan, as lesões geralmente são limitadas à pele das costas e nádegas. Em geral, os cães são ligeiramente afetados e têm lesões cutâneas na pele do abdome e axilas, orelhas ou articulações mucocutâneas. Lesões orais ocorrem em cerca de metade dos cães. Gatos geralmente apresentam menos lesões, limitadas à face e mucosa oral. A separação dos hemidesmossomos nas células da camada basal da lâmina lúcida superior da membrana basal provoca lesões microscópicas de vesícula e bolha, geralmente com eosinófilos e neutrófilos na derme superficial ou dentro das vesículas subepidermais. As lesões nos cães e suínos têm mais células inflamatórias do que as nos equinos e gatos. A imunofluorescência direta revela mais frequentemente a IgG e, em alguns cães, o complemento, distribuído linearmente na junção dermoepidérmica. O exame de substratos epiteliais por meio

da técnica de separação por sal com imunofluorescência indireta revela coloração sobre o lado epitelial da separação artificial, auxiliando a diferenciar PB de epidermólise bolhosa adquirida e penfigoide mucomembranoso, que estão localizados na sublâmina densa ou lâmina lúcida inferior, respectivamente. Considera-se a presença de eosinófilos sugestiva de penfigoide bolhoso.

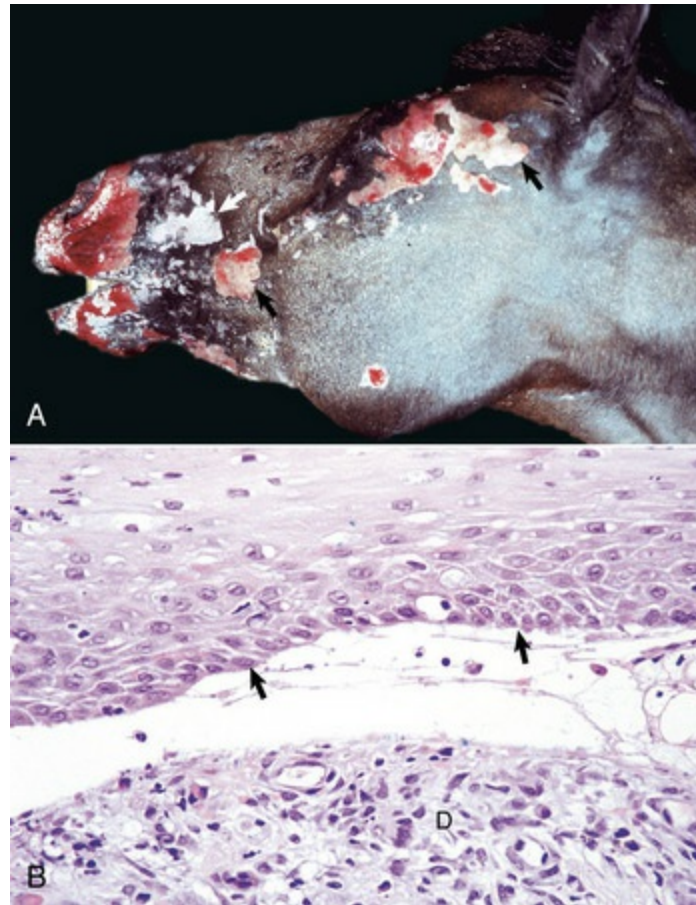



Fig. 17-63 Dermatite semelhante ao penfigoide bolhoso, pele.

A, Dermatite semelhante ao penfigoide bolhoso, face, equino. Ulceração grave e hemorragia estão presentes na pele, especialmente na lateral e acima do olho, sobre o nariz e o queixo. A pele e a região mucocutânea do corpo, que são revestidas pelo epitélio escamoso estratificado, estão afetadas. A epiderme foi separada facilmente da derme sobrejacente, levando à formação de vesículas, bolhas e ulceração *(setas)*. **B,** Dermatose bolhosa subepidérmica, cão. Observe a vesícula subepidérmica formada quando a epiderme intacta, incluindo o estrato basal *(setas)*, se separa da derme *(D)*. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. S. Terrell, College of Veterinary Medicine, University of Florida. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Reações Macroscopicamente Caracterizadas por Despigmentação, Erupções Papulares Pleomórficas a Maculares ou Ulceração e Histologicamente por Degeneração da Célula Basal ou do Ceratinócito ou Inflamação de Interface

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença que afeta vários órgãos e ocorre em cães e raramente em gatos e equinos. Fatores envolvidos no desenvolvimento incluem predisposição genética, infecções virais, hormônios e luz UV. O LES é uma doença de desregulação imunológica, com anormalidades tanto na imunidade celular quanto na humoral, inclusive com defeito na função supressora do linfócito T e desregulação de citosinas. A deficiência na função supressora do linfócito T pode ocorrer em razão de anticorpos antilinfócito T ou deficiência primária de linfócito T-supressor. A função defeituosa da supressão do linfócito T resulta na hiperatividade do linfócito B e na formação de autoanticorpos contra uma variedade de antígenos solúveis e de membrana, inclusive ácidos nucleicos. Os anticorpos também são dirigidos a antígenos órgão-específicos, fatores de coagulação e células (p. ex., eritrócitos, leucócitos e plaquetas). A titulação do anticorpo antinuclear deve ser positiva. Embora os autoanticorpos possam danificar o tecido, o principal mecanismo de agressão no LES ocorre por meio da ligação antígeno-anticorpo (p. ex., formação de imunocomplexos) e deposição de complexos antígeno-anticorpo em uma variedade de tecidos, inclusive na pele. A deposição desses imunocomplexos, que na pele ocorre na membrana basal e nas paredes dos vasos sanguíneos dérmicos, resulta em resposta de hipersensibilidade tipo III. As lesões são intensificadas pela exposição à luz UV. A agressão aumentada pode ocorrer pela expressão induzida por UV de antígenos nucleares sobre a superfície do ceratinócito, ligação de autoantígenos aos antígenos neoexpressos com consequente dano ao ceratinócito e liberação de citosinas pelo ceratinócito (p. ex., IL-1, IL-6 e TNF-α). A luz UV também pode atuar pela indução da expressão de moléculas de adesão facilitando, assim, o tráfego de leucócitos para a epiderme. Os sinais sistêmicos são variáveis, mas podem incluir poliartrite, febre, anemia, proteinúria (pela glomerulonefrite) e trombocitopenia.

As lesões cutâneas são altamente variáveis, podem ser localizadas ou generalizadas, mas normalmente envolvem face, orelhas e extremidades distais. Consistem em eritema, despigmentação, alopecia, descamação, crostas e ulceração. Pode haver estomatite ou paniculite. As lesões microscópicas incluem dermatite linfo-

histiocítica de interface com apoptose das células basais, incontinência pigmentar e vacuolização subepidérmica. A degeneração da célula basal e a vacuolização subepidérmica podem levar à formação de vesículas subepidérmicas, que podem ulcerar rapidamente, e de crostas. O espessamento da membrana basal causado pelo acúmulo de imunocomplexos e a vasculite por imunocomplexos dos pequenos vasos dérmicos podem ser observados.

O lúpus eritematoso discoide (LED), também denominado *lúpus eritematoso cutâneo localizado* e *dermatite nasal fotossensível*, é mais frequentemente observado em cães, mas é raro em gatos e equinos. Historicamente, o LED foi considerado uma variante leve do LES, no qual não há envolvimento de outros sistemas orgânicos e o título de anticorpos antinuclear é negativo. Entretanto, a classificação de LED como entidade distinta vem sendo revisada desde o recente reconhecimento de outra doença, a "piodermite mucocutânea" (ver a seção Infecções Bacterianas Superficiais) e a sobreposição clínica e histológica entre lúpus eritematoso cutâneo e piodermite mucocutânea. Estudos investigativos são necessários para melhor definir essas duas condições. As lesões clínicas de LED consistem em despigmentação, eritema, descamação, erosão, ulceração e crostas e geralmente ocorrem na pele do plano nasal, superfície dorsal do nariz e, menos comumente, orelhas, lábios, região periocular e raramente na mucosa oral. O plano nasal pode perder a arquitetura normal da superfície e tornar-se atrófica, cicatrizada e sangrar facilmente quando traumatizada. O LED pode ser exacerbado pela luz solar. As lesões microscópicas incluem acúmulos de linfócitos e plasmócitos na interface dermoepidérmica. Nos casos iniciais, o infiltrado pode ser escasso. No entanto, em alguns casos, os linfócitos e plasmócitos estão arranjados em um padrão similar à faixa densa que obscurece a interface dermoepidérmica. Além disso, há células basais apoptóticas, resultando em perda de pigmento epidérmico que é fagocitado pelos macrófagos dérmicos (incontinência pigmentar). Semelhantemente ao LES, a degeneração da célula basal pode, nos casos mais graves, produzir vesículas subepidérmicas, perda da epiderme, ulceração e crosta. Outras formas de lúpus eritematoso também ocorrem incomumente em cães.

O lúpus eritematoso cutâneo esfoliativo era conhecido anteriormente como *dermatose lupoide do Pointer Alemão de pelo curto.* As lesões se desenvolvem nessa raça entre três meses e três anos de idade. As lesões clínicas consistem em descamação e crostas observadas inicialmente na face, orelhas e costas. As lesões tornam-se, então, generalizadas. As lesões persistem, mas aumentam e diminuem. Febre e linfadenopatia podem estar presentes. Raramente, há título positivo de anticorpos antinucleares. Histologicamente, as lesões consistem em dermatite linfocítica de interface, com degeneração hidrópica das células basais e apoptose de ceratinócitos. A dermatite de interface também afeta o epitélio basilar dos folículos e das glândulas sebáceas, resultando em atrofia da glândula sebácea.

O lúpus eritematoso cutâneo vesicular é um distúrbio anteriormente conhecido como *dermatose ulcerativa do Collie e do Pastor de Shetland.* As lesões se desenvolvem em cães de meia idade a idosos. O Pastor de Shetland e o Collie parecem ser predispostos ao desenvolvimento das lesões. Os cães com esta forma de lúpus têm uma titulação de anticorpos antinucleares negativa, mas alguns têm anticorpos para antígenos nucleares extraíveis (solúveis) (p. ex., Ro/SSA e La/SSB). As lesões clínicas se desenvolvem mais comumente nas áreas da virilha e das axilas, mas pode também ocorrer na junção mucocutânea ao redor dos olhos, boca, genitália externa e ânus. As lesões consistem em vesículas e bolhas que progridem para úlceras. As lesões podem ser cíclicas e pioram quando associadas ao estro. Lesões também tendem a ocorrer na primavera e no verão; a sazonalidade associada à localização das lesões onde há menos pelos sugere um possível papel para a luz UV na patogênese das lesões. Histologicamente, as lesões consistem em dermatite de interface linfocítica com degeneração hidrópica das células basais, apoptose dos ceratinócitos e vesículas e bolhas extensas na junção dermoepidérmica, que evoluem para úlceras. Inflamação mista está presente em lesões ulceradas e fibrose subepidérmica pode ser extensa.

A paniculite por lúpus é uma manifestação rara de lúpus sistêmico e é observada em cães. As lesões clínicas consistem em nódulos que ocorrem predominantemente no tecido subcutâneo do tronco e no aspecto proximal dos membros. As lesões histopatológicas são massas nodulares de inflamação plasmocítica e histiocítica,

frequentemente com necrose gordurosa. A vasculite também pode estar presente. Além disso, pode haver degeneração das células basais apoptóticas, incontinência pigmentar e espessamento da membrana basal.

Imunocoloração em casos de lúpus eritematoso pode revelar a presença de imunoglobulina, de complemento (em alguns casos), ou ambos, na zona da membrana basal.

Eritema Multiforme (EM), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN)

Eritema multiforme (EM), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (TEN) são doenças incomuns ou raras que afetam a pele e, às vezes, as membranas mucosas. Elas foram relatadas em humanos, equinos, bovinos, cães e gatos. Foram estudadas de forma mais extensa em humanos e em menor extensão em cães. Até recentemente, as condições foram consideradas representando diferentes finais de um espectro de doença de leve (EM) a grave (TEN). Entretanto, estudos aprofundados desses casos levaram a uma modificação dessa classificação, por meio da investigação do caráter, da extensão das lesões clínicas, histopatológicas e da correlação com a história clínica. Atualmente, a EM em humanos é considerada uma entidade separada normalmente associada à infecção, particularmente por herpesvírus. A síndrome de Stevens-Johnson e TEN representam reações adversas à terapia medicamentosa na maioria das vezes. A classificação de EM, SSJ e TEN em animais é controversa. Resultados de um estudo multicêntrico, que visa melhor definição dessas condições em animais, sugeriram que a SSJ e a TEN eram mais propensas a serem associadas à exposição a medicamentos, enquanto o EM era improvável de ser associado à exposição a fármacos. No entanto, a causa ou causas do EM em animais ainda permanece obscura. Uma variedade de causas para o EM (infecção bacteriana, dieta, medicamentos e neoplasia) tem sido proposta, mas geralmente não é comprovada. Um cão com lesões semelhantes ao EM teve infecção por parvovírus. Medicamentos (sulfonamidas, cefalexina, levamisole e outros) parecem ser a principal causa da SSJ e TEN em animais, mas ela geralmente não é

comprovada pelos clínicos por não quererem expor novamente o paciente ao medicamento suspeito. Na patogênese do EM é sugerido o envolvimento de resposta imunemediada por células (tipo IV) contra antígenos (peptídeos estranhos, componentes de agentes infecciosos, medicamentos ou outros) expressos na superfície dos ceratinócitos. A principal célula efetora é o linfócito T-citotóxico (linfócito $CD8^+$) que reconhece e se liga ao complexo peptídico MHC I estranho na superfície dos ceratinócitos (Tabela 17-10), resultando em apoptose. No EM, a apoptose dos ceratinócitos é irregular, enquanto na SSJ e na TEN, ela é mais extensa a coalescente. A patogênese da maior extensão da apoptose na SSJ e na TEN é clara. No entanto, em seres humanos, sugere-se que possa envolver a ligação de um receptor transmembrana (denominado *FasL)* ao seu receptor correspondente (Fas) expressa na superfície dos ceratinócitos. O FasL solúvel aumenta no soro de pacientes com TEN, e a ligação do FasL ao Fas provoca a apoptose de ceratinócitos por meio da ativação da cascata enzimática intracelular. É provável que a incapacidade de remover os metabólitos da droga também contribua.

Em animais, o EM tem sido estudado mais extensivamente em cães e é caracterizado clinicamente por áreas circulares de eritema, polimórficas a coalescentes. O eritema desaparece do centro das lesões, produzindo lesões semelhantes a alvos, os quais são mais comuns no tronco, nas axilas e na virilha. Podem-se observar também pápulas, vesículas, úlceras, erosões e lesões eritematosas serpiginosas (Fig. 17-12). O EM pode ocorrer nas formas principal ou secundária, dependendo da extensão do envolvimento clínico. No EM secundário, as superfícies das mucosas normalmente não estão envolvidas, ou o envolvimento das mucosas é restrito a um local. Em contraste, envolvimento cutâneo e lesões extensas nas mucosas são observados em EM principal, também conhecido como *síndrome de Stevens-Johnson* (SSJ) por alguns patologistas. Histologicamente, há apoptose de ceratinócitos individuais de todas as camadas (Fig. 17-12) e são circundados por linfócitos (satelitose linfocítica). Os ceratinócitos apoptóticos podem coalescer, levando a erosões e, possivelmente, a úlceras clinicamente visíveis. Há células mononucleares perivasculares na derme, com obscurecimento secundário da interface

dermoepidérmica.

Em animais, a TEN é observada principalmente em cães e gatos, sendo considerada condição mais séria que o EM. Ela pode se sobrepor ao espectro de lesões macroscópicas e histopatológicas da SSJ. A TEN é uma doença que deve ser tratada por toda a vida, caracterizada por um distúrbio da pele e membranas mucosas orais que iniciam clinicamente como máculas eritematosas disseminadas e que coalescem. Posteriormente, ocorre o desprendimento da espessura completa da epiderme, que resulta em grandes bolhas subepidérmicas e ulceração disseminada, conforme a epiderme apoptótica (necrótica) fica destacada. Frequentemente, as lesões estão presentes na face, nas junções mucocutâneas e nos coxins, mas podem ser mais disseminadas. Histologicamente, há necrose de coagulação da espessura completa da epiderme, com separação entre epiderme e derme, formando bolhas que se destacam e deixam a derme desnuda. A inflamação dérmica nas lesões agudas é mínima. As lesões agudas na TEN distinguem-se das queimaduras térmicas pela falta de necrose dérmica na TEN. O diagnóstico de EM e SJS exige dados clínicos completos, bem como resultados histopatológicos, pois não é possível distinguir essas condições apenas pela microscopia. É fundamental a extensão do envolvimento clínico, incluindo a presença ou ausência de lesões de mucosa.

Reações Macroscopicamente Caracterizadas por Hemorragia, Edema, Necrose, Ulceração, Infarto ou Alopecia e Cicatrizes e Histologicamente por Vasculite ou Trombose

O diagnóstico de vasculite cutânea é um desafio, porque pode ser difícil distinguir entre células inflamatórias afetando um vaso de inflamação migrando através de um vaso para alcançar uma área de inflamação em outras partes da epiderme ou da derme. O número excessivo de células inflamatórias na parede do vaso, em comparação à derme ao redor, sugere que o vaso é um alvo da inflamação. A vasculite pode ser primária ou secundária a processos sistêmicos, como ingestão de drogas (p. ex., sulfonamidas), doença do tecido conjuntivo (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico), infecções (p. ex., *Rickettsia rickettsii*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*), ou pode ser incidental a um processo local, como ulceração ou queimadura térmica. Em

muitos casos, a causa da vasculite é desconhecida (idiopática). Em medicina, acredita-se que dois mecanismos principais contribuam para a patogenia da vasculite; isso inclui a invasão direta dos vasos pelos agentes infecciosos (p. ex., *Rickettsia*, herpesvírus) e mecanismos imunomediados (p. ex., alergia, citotoxicidade mediada por anticorpos, imunocomplexos ou mediado por células). O tipo de célula inflamatória pode sugerir a patogênese. Por exemplo, os eosinófilos podem predominar nas reações alérgicas (picadas de artrópodes ou granulomas colagenolíticos), os neutrófilos podem predominar nas reações imunológicas associadas à deposição de imunocomplexos (lúpus eritematoso, algumas reações a drogas), e linfócitos podem predominar em respostas imunes mediadas por células (febre catarral maligna). Entretanto, o tipo de célula reflete muito mais o estágio da doença que o seu mecanismo. Em animais, reações de hipersensibilidade do tipo III (processos mediados por imunocomplexos) parecem contribuir em muitos casos de vasculite imunológica, mas é provável que vários mecanismos imunológicos contribuam. As evidências para o papel da deposição de imunocomplexos derivam de estudos experimentais (fenômeno de Arthus e doença do soro) e da identificação de imunocomplexos no soro e nos tecidos de pacientes com vasculite causada por agentes infecciosos e reações de hipersensibilidade a drogas. Assim, os agentes infecciosos podem contribuir para a vasculite mediada por imunocomplexos. Os imunocomplexos podem se formar na circulação, na parede dos vasos ou em ambos.

Pequenas vênulas, arteríolas capilares e pós-capilares são os vasos mais comumente afetados. Envolvimento dos plexos vasculares profundos sugere que um componente sistêmico está contribuindo para a vasculite. Lesões clínicas incluem edema, hemorragia e, em casos graves que podem desenvolver trombose, necrose isquêmica e infarto. Pode ocorrer ulceração com ou sem perda de pele. Em alguns casos, a isquemia parcial que leva à alopecia e a cicatrizes são as principais características. Lesões histopatológicas podem incluir a presença de quantidade variável de células inflamatórias intramurais, edema intramural ou perivascular, hemorragia ou exsudação de fibrina. Necrose e exsudação de fibrina (necrose fibrinoide) podem ocorrer, mas raramente são observadas em pequenos animais.

Trombose pode se desenvolver. Muitas vezes há sobreposição significativa nas lesões clínicas e histológicas de vasculite, dependendo da gravidade e do estágio da doença no momento em que as lesões são examinadas. Vasculite é mais comum em equinos e cães e é rara em bovinos, ovinos, suínos e gatos.

Vasculite em Equinos

Púrpura hemorrágica

Púrpura (do latim, roxo) são máculas ou manchas vermelho-escuras ou roxas causadas por hemorragias na pele ou membranas mucosas. Púrpura hemorrágica no equino se desenvolve ocasionalmente como uma sequela da infecção por *Streptococcus equi* e é vista mais raramente depois de outras infecções ou vacinações. As lesões clínicas de edema subcutâneo, petéquias e equimoses da pele e das membranas mucosas se desenvolvem como consequência de vasculite por imunocomplexos. Pode haver exsudação de soro de extremidades distais. Áreas gravemente edematosas podem se exsudar no soro e tornar-se necróticas e desfiguradas. As lesões microscópicas consistem em rupturas da parede vascular por neutrófilos (vasculite neutrofílica), edema perivascular, hemorragia e exsudação de fibrina.

Vasculite (vasculopatia) leucocitoclástica da quartela

Vasculite leucocitoclástica da quartela pode representar uma dermatose induzida por fotorradiação. No entanto, a causa e a patogênese são desconhecidas. A exposição ao sol parece desencadear o desenvolvimento de lesões em alguns equinos, mas as lesões nem sempre se resolvem após a remoção da exposição solar. A doença não é considerada uma forma de fotossensibilização, já que a função hepática é normal e a exposição a produtos químicos fotossensibilizantes não foi documentada. Caracteristicamente, as lesões se desenvolvem nos membros em regiões com pelagem branca, embora também ocorram, raramente, lesões semelhantes nas pernas cobertas por pelo escuro. As lesões consistem, inicialmente, em áreas eritematosas, bem demarcadas, úmidas e crostosas. As lesões crônicas consistem em placas de acantose epidérmica, hiperceratose e encrustação. Microscopicamente, as lesões ocorrem nos

pequenos vasos de paredes finas das papilas dérmicas superficiais. Alterações iniciais incluem degeneração da parede do vaso, necrose ou trombose. Há controvérsias com relação à presença de inflamação e vasculite real. Apesar de a leucocitoclasia neutrofílica ser descrita na doença, o fracasso em demonstrar a vasculite ativa em muitos casos leva alguns dermatologistas e patologistas veterinários a preferir o termo *vasculopatia*. Alterações crônicas incluem espessamento e hialinização da parede dos vasos. Lesões epidérmicas incluem degeneração e hiperplasia, dependendo do estágio da doença. Pode haver inflamação perivascular mista.

Vasculite em Ruminantes

A vasculite é rara em bovinos e é observada em casos de febre catarral maligna (Caps. 4 e 7). O capripoxvírus que causa dermatite nodular contagiosa no gado provoca danos nas células endoteliais, resultando em vasculite, que é a lesão central para a patogênese desta condição. Infecção sistêmica por *Salmonella dublin* também pode causar gangrena das extremidades distais, cauda e orelhas, como resultado da trombose venosa associada a endotoxinas.

Vasculite em ovinos e caprinos também é rara e é vista como parte das infecções sistêmicas por capripoxvírus (ver a seção Infecções Virais).

Vasculite em Suínos

Vasculite é rara em suínos e geralmente é observada em associação à infecção bacteriana por *Erysipelothrix rhusiopathiae* e bactérias gram-negativas, com septicemias causadas por *Salmonella, Burkholderia* ou *Escherichia coli* (discutido na seção Infecções Bacterianas).

Além disso, uma condição chamada de *dermatite suína* e *síndrome de nefropatia,* que afeta predominantemente os vasos na pele e nos rins, tem sido descrita. A incidência é geralmente baixa (menos de 1%). Porém, epizootias com incidência de 10% a 20% (ou mais) têm sido descritas. A mortalidade é alta (80% a 90%). A causa e a patogênese são desconhecidas, mas a condição pode estar associada à infecção por circovírus suíno 2, vírus da síndrome reprodutiva e respiratória suína (PRRS) ou

Burkholderia multocida. A deposição de imunocomplexos parece desempenhar papel na patogênese. Imunoglobulina e complemento foram detectados nas paredes dos vasos cutâneos e glomérulos. Lesões clínicas consistem em pápulas eritematosas a hemorrágicas, máculas e placas, que são mais graves nos membros posteriores, parte ventral do abdome, flancos e períneo. Necrose e ulceração podem se desenvolver. Lesões histopatológicas consitem em vasculite necrosante com hemorragia, edema e deposição de fibrina, os quais afetam artérias de pequeno e médio porte da pele, rins e outros tecidos.

Vasculite em Cães

Dermatomiosite e distúrbios similares com lesões cutâneas e vasculares (dermatopatia isquêmica)

A dermatomiosite é uma doença herdada com expressividade variável, nas formas juvenil e adulta nos Collies e Pastores de Shetland (Fig. 17-64). Ocasionalmente, outras raças são afetadas. A patogenia envolve vasculite da pele, musculatura e, algumas vezes, de outros tecidos. As lesões vasculares são sutis e incluem ligeiro espessamento das paredes dos vasos, ocasionalmente células picnóticas nas paredes dos vasos e, eventualmente, linfócitos no interior da parede dos vasos; essas alterações são denominadas *vasculites "pobres em células"*. Imunocomplexos circulantes foram identificados e, provavelmente, exercem algum papel. A dermatomiosite desenvolve-se precocemente em filhotes de cães com oito semanas de idade. As lesões iniciais incluem dermatite vesicular da face, dos lábios e das extremidades das orelhas, que progridem para envolver as extremidades distais, especialmente sobre as proeminências ósseas e a ponta da cauda. Após a dermatite, pode haver desenvolvimento de miosite e atrofia dos músculos da mastigação, das extremidades distais e, às vezes, do esôfago (Fig. 17-64). A miosite é variavelmente grave e multifocal, mas mais prevalente nas áreas anatômicas periféricas. A inflamação muscular consiste em linfócitos, plasmócitos, histiócitos e poucos neutrófilos ou eosinófilos. A atrofia das miofibras perifasciculares (atrofia dos músculos fasciculares periféricos) ocorre ocasionalmente. A porção rostral e mais

superficial do músculo temporal é o local de escolha para biópsia para confirmar a miosite. A dermatomiosite varia em gravidade. As lesões leves de pele cicatrizam sem deixar marcas, mas as lesões moderadas da pele cicatrizam com focos permanentes de alopecia, hiperpigmentação e formação de cicatriz. A hipopigmentação também pode se desenvolver a partir do dano às células que contêm melanina da camada basal da epiderme. Lesões na pele e nos músculos no cão com doença grave são progressivas e desfigurantes, resultado da severa cicatrização da pele e atrofia muscular. As lesões dermatológicas microscópicas incluem dermatite de interface com degeneração da célula basal da epiderme e da parede folicular, vesículas e pústulas epidérmicas variáveis, atrofia folicular e cicatrizes dérmicas. A vasculite pobre em células, a principal característica que contribui para as lesões na dermatomiosite, não é sempre identificada nas amostras de biópsia pequenas. Foi considerado que a combinação de dermatite de interface e foliculite mural com atrofia folicular e vasculite pobre em células representa lesões isquêmicas, sendo referida como *dermatopatia isquêmica.*

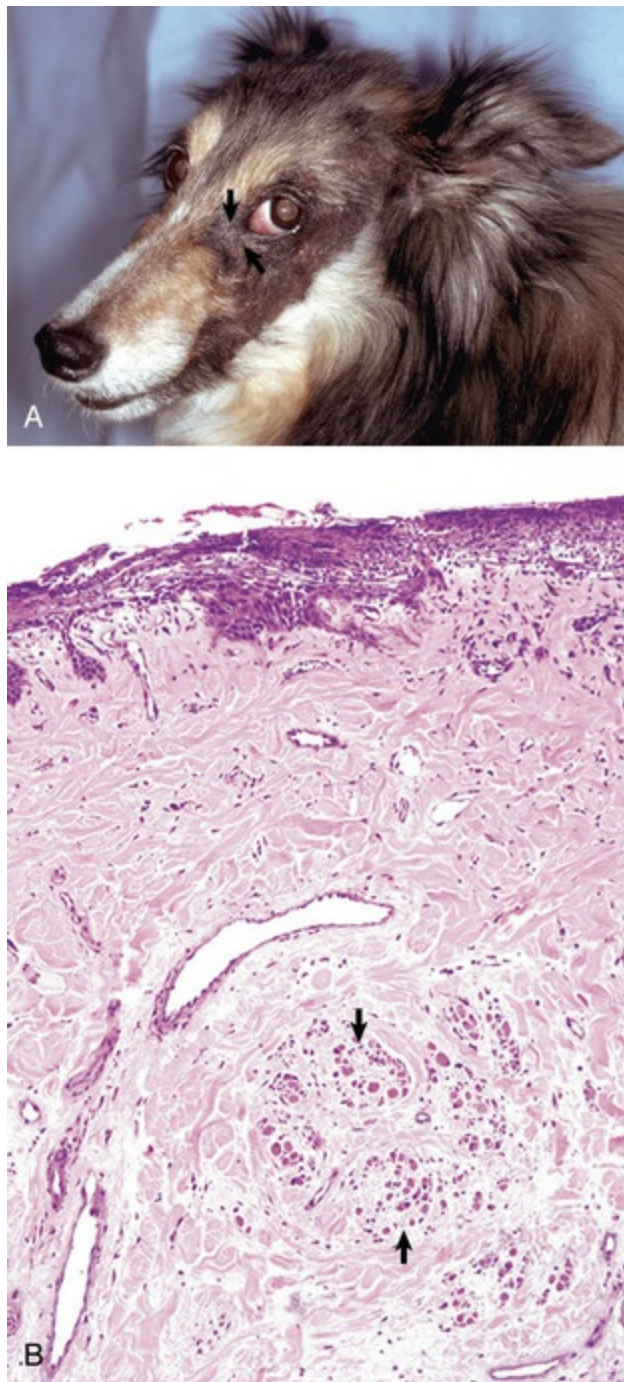



Fig. 17-64 Dermatomiosite, pele, cão.

A, Face. Lesões crônicas de perda de pelo, hiperpigmentação e cicatrizes estão presentes na pele ao redor dos olhos e na face lateral do rosto. A dermatite de interface, a miosite e a vasculite resultaram em atrofia folicular isquêmica, atrofia muscular e cicatrizes. A formação de cicatrizes e, possivelmente, a atrofia de algumas fibras musculares contribuem para a contração e a incapacidade de fechar totalmente a comissura medial das pálpebras *(seta)*. **B,** Lábio. A erosão está presente na superfície da pele do lábio. Atrofia dos anexos, não apresentados aqui, e derme podem predispor a lesão da epiderme e da derme superficial a um trauma secundário. A atrofia muscular *(setas)* e as cicatrizes ao redor das fibras musculares estão presentes. Se o músculo estiver presente em amostras de biópsia de pele com características de dermatomiosite, e se atrofia muscular ou miosite estiverem presentes, o diagnóstico de dermatomiosite é fortalecido. Coloração H&E.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Lesões da pele e vasos indistinguíveis daquelas na dermatomiosite (p. ex., dermatopatia isquêmica) têm se desenvolvido em cães de outras idades e raças, por vezes em associação à vacinação. Eles foram organizados nos seguintes grupos: (1) cães jovens, não Collies e não Pastores Shetland, sem predisposição de raça conhecida para dermatomiosite e, às vezes, com associação temporal à vacinação; (2) cães com reações locais à injeção subcutânea de vacina inativada da raiva e, às vezes, outras vacinas inativadas, (3) cães com doença generalizada associdada à vacina antirrábica e (4) cães com dermatopatia isquêmica generalizada em que a correlação com vacinação prévia não pode ser documentada.

Isquemia induzida pela vacina antirrábica desenvolve-se como uma forma localizada e limitada ao local da vacinação ou como uma forma mais disseminada, ambas desenvolvendo-se meses após a vacinação. Poodles, Yorkshire, Silky terriers e outras raças peludas de cães estão predispostas à forma localizada, mas esta pode ocorrer em qualquer raça. Na forma localizada, um fragmento alopécico e hiperpigmentado de pele atrófica aparece no local da vacinação. Microscopicamente, além de lesões de *dermatopatia isquêmica*, leve vasculite linfocítica pobre em células (um aumento leve na quantidade de células mononucleares difusas ao longo da derme) e paniculite linfocítica estão presentes. O antígeno rábico foi detectado nas células epiteliais foliculares e nos vasos da pele afetada. Na forma disseminada, as lesões estão presentes no local da vacinação, margens auriculares, pele periocular e sobre as proeminências ósseas e ponta da cauda. Também ocorrem erosões e úlceras na língua. Adicionalmente, alguns cães desenvolvem atrofia da musculatura perifascicular e fibrose perimuscular, com C5b-9 na microvasculatura. As lesões microscópicas são semelhantes à forma localizada, com adição de possíveis lesões musculares. Especula-se que essas lesões sejam resultado de uma reação imunológica ao antígeno viral nesses locais de cães geneticamente predispostos e com a forma localizada da dermatite induzida pela vacina de raiva. Essa especulação se dá devido ao desenvolvimento de lesões após a vacinação e a identificação do antígeno do vírus da raiva nos vasos e nas células epiteliais foliculares em cães.

Vasculopatia familiar dos cães da raça Pastor Alemão

A vasculopatia familiar dos cães da raça Pastor Alemão parece ter base genética, mas a causa subjacente e a patogenia são desconhecidas. As lesões cutâneas e vasculares têm similaridades com a dermatopatia isquêmica. Filhotes de um a dois meses de idade são afetados e alguns cães desenvolvem lesões após a vacinação. A principal lesão clínica é a hipertrofia dos coxins, podendo desenvolver úlceras nos coxins, margens auriculares, ponta da cauda e plano nasal, além de despigmentação do plano nasal ou das comissuras nasais. Histologicamente, as lesões iniciais dos vasos incluem infiltração neutrofílica dos pequenos vasos e arteríolas mas, com mais frequência, as lesões são sutis e consistem em vasculite pobre em células (leve espessamento da parede dos vasos com ocasionais células picnóticas e linfócitos dentro da parede). Além disso, as lesões cutâneas consistem em leve dermatite de interface com incontinência pigmentar. As lesões nodulares nos coxins estão presentes na derme e no tecido subcutâneo e as lesões iniciais consitem em degeneração focal de colágeno limitada por neutrófilos e células mononucleares. As lesões crônicas apresentam fibrose dérmica e subcutânea, acompanhada algumas vezes por degeneração e fibrose dos feixes musculoesqueléticos.

Vasculopatia cutânea e glomerular renal do Greyhound

Greyhounds com vasculopatia cutânea e glomerular renal são típicos de ambiente de pista de corrida. A causa e a patogenia são desconhecidas; entretanto, especula-se que o distúrbio seja semelhante à síndrome hemolítico-urêmica em seres humanos, em que uma verotoxina (toxina *Shiga-like*) danifica o endotélio vascular. A maioria dos Greyhounds de corrida come carne crua, que pode conter toxinas produzidas por *Escherichia coli*. As lesões clínicas incluem máculas hemorrágicas que progridem para úlceras profundas no tarso, no cotovelo ou na face interna da coxa. Ocasionalmente, as lesões se desenvolvem sobre os membros dianteiros, virilha ou tronco. As lesões cicatrizam lentamente (normalmente, mais de um a dois meses) com fibrose. Histologicamente, os capilares, as vênulas e as arteríolas na derme e, ocasionalmente, no tecido subcutâneo apresentam as paredes degeneradas com núcleos picnóticos ou cariorréticos e, eventualmente, necrose fibrinoide. O trombo de fibrina pode causar infarto cutâneo. Cerca de 25% dos Greyhounds afetados também

apresentam sinais sistêmicos de falência renal, em razão de inflamação, necrose e trombose glomerular.

Doença da Aglutinação por Frio

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Vasculite em Gatos

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Distúrbios com alopecia ou hipotricose

Os distúrbios endócrinos cutâneos devem-se a desequilíbrios hormonais e manifestam-se geralmente como alopecia não pruriginosa, bilateral, simétrica ou hipotricose (Quadro 17-10). O pelame remanescente é opaco, seco, facilmente destacável e não cresce novamente após tosa. A epiderme apresenta-se frequentemente hiperpigmentada. Essas lesões são denominadas *alopecia endócrina*. Nos distúrbios associados a alterações nos hormônios sexuais, a alopecia começa frequentemente nas áreas perineal e genital e pode se estender cranialmente. Entretanto, é comum que um distúrbio endócrino cutâneo apresente alopecia assimétrica e hiperpigmentação epidérmica acompanhadas de piodermite secundária ou seborreia. Microscopicamente, os distúrbios endócrinos não complicados da pele consistem em hiperceratose da epiderme superficial e dos folículos pilosos; epitélio normal, atrófico ou hiperplásico; folículos dilatados com hiperceratose; número aumentado de folículos pilosos catágenos ou telógenos; perda das hastes pilosas nos folículos; e pigmentação epidérmica aumentada. Essas características gerais apoiam o diagnóstico de doença endócrina, mas com frequência não são específicas o suficiente para diagnóstico de um distúrbio endócrino individual. Além disso, a inflamação decorrente da seborreia secundária ou da piodermite frequentemente complica o diagnóstico. Características clínicas e histopatológicas selecionadas de distúrbios

endócrinos individuais (p. ex., evidência clínica de atrofia cutânea e muscular e evidência histopatológica de deposição mineral em casos de hiperglicocorticoidismo) em conjunto com testes clínicos são utilizadas para estabelecer o diagnóstico mais definitivo. Os distúrbios endócrinos cutâneos são mais comuns em cães que em gatos, animais de produção ou equinos.

Quadro 17-10 Condições com Alopecia Prominente ou Hipotricose

Distúrbios endócrinos

Hipotireoidismo

Hiperadrenocorticismo
Hiperestrogenismo
Hipersomatotropismo
Hipossomatotropismo
Alopecia cíclica do flanco (glândula pineal)

Anormalidades não endócrinas do ciclo piloso

Alopecia pós-tosa

Eflúvio telógeno
Alopecia associada à quimioterapia

Distúrbios associados ao tratamento excessivo

Alopecia psicogênica felina

Reações de hipersensibilidade felina

Displasia folicular

Outras condições associadas à alopecia

Alopecia X*

Alopecia padrão adquirida (calvície)
Alopecia associada ao trauma

* Alopecia X (sinônimos: alopecia do hormônio sexual adrenal, dermatose responsiva à castração, dermatose em resposta ao hormônio de crescimento) é uma síndrome pouco compreendida. Associação a hormônios ainda

não foi comprovada.

Distúrbios Cutâneos Endócrinos

Hipotireoidismo

A deficiência de hormônio da tireoide se desenvolve mais comumente em cães e geralmente é causada por atrofia idiopática da tireoide e por tireoidite linfocítica. Os hormônios da tireoide exercem um papel essencial no crescimento e desenvolvimento de muitos órgãos, inclusive da pele, podendo resultar em uma variedade de sinais e lesões sistêmicos e cutâneos. Em cães, considera-se que o folículo piloso seja um importante alvo para os hormônios da tireoide e que os hormônios sejam necessários para o início do estágio anágeno do ciclo piloso. As lesões clínicas das deficiências tireoidianas consistem em cobertura pilosa opaca, seca, facilmente destacável que não cresce após tosa. Alopecia se desenvolve em áreas de desgaste, incluindo cauda, cotovelos, quadris, área ao redor do pescoço (desgaste do colar) e superfície dorsal do nariz. Alopecia simétrica no tronco não é tão comum como considerado antigamente. Microscopicamente, em áreas de alopecia avançada, folículos pilosos estão normalmente na fase telógena do ciclo do pelo, geralmente sem pelos (folículos telógenos sem pelo). A hiperceratose folicular infundibular com a obstrução da abertura folicular também está presente. Outras alterações histológicas observadas em alguns cães com hipotireoidismo incluem acantose da epiderme e epitélio infundibular folicular. Mixedema, o aumento da mucina dérmica que resulta em espessamento da derme, é uma manifestação rara de hipotireoidismo canino. Pode ocorrer infecção estafilocócica secundária.

O hipotireoidismo também pode ser resultado de deficiência congênita de iodo. A deficiência de iodo desenvolve-se nos fetos por cauda da ingestão materna de dietas deficientes em iodo ou que contenham substâncias que interferem na produção dos hormônios tireoidianos (goitrogênios). Esses fatores resultam na síntese insuficiente de tiroxina e na redução dos níveis sanguíneos de tiroxina e tri-iodotironina. Os níveis reduzidos desses hormônios são detectados pelo hipotálamo e pela glândula

hipófise, estimulando a secreção de tirotropina, resultando na hiperplasia das células foliculares da tireoide. Na América do Norte, as regiões que apresentam deficiência de iodo incluem a Bacia dos Grandes Lagos, as Montanhas Rochosas, as Grandes Planícies do Norte, o alto Vale do Mississipi e a região da Costa do Pacífico. Paradoxalmente, as dietas maternas com altos teores de iodo também podem resultar em hipotireoidismo congênito. Altos níveis sanguíneos de iodo também interferem em um ou mais passos da produção de hormônios da tireoide, levando a baixos níveis sanguíneos de tiroxina, estimulação hipotalâmica e hipofisária e secreção de tirotropina. A deficiência congênita de iodo pode ocorrer em qualquer animal doméstico, mas geralmente é mais observada em grandes animais; está associada ao nascimento de fetos mortos ou recém-nascidos fracos. Esses recém-nascidos podem apresentar alopecia e, geralmente, as glândulas tireoides estão aumentadas em virtude da hiperplasia das células foliculares.

Hiperadrenocorticismo

Hiperadrenocorticismo acarreta lesões cutâneas, principalmente em cães, menos frequentemente em gatos, e raramente em outros animais domésticos. Geralmente é causada por hiperplasia adrenal bilateral cortical secundária a neoplasma pituitário funcional. Menos frequentemente, hiperadrenocorticismo ocorre por tumor adrenocortical ou hiperplasia nodular cortical funcional. Especialmente em cães, a administração de glicocorticoides exógenos também é uma causa. Nos cães, as lesões cutâneas incluem alopecia endócrina que geralmente se dissemina para a cabeça e extremidades, adelgaçamento da pele, comedões, contusões aumentadas, difícil cicatrização de feridas e suscetibilidade aumentada a infecções (Fig. 17-65). Em cães, pode ocorrer calcificação distrófica da pele das áreas cervical dorsal, inguinal e axilares, particularmente no hiperadrenocorticismo iatrogênico (calcinose cutânea) (Fig. 17-66). Macroscopicamente, as lesões da calcinose cutânea consistem em placas ou nódulos firmes, espessados, algumas vezes arenosos, frequentemente ulcerados, alopécicos e crostosos (Fig. 17-66). Em gatos, as fibras de colágeno dérmico podem estar acentuadamente finas e atroficas, resultando em pele extremamente frágil que pode rasgar-se com o manuseio normal. Microscopicamente, as lesões de

hiperadrenocorticismo incluem atrofia epidérmica, dérmica e folicular (Fig. 17-65) e hiperceratose folicular. Folículos pilosos estão na fase telógena do ciclo do pelo e perderam seus eixos pilosos (telógeno sem pelos). Em gatos, os folículos pilosos atróficos têm ceratina eosinofílica brilhante (ceratina triquilemal) na luz folicular, uma característica considerada altamente sugestiva de hiperadrenocorticismo. Calcinose cutânea pode se desenvolver em cães (Fig. 17-66). Pode haver reação a corpo estranho (inflamação granulomatosa) e seios drenantes em associação aos depósitos de cálcio.

A

B

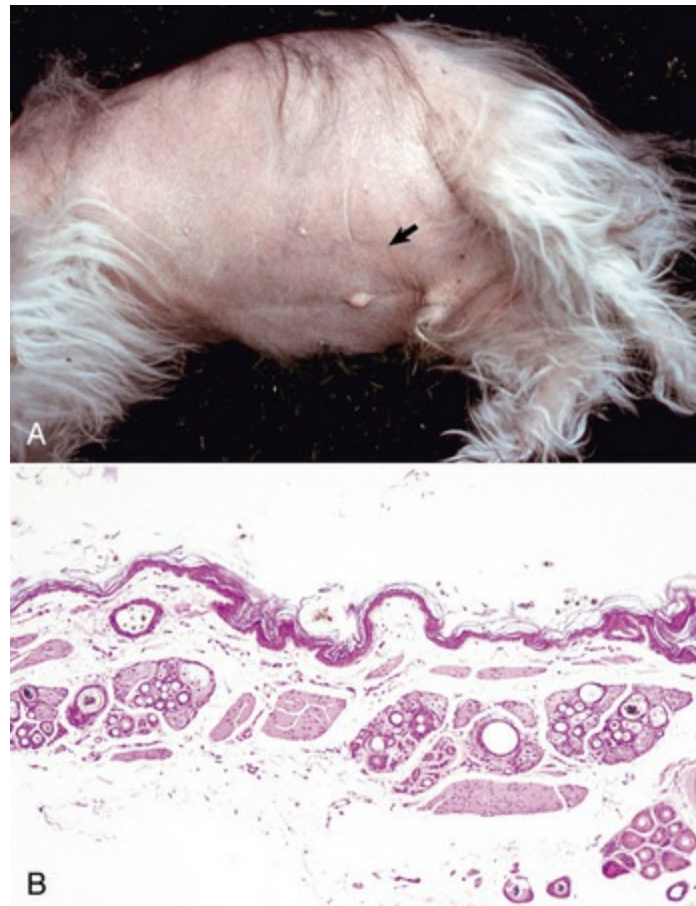



Fig. 17-65 Alopecia truncal, hiperadrenocorticismo, pele, cão.

A, Observe a alopecia, o abdome distendido e a pele fina, na qual os vasos sanguíneos são vagamente visíveis *(seta)*. O abdome distendido e a visibilidade dos vasos sanguíneos são resultado do catabolismo de proteína e perda do colágeno muscular e dérmico, respectivamente. O abdome distendido e a pele fina com maior visibilidade dos vasos sanguíneos, em conjunto com a alopecia simétrica, é sugestiva de doença endócrina catabólica, como hiperadrenocorticismo. **B,** Atrofia das fibras colágenas dérmicas é tão grave que o colágeno quase desapareceu, deixando os anexos e os músculos eretores do pelo acentuadamemte visíveis. Os folículos estão no estágio telógeno (descanso) do ciclo piloso. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. Alan Mundell, Animal Dermatology Service. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

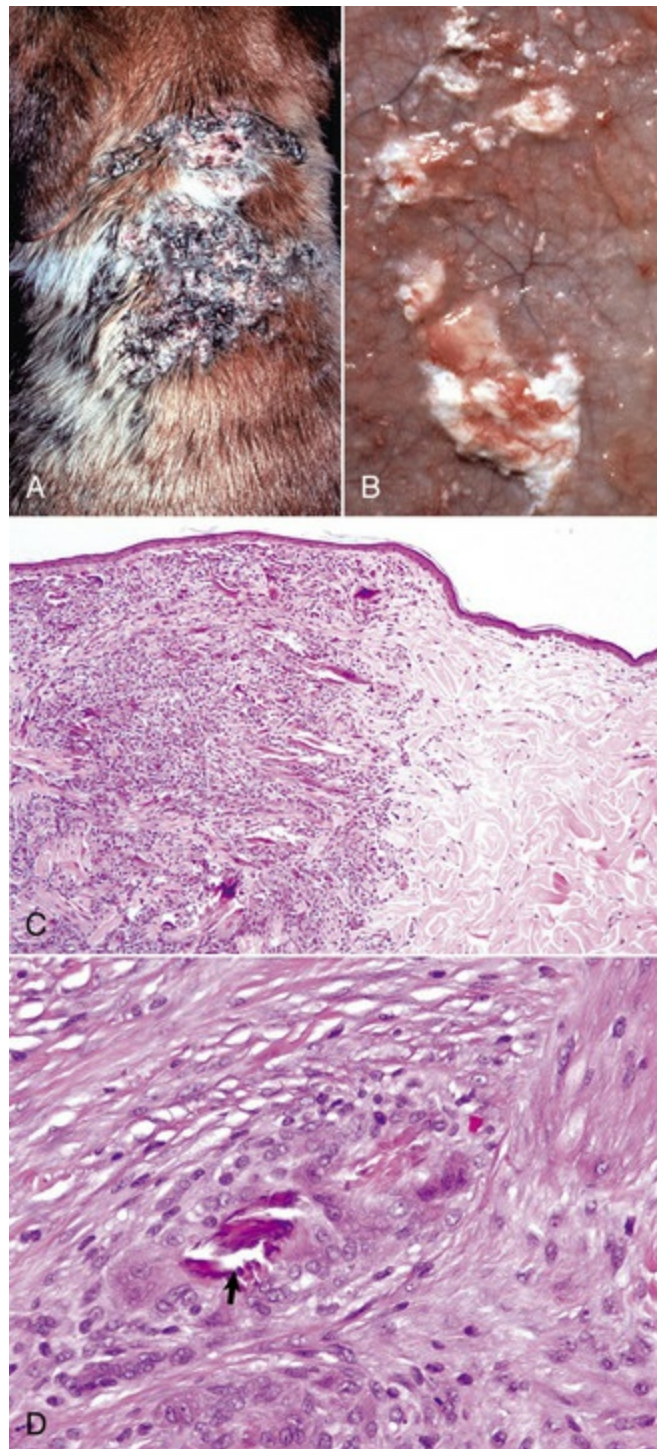



Fig. 17-66 Calcinose cutânea, hiperadrenocorticismo, pele, cão.

A, Pescoço dorsal. A pele dorsal do pescoço está parcialmente alopécica, ulcerada e crostosa. Também está palpavelmente espessada. **B,** Subcutâneo. Depósitos minerais são visíveis como focos nodulares brancos. **C,** A pele na margem de uma placa é engrossada pela mineralização dérmica e inflamação granulomatosa *(lado esquerdo)*. Coloração H&E. **D,** Maior aumento da mineralização dérmica *(setas)* e inflamação granulomatosa. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. Alan Mundell, Animal Dermatology Service. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C** e **D** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Disfunção Pituitária em Equinos

Tumores da parte intermediária (*pars intermedia*) da hipófise ocorrem em equinos mais velhos e podem atingir tamanho grande, capaz de destruir a glândula pituitária e causar hipopituitarismo e diabete insípido. Os sinais clínicos em equinos com tumor hipofisário da parte intermediária (polifagia, polidipsia, poliúria, sudorese aumentada e pelo excessivamente longo e grosso) são em grande parte mediados pela disfunção do hipotálamo ou da neuro-hipófise, causada pela expansão do tumor hipofisário subjacente. O pelo longo, também chamado de *hipertricose* ou *hirsutismo*, é o resultado da falha da queda de pelo sazonal. O eflúvio cíclico é mediado pelo hipotálamo. Alguns tumores da parte intermediária são funcionais e resultam na produção de proopiomelanocortina (POMC), que é transformada em altos níveis de peptídeos derivados da *pars intermedia*, incluindo peptídeo do lóbulo intermediário semelhante à corticotropina, hormônio estimulante de melanócito, endorfina beta e níveis muito menores de adrenocorticotropina. A combinação de disfunção do hipotálamo e expressão diferencial de peptídeos derivados da *pars intermedia* sobre a de adrenocorticotropina resulta em uma síndrome exclusiva de hiperpituitarismo em equinos que difere de tumores funcionais da hipófise em cães e gatos, que normalmente estão associados a níveis elevados de adrenocorticotropina. Alguns equinos com grandes tumores de hipófise também desenvolvem hiperglicemia resistente à insulina, que pode ser o resultado de sub-regulação dos receptores de insulina secundária à polifagia crônica e hiperinsulinemia. A resistência à insulina está associada à prevalência elevada de laminite.

Hiperestrogenismo

O hiperestrogenismo pode desenvolver-se em cães machos e em fêmeas. Nas fêmeas, o estrógeno se origina dos cistos ovarianos, raramente de neoplasma ovariano ou da administração de estrógeno. Nos machos, as concentrações séricas elevadas de estrógeno normalmente são derivadas de umor testicular das células de Sertoli. A administração iatrogênica de estrógeno também causa hiperestrogenismo nos cães machos (Fig. 17-67). Além da alopecia endócrina, as cadelas apresentam vulva aumentada e anormalidades do ciclo estral. Os machos desenvolvem ginecomastia, prepúcio pendular e hiperplasia prostática em razão da metaplasia escamosa dos

ductos prostáticos. As lesões cutâneas microscópicas incluem hiperceratose ortoceratótica, ceratose folicular e folículos telógenos sem pelos (telógenos sem pelos) (Fig. 17-67).

Fig. 17-67 Alopecia simétrica e hiperpigmentação, hiperestrogenismo (iatrogênico de terapia de dietilestilbestrol), pele, cão.

A, Observe a alopecia simétrica e a hiperpigmentação sobre a região dorsocaudal do tronco e caudolateral dos membros pélvicos. Nos cães machos, a alopecia simétrica em conjunto com o aumento dos mamilos, o prepúcio pendulado e a atração de outros cães machos sugerem a possibilidade de hiperestrogenismo. **B,** Observe a hiperceratose ortoceratótica epidérmica *(ponta de seta)*, folículos dilatados com ceratina *(F)* e pequenos folículos atróficos *(setas)* no estágio telógeno (descanso) do ciclo pilosos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Hipersomatotropismo

O hipersomatotropismo ocorre raramente em cães adultos e resulta de níveis excessivos de hormônio do crescimento (somatotropina). O excesso de hormônio do crescimento pode surgir a partir de um tumor acidófilo da glândula hipófise anterior, injeção de extratos da glândula hipófise, administração de progestinas ou na fase de metaestro (lútea) do ciclo estral de fêmeas caninas intactas. Níveis elevados de hormônio do crescimento levam à produção aumentada de tecido conjuntivo, ossos e vísceras. As lesões clínicas consitem em acromegalia (aumento de partes do esqueleto, especialmente extremidades distais) e pele grossa, pregueada, mixedematosa sobre cabeça, pescoço e extremidades. O pelame pode estar comprido e grosso e as unhas espessas e duras. Histologicamente, as lesões incluem derme

espessada por causa da produção aumentada de glicosaminoglicanos e colágeno pelos fibroblastos dérmicos. Em cerca de um terço dos casos, há mixedema.

Hipossomatotropismo

A deficiência do hormônio do crescimento em cães com menos de três meses de idade deve-se geralmente à falha do desenvolvimento normal da glândula hipófise, levando à formação de cisto. Deficiências nos hormônios da tireoide, da adrenal e das gônadas são frequentemente acompanhadas de problemas. A deficiência na hipófise resulta em falha no crescimento e na retenção do pelame do cão jovem e desenvolvimento de alopecia endócrina. Microscopicamente, observa-se alopecia endócrina (p. ex., hiperceratose da epiderme superficial e dos folículos pilosos; epitélio normal a atrófico; dilatação folicular em virtude de hiperceratose; número aumentado de folículos pilosos telógenos; perda das hastes pilosas nos folículos; e pigmentação epidérmica aumentada). O número de fibras elásticas na derme está reduzido na pele de alguns cães.

Alopecia Cíclica do Flanco (Alopecia Sazonal do Flanco, Alopecia Idiopática do Flanco)

A alopecia cíclica ou sazonal do flanco desenvolve-se geralmente em cães que vivem em latitudes setentrionais. A causa da alopecia cíclica do flanco não é conhecida, mas alterações no fotoperíodo e, portanto, na melatonina liberada pela glândula pineal, pode desempenhar algum papel. Muitas raças são afetadas, mas Bulldog inglês, Boxer e Airedale Terrier estão entre as raças afetadas com mais frequência. A alopecia se desenvolve sazonal ou ciclicamente na pele do flanco, geralmente de forma bilateral (Fig. 17-68). Histologicamente, os folículos estão no estágio telógeno do ciclo piloso, em geral sem pelo (telógenos sem pelos) e os folículos primários estão acentuadamente dilatados e distorcidos por hiperceratose folicular. A hiperceratose folicular também distende as aberturas dos folículos secundários conforme estes penetram nos folículos primários, dando aos folículos uma aparência distorcida de uma pegada “de cabeça para baixo” (Fig. 17-68, *B*). Essa condição, como o nome sugere, frequentemente é transitória mas pode ser recorrente.

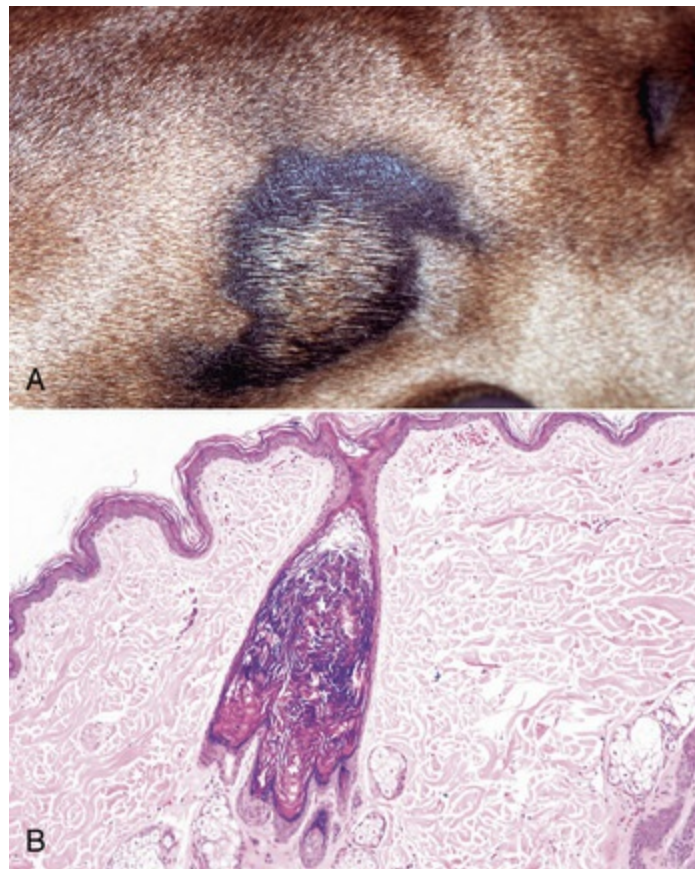



Fig. 17-68 Alopecia cíclica do flanco (alopecia sazonal do flanco), pele, cão.

A, Alopecia e hiperpigmentação estão presentes na pele do flanco de um cão Boxer. A raça, a localização da alopecia e, muitas vezes, a natureza cíclica da condição cíclica sugerem que a alopecia do flanco seja um provável diagnóstico. O pelo está novamente crescendo na área central da alopecia *(área marrom dentro da zona hiperpigmentada)*, indicando que as lesões estão regredindo. **B,** Observe o folículo distorcido com dilatações na base. O folículo se assemelha a uma “pegada” de cabeça para baixo. Esta característica histológica, em conjunto com o histórico clínico de lesões cíclicas do flanco em raças predispostas, apoia o diagnóstico desta condição. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. David Duclos, Animal Skin and Allergy Clinic. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Distúrbios Cutâneos não Endócrinos Associados a Anormalidades do Ciclo Celular

Alopecia Pós-tosa

A alopecia pós-tosa é uma falha no crescimento do pelo após tosa baixa em cães aparentemente normais. A condição ocorre geralmente em raças caninas de pelame longo ou denso (felpudo) como o Chow-Chow. Alternativamente, acredita-se que as raças caninas de pelame pesado tenham um estágio telógeno prolongado do ciclo piloso, possivelmente para conservar energia evitando os frequentes ciclos de perda de pelos. Assim, se a tosa for feita quando o pelame estiver em um estágio inativo prolongado do ciclo piloso, haverá falha no rápido crescimento de restituição do pelame. O pelame pode não crescer novamente até que uma nova fase de crescimento significativo comece, o que pode levar seis a 12 meses. A maior parte dos cães afetados retoma o crescimento piloso após passarem por um ciclo pesado de queda de pelos. As lesões histopatológicas consistem em epiderme, derme e glândulas sebáceas normais e folículos pilosos no estágio telógeno com ceratina tricolemal proeminente, assemelhando-se aos folículos flamejantes, mas com as hastes pilosas retidas.

Eflúvio Telógeno

O eflúvio telógeno se desenvolve quando um animal está sistemicamente doente ou intensamente estressado, como ocorre com febre alta, gestação, lactação ou anestesia e cirurgia. A enfermidade ou os eventos estressantes disparam uma repentina finalização dos estágios de crescimento dos folículos. Isto faz com que a maioria dos folículos pilosos entre sincronicamente no estágio catágeno e, por fim, telógeno do ciclo piloso. As lesões macroscópicas não se desenvolvem até cerca de um a três meses após a doença sistêmica ou o estresse se resolverem e os folículos telógenos (ou inativos) entrarem sincronicamente no estágio anágeno do ciclo piloso. Quando novas hastes pilosas anágenas emergem do folículo, as antigas hastes pilosas telógenas caem repentinamente. A alopecia regride conforme as novas hastes pilosas anágenas emergem dos folículos e uma nova cobertura pilosa se torna visível. As alterações histológicas variam com o tempo da amostra da biópsia. Nos estágios mais tardios (durante o estágio de queda excessiva), a pele e os folículos estão essencialmente normais e consistem na maioria dos folículos no estágio anágeno do ciclo piloso. Nos estágios iniciais (antes do derramamento), os folículos do telógeno predominam.

Alopecia Associada à Quimioterapia

Alopecia associada à quimioterapia é mais bem documentada em humanos e ocorre quando há lesão grave nos folículos pilosos anágenos (ou crescimento), sendo assim chamada de *eflúvio anágeno*. Em geral é diagnosticada clinicamente pelo exame de pelos puxados, de modo que a amostragem de biópsia raramente é realizada. Resulta de uma lesão que interrompe a atividade mitótica das células epiteliais nos bulbos pilosos, que têm a maior atividade proliferativa. A interrupção abrupta da atividade mitótica parece provocar enfraquecimento da porção proximal parcialmente ceratinizada da haste capilar anágena, que posteriormente quebra em seu ponto mais estreito dentro do canal piloso. A consequência do eflúvio anágeno é a queda de pelos que normalmente começa em uma ou duas semanas após o início da quimioterapia e se completa em um a dois meses após a terapia. Como cerca de 90% do cabelo humano permanece na fase anágena, a queda de cabelo geralmente é significativa e a alopecia é óbvia. O diagnóstico pode ser feito no início da perda puxando os pelos anágenos danificados, que têm extremidades estreitas ou pontiagudas, quando examinados microscopicamente. O diagnóstico também pode ser feito no final do curso da perda de pelos após pelos anágenos serem perdidos. Como os folículos pilosos telógenos são imunes a essa lesão, eles permanecem intactos. Assim, o exame de pelos puxados durante a fase tardia da perda de pelo revela uma grande maioria de pelos telógenos, essencialmente, confirmando a presença de eflúvio anágeno. Alopecia associada à quimioterapia também ocorre em cães e gatos, mas não foi bem estudada. Em cães, foi relatada mais comumente na terapia com doxorrubicina e ocorre em raças mais revestidas, como Poodle e o antigo Pastor Inglês, e também em algumas raças Terrier. A fase anágena pilosa prolongada em algumas das raças com mais pelos pode explicar por que eles são mais predispostos. O grau de perda de cabelo (ou pelo) varia substancialmente e depende do medicamento, dose, método de administração e esquema de tratamento, bem como variáveis de animais (cães com fases anágenas longas *versus* curtas do ciclo piloso). A perda de pelo pode começar em sete a 10 dias e geralmente torna-se evidente em um a dois meses. A perda de pelo pode ser completa ou parcial (afinamento generalizado do pelo ou perda de pelo primário *versus* secundário) e pode afetar diferentes regiões do corpo (cabeça e local da injeção intravenosa do medicamento; pele do tronco e face ventromedial das pernas; pouco envolvimento simétrico da pele facial). Perda de pelo pode incluir vibrissas tanto em cães como em gatos. Hiperpigmentação cutânea também está presente na terapia com doxorrubina. O crescimento do pelo é retomado após o término da terapia, mas a cor ou a textura da pelagem podem estar alteradas. O diagnóstico tem com base o histórico clínico, o exame físico e o exame de pelos puxados. Exame histopatológico raramente é realizado e não é considerado essencial no diagnóstico. Ele revela uma proeminência

de folículos telógenos, que é mais consistente com um estágio inicial de eflúvio telógeno. A razão para esta discrepância é desconhecida, mas pode refletir o estágio de perda de pelo na amostragem da biópsia (tardiamente no curso da perda de pelo) ou diferenças no ciclo do folículo piloso, resposta à agressão química ou capacidade regenerativa entre cães e seres humanos.

Distúrbios Associados a Folículos Normais

O asseio excessivo, particularmente em gatos, pode resultar em alopecia simétrica ou hipotricose que se assemelham clinicamente às dermatoses endócrinas. O asseio excessivo pode ser resultado de prurido (geralmente associado a reações de hipersensibilidade) ou supostos problemas psicogênicos como tédio ou estresse (alopecia psicogênica felina). Por esta razão, é importante determinar se a alopecia ou a hipotricose resultam de asseio excessivo e, se for, qual é o estímulo subjacente.

Alopecia Psicogênica Felina

A alopecia psicogênica ocorre em gatos de raças mais emotivas, incluindo o Siamês e o Abissínio (possivelmente outras raças). Alopecia parcial resulta na quebra de pelos por lambedura gentil, mas persistente. As áreas de alopecia lineares ou simétricas são encontradas ao longo da linha média dorsocaudal, nas áreas perineais, genitais, caudomediais das coxas ou abdominais. Microscopicamente, a pele geralmente apresenta-se normal, mas pode haver tricomalacia (fios de pelo torcidos ou quebrados dentro de folículos pilosos). O principal diagnóstico diferencial é a alopecia resultante de hipersensibilidade (discussão a seguir). A alopecia de associação endócrina é rara no gato.

Alopecia Decorrente de Reações de Hipersensibilidade nos Felinos

Os sinais clínicos de alopecia decorrentes de reações de hipersensibilidade são frequentemente idênticos aos da alopecia psicogênica felina. Tipicamente, o prurido resulta de reações de hipersensibilidade a uma variedade de causas (alergia alimentar, parasitismo, atopia). Histologicamente, há dermatite perivascular, em geral com eosinófilos, mastócitos e linfócitos. A inflamação ajuda a distinguir alopecia associada à hipersensibilidade daquela decorrente da alopecia psicogênica felina.

Distúrbios Associados a Folículos Displásicos

Síndrome de Displasia Folicular

A síndrome de displasia folicular, definida como desenvolvimento incompleto ou anormal dos folículos e das hastes pilosas, abrange um grupo de distúrbios, em geral

pouco caracterizados, reconhecidos com frequência em cães, mas ocasionalmente em equinos, bovinos e felinos. As lesões clínicas consistem em alopecia ou hipotricose e existe semelhança clínica com os distúrbios endócrinos. Algumas das síndromes de displasia folicular mais comuns estão associadas à diluição da cor do pelame (displasia folicular com diluição da cor, alopecia mutante de cor) ou ocorrem em áreas de pelame preto *versus* branco (displasia do folículo piloso preto) (Fig. 17-23). As características microscópicas da displasia folicular variam com a síndrome. As condições associadas à diluição da cor do pelame ou aquelas que ocorrem em áreas de pelo preto apresentam pigmento de melanina densamente agrupado no bulbo piloso, nas bainhas pilosas e também na camada basal da epiderme (Fig. 17-23). Lesões em outras condições incluem distensão lipídica das células da matriz pilosa, folículos ou bulbos pilosos anormalmente formados e hastes pilosas anormais. As características microscópicas ajudam a diferenciar as síndromes de displasia folicular das dermatoses endócrinas.

Outras Condições Associadas à Alopecia

Alopecia X

Alopecia X (alopecia do hormônio sexual adrenal, dermatose responsiva à castração, dermatose responsiva ao hormônio do crescimento) é observada com mais frequência em raças de cães com pelagem felpuda (p. ex., Lulu da Pomerânia, Chow-Chow, Samoieda, Keeshond e Malamute do Alasca). Os Poodles Toys e miniaturas e, esporadicamente, outras raças de cães, também são afetadas. Cães com essa condição (ou condições) estão agrupados por terem em comum: (1) pelame felpudo no estado normal (quando não afetados por essa condição); (2) alopecia moderada na cabeça e extremidades distais; (3) tireoide e níveis de glicocorticoides normais; e (4) amostras de biópsia de pele com folículos telógenos que retêm os pelos (telógeno com pelos) e, frequentemente, folículos flamejantes (folículos com ceratina tricolemal que forma espículas para o estrato espinhoso folicular). A alopecia frequentemente se desenvolve com um ou dois anos de idade em cães saudáveis, de ambos os sexos. A alopecia é simétrica e envolve períneo, porção das coxas, abdome e tórax ventral, pescoço e tronco. A cabeça e as extremidades distais são poupadas. A hiperpigmentação geralmente está presente (Fig. 17-69). O teste de função da tireoide, resposta ao ACTH (hormônio adrenocorticotrópico), teste de supressão de baixa dose de dexametasona e resultados de bioquímica sérica estão normais. Embora anormalidades em vários hormônios tenham sido detectadas, a causa desta condição permanece desconhecida. Lesões microscópicas incluem os folículos pilosos em telógeno e formação dos folículos flamejantes proeminentes e difusos (Fig. 17-69, *B*). A proeminente formação de folículos flamejantes difusos é sugestiva de alopecia X,

mas os folículos flamejantes podem ser observados em outras dermatoses endócrinas (hiperestrogenismo e hiperadrenocorticismo, particularmente nas raças de pelame felpudo) e na displasia folicular do Husky Siberiano. Folículos semelhantes aos folículos flamejantes, mas com menos espículas exageradas de ceratina tricolemal e com menos hastes pilosas retidas, são vistos em cães de raças de pelame felpudo e na alopecia pós-tosa. A hiperpigmentação epidérmica e a atrofia dérmica são variáveis.

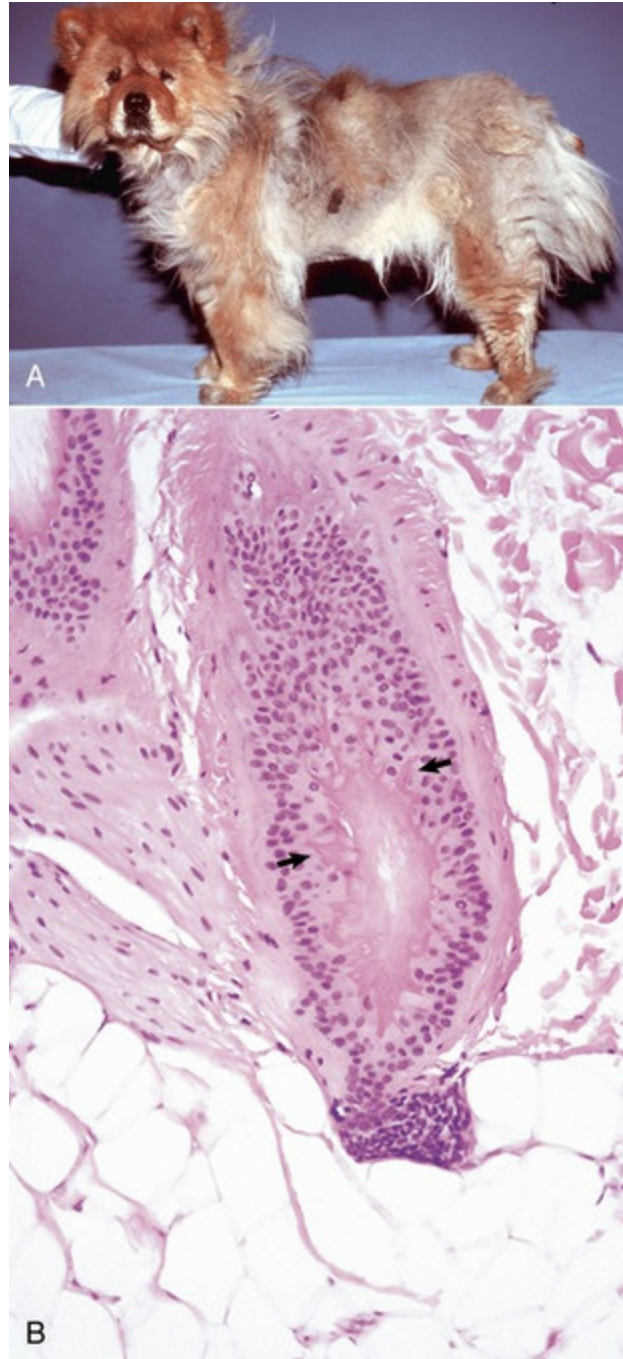



Fig. 17-69 Alopecia X, pele, cão.

A, Alopecia X em Chow-Chow. Observe a alopecia parcial e a hiperpigmentação do tronco. Somente a alopecia não é diagnóstica para uma condição específica. A raça é fundamental para sugerir que a alopecia X deva ser considerada como diagnóstico diferencial. **B,** Folículo flamejante, pele recoberta por pelos. O folículo piloso está no estágio telogênico do ciclo piloso e possui ceratinização triquilemal excessiva, que se assemelha a *chamas (setas)* e é consistente com "folículo em chama".

Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. Alan Mundell, Animal Dermatology Service. **B** cortesia de Dr. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Alopecia em Padrão Adquirida (Calvície)

Alopecia em padrão se desenvolve em algumas raças *toy* de cães (Dachshund, Boston Terrier, Chihuahua, Galgo Italiano e Whippet). Predileções de raça sugerem uma base genética. Geralmente, antes de um ano de idade, esses cães desenvolvem gradualmente um fino pelo em áreas bilaterais e simétricas específicas do corpo, como orelhas, pele caudal da orelha, face caudal das coxas, pele perineal, ventral do pescoço, tórax e abdome. Os cães são sadios. Achados histológicos revelam folículos pilosos miniaturizados e pequenos eixos (velo) de pelo.

Alopecia Associada ao Trauma

Presume-se que a alopecia de tração em cães e a alopeciapós-traumática em gatos resultem da interferência no suprimento de sangue local para os folículos e a pele adjacente. Alopecia de tração se desenvolve em raças de cães de pelo longo, nos quais as faixas de borracha ou outros dispositivos são usados cronicamente para aplicar tensão no pelo. Lesões geralmente ocorrem no topo da cabeça ou nas orelhas, locais onde os dispositivos de tração normalmente são aplicados. Alopecia pós-traumática tem sido relatada em gatos que sofreram fratura pélvica traumática. Lesões alopécicas se desenvolvem na parte inferior das costas várias semanas após a fratura. A lesão grave em ambas as condições é a alopecia, que é de longo prazo e geralmente permanente. Histologicamente, tanto na alopecia de tração e quanto na alopecia pós-traumática, os folículos estão na fase telógena sem pelos, são atróficos e podem ser total ou parcialmente substituídos por fibrose dérmica. Glândulas anexais também em geral são atróficas e podem estar ausentes. Alopecia de tração em alguns folículos pode conter pelos danificados (pelos malácios) ou detritos de pigmento melanina, indicando tração prévia e fratura pilosa. Na alopecia pós-traumática, a força de cisalhamento é grave e abrupta e resulta em degeneração mais extensa do tecido adiposo superficial da derme e panicular e cicatriz subcutânea.

Distúrbios relacionados aos desequilíbrios nutricionais, deficiências ou metabolismo alterado

Má Nutrição

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Desnutrição Calórico-Proteica

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Deficiência de Zinco

A deficiência de zinco ocorre principalmente em suínos e cães e tem menor importância em ruminantes. Resulta de dietas que contêm altas concentrações de ácido fítico (liga-se ao zinco), baixa concentração de zinco ou alta concentração de cálcio (reduz a absorção de zinco) ou de um defeito hereditário na absorção ou metabolismo.

Deficiência Dietética de Zinco em Ruminantes

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Deficiência de Zinco Hereditária em Bezerros

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Deficiência de Zinco em Suínos

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Dermatose Responsiva a Zinco em Cães

A dermatose responsiva a zinco em cães ocorre de duas formas: uma ocorre principalmente nos Huskies Siberianos e Malamutes do Alaska, mas outras raças de grande porte podem ser afetadas. Os Malamutes do Alaska têm redução hereditária na habilidade de absorver zinco no intestino. Descamação e crostas desenvolvem-se na pele ao redor da boca, queixo, olhos (Fig. 17-70), orelhas externas, pontos de pressão e coxins. A segunda forma de deficiência de zinco ocorre nos filhotes de raças

de grande porte de crescimento rápido, alimentados com dietas pobres em zinco ou ricas em cálcio ou filatos, que podem interferir na absorção de zinco. Clinicamente, os cães com essa forma apresentam placas escamosas localizadas sobre as áreas da pele submetidas a traumatismos repetidos (p. ex., cotovelos e jarretes), coxins e plano nasal. Microscopicamente, há paraceratose difusa marcante (Fig. 17-70, *B)*, que se estende para os folículos pilosos, e uma dermatite linfocítica, às vezes eosinofílica, perivascular superficial. Outro distúrbio, dermatose alimentar genérica canina, uma doença de proporções históricas que ocorreu nos anos 1980 em cães alimentados com rações caninas genéricas, apresenta lesões clínicas e histológicas similares às da dermatose canina responsiva ao zinco. Entretanto, os cães com dermatose alimentar genérica canina apresentaram começo de lesões mais rápido e também sinais sistêmicos como febre, depressão, linfadenopatia e edema das áreas dependentes desses linfonodos. O início agudo e os sinais sistêmicos sugerem que mais do que a deficiência de zinco desempenhou um papel na dermatose alimentar genérica canina.

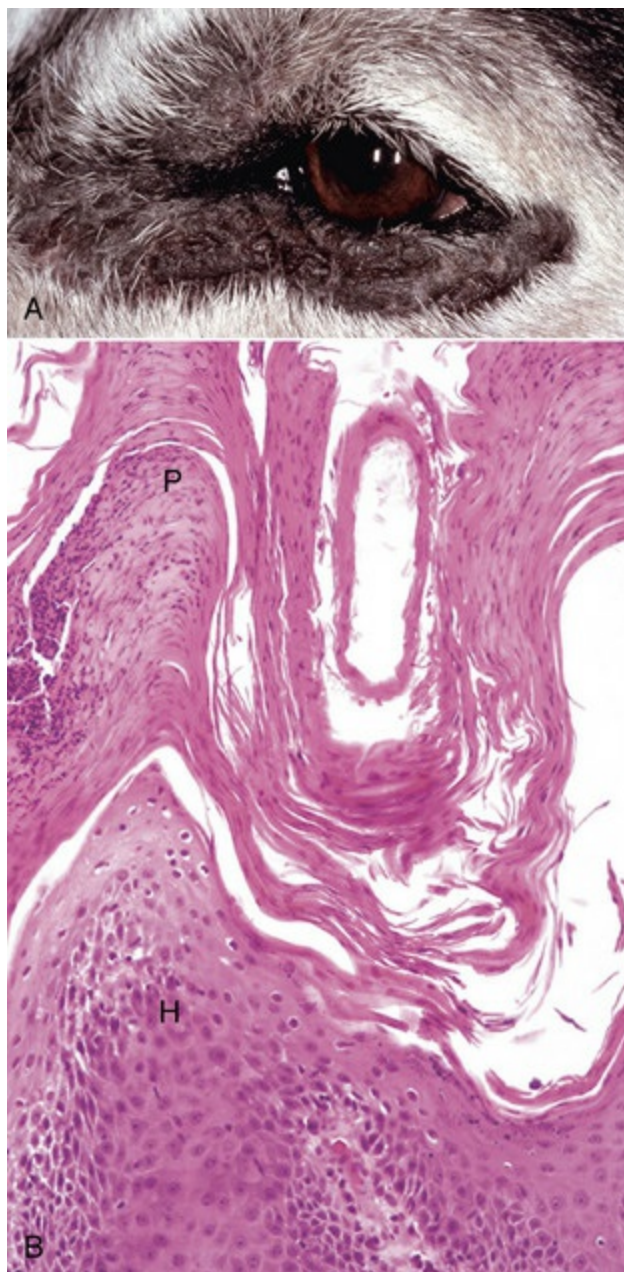



Fig. 17-70 Dermatose responsiva a zinco, pele, cão.

A, Husky siberiano. A pele periocular está espessada, alopécica, pigmentada e coberta por escamas firmemente aderidas. Nos Huskies Siberianos e Malamutes do Alasca em particular, a descamação e as crostas se desenvolvem na pele ao redor da boca, queixo, olhos, orelhas externa, pontos de pressão e coxins. **B,** Observe a hiperplasia papilar epidérmica *(H)* com paraceratose acentuada *(P)*. A hiperceratose paraceratótica e a acantose formam escamas espessadas aderidas. Apesar das características de hiperplasia e paraceratose epidérmicas da dermatose em resposta ao zinco, eles também ocorrem em outras condições (como dermatite necrolítica superficial, trauma crônico da superfície paraceratose nasal). Portanto, a raça, a distribuição da lesão e outras características no histórico clínico ou na análise química clínica são diagnósticos diferenciais importantes. Coloração H&E.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Acrodermatite Letal dos Bull Terriers

A acrodermatite letal é uma doença hereditária autossômica recessiva de

metabolismo defeituoso de zinco nos Bull Terriers brancos. A causa exata ou patogenia do distúrbio não é conhecida. Embora se acredite que o metabolismo e/ou a absorção defeituosa de zinco desempenhem um papel, os cães afetados não respondem à suplementação oral ou parenteral de zinco. As concentrações séricas de zinco e cobre são baixas nos Bull Terriers afetados em comparação aos cães de controle, sugerindo que a deficiência de cobre pode contribuir. As lesões geralmente começam entre seis e 10 semanas de idade. Os cães mais afetados morrem com cerca de 15 meses de idade, geralmente em virtude de broncopneumonia. O timo é pequeno ou ausente e há deficiência de linfócitos T nos tecidos linfoides, contribuindo, provavelmente, para imunodeficiência e aumento do potencial de infecções. As lesões cutâneas começam entre os dedos e sobre os coxins e progridem para envolver áreas mucocutâneas, especialmente da face. Piodermite interdigital grave, paroníquia (inflamação da pele ao redor das unhas), espessamento viloso e fissuras da ceratina do coxim advêm. A dermatite esfoliativa também pode se desenvolver nas orelhas, região externa do nariz, cotovelos, jarretes e, em alguns cães, pode tornar-se mais generalizada, com crostas, ulceração e piodermite secundária. Microscopicamente, as lesões principais são hiperceratose paraceratótica extensa, difusa, responsável pela dermatite esfoliativa e pela acantose que acompanham. As lesões das infecções secundárias consistem em dermatite pustular epidérmica e foliculite.

Deficiência de Cobre

Informações sobre este tópico estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Deficiência de Vitamina E

Gatos alimentados com dietas contendo excesso de ácidos graxos, como atum vermelho enlatado, podem desenvolver inflamação da gordura subcutânea e abdominal (esteatite). Esta condição se desenvolve quando a dieta é rica em gordura e quando o processamento de alimentos ou a oxidação inativam a vitamina E. A

vitamina E tem funções que contribuem para o seu papel como antioxidante de estabilização de lisossomos. Macroscopicamente, a gordura subcutânea contém massas firmes, nodulares, amareladas a laranja. As lesões microscópicas consistem em necrose da gordura que estimula uma neutrofilia lobular a difusa seguida por resposta inflamatória granulomatosa. Os macrófagos e as células gigantes multinucleadas possuem pigmento ceroide, que é responsável pela cor amarelada a laranja da gordura afetada.

Dermatose Responsiva à Vitamina A

A dermatose responsiva à vitamina A é um distúrbio raro, que ocorre principalmente nos Cocker Spaniels, embora outras raças sejam afetadas. A vitamina A exerce um papel na patogenia, uma vez que as lesões respondem ao tratamento e recidivam após a suspensão do mesmo. Entretanto, a deficiência de vitamina A não é a causa das lesões, uma vez que as concentrações plasmáticas de vitamina A se encontram dentro da variação normal. A vitamina A pode contribuir para a resolução das lesões por influenciar a diferenciação epitelial. As lesões macroscópicas consistem em descamação generalizada, pelame seco e placas hiperceratóticas com grandes “folhagens” de estrato córneo se estendendo das aberturas foliculares distendidas (comedões de abertura ampla). As placas são mais proeminentes no tórax ventral e lateral e na pele abdominal, mas também podem ocorrer sobre a face e o pescoço. As lesões microscópicas consistem em ligeira hiperceratose ortoceratótica, leve hiperplasia epidérmica irregular e folículos intensamente distendidos por hiperceratose.

Distúrbios de crescimento epidermal ou diferenciação

Hiperceratose Epidérmica Predominante (Descamação)

Seborreia Idiopática Primária

A seborreia idiopática primária é um distúrbio de hiperproliferação epidérmica que tem como consequência produção aumentada de corneócitos e descamação visível.

Ocorre geralmente em cães e menos comumente em equinos e felinos. A maior parte dos trabalhos experimentais foi realizada em Cockers Spaniels. A patogenia da doença envolve hiperproliferação da epiderme, infundíbulo do folículo piloso e glândulas sebáceas. Os índices de proliferação de células basais são três ou quatro vezes mais altas em Cockers Spaniels que em cães normais. A hiperproliferação resulta em redução no tempo de renovação epidérmica para cerca de um terço (p. ex., de 22 dias para oito dias no Cocker Spaniel). No Cocker Spaniel, o distúrbio parece ser resultado de um defeito celular primário no ceratinócito, uma vez que as células epidérmicas permanecem hiperproliferativas quando crescem em cultura e após serem transplantadas para a derme de um cão normal. No entanto, a base molecular do defeito não foi estudada. Na seborreia, estudos quantitativos sobre a produção de sebo não foram realizados, mas sabe-se que há aumento relativo nos ácidos graxos livres e redução relativa nas secreções diestéricas na superfície da pele seborreica de diversas raças. Além disso, ocorre alteração das bactérias residentes não patogênicas para as patogênicas, estafilococos coagulase-positivos. Clinicamente, foram descritas duas formas de seborreia, uma forma seca (seborreia seca) com pele seca e escamas brancas a cinza que esfoliam (Fig. 17-9) e uma forma oleosa (seborreia oleosa) com descamação e lipídios marrons a amarelos que aderem à superfície da pele e do pelo. Um animal pode apresentar seborreia seca em algumas áreas do corpo e seborreia oleosa em outras. As lesões microscópicas incluem acentuada hiperceratose da epiderme e do epitélio folicular. A epiderme tem aparência papilar devido ao alargamento do óstio folicular pela hiperceratose folicular (Fig. 17-9). Os comedões (folículos dilatados com tampão de estrato córneo folicular e sebo) estão presentes em alguns animais. Nas bordas do ósteo folicular, os focos de paraceratose formam-se sobre a epiderme espongiótica contendo poucos leucócitos espalhados. A derme superficial está congesta e edematosa.

Ictiose

As ictioses são um grupo heterogêneo de doenças hereditárias de pele observadas principalmente em bovinos e cães. Nas formas graves de ictiose, a pele está espessada por descamação acentuada e pode rachar em placas lembrando escamas de

peixe; assim, a doença é chamada de *ichthys*, da palavra grega que significa peixe. Recentemente, os avanços no diagnóstico molecular têm melhorado a compreensão dos defeitos em alguns desses transtornos. Em humanos, a maioria das ictioses está associada a defeitos na barreira epidérmica, incluindo as camadas lipídicas intercelulares, envelope ceratinizado e proteínas de ceratina. Esses defeitos resultam no aumento da produção de estrato córneo característica (descamação) da doença e pode resultar em aumento da prevalência de infecções secundárias. Recentemente, defeitos moleculares semelhantes aos das ictioses humanas foram identificados como causa de algumas formas de ictioses em bovinos e cães.

Em bovinos, duas formas da doença foram descritas, ambas parecem ter um modo de herança autossômica recessiva. Uma delas, a ictiose fetal, é letal e a maior parte dos bezerros é natimorta ou morre poucos dias após o nascimento. Ictiose fetal assemelha-se à ictiose arlequim em bebês humanos. Defeitos em um gene (ABCA12, um membro da família ligadora de cassete da adenosina trifosfato [ATP]) foram identificados como causa de ictiose arlequim. O gene ABCA12 está envolvido na produção de uma proteína necessária para a transferência de lipídios nos grânulos lamelares, um processo necessário para a formação de camadas de lipídios intercelulares e estrutura da barreira epidérmica e função. Por causa da disfunção da barreira, as crianças com ictiose arlequim desenvolvem perda excessiva de fluidos (desidratação) e infecções potencialmente letais nas primeiras semanas da vida. A perda de proteínas funcionais ABCA12 perturba o desenvolvimento normal da epiderme, resultando em escamas duras e espessas características de ictiose arlequim. Recentemente, uma mutação no ABCA12 foi identificada em bovinos Chianina, uma das raças de gado conhecida por desenvolver ictiose fetal, confirmando a semelhança do defeito genético com a doença em bovinos e humanos. Macroscopicamente, a pele em bezerros afetados é coberta por grossas placas ceratinizadas separadas por fissuras. As fissuras da pele provocam exsudação de proteína e infecções secundárias bacterianas e fúngicas que frequentemente culminam em morte ou eutanásia. As orelhas podem ser pequenas, podendo haver reversão das pálpebras, lábios e outras áreas mucocutâneas juncional. Microscopicamente, a epiderme é espessada por

acentuada hiperceratose compacta com paraceratose variável. Epitélio infundibular folicular também é afetado, e o estrato córneo circunda os pelos que ficaram presos. Na forma menos grave de ictiose em bovinos (ictiose congênita), o defeito molecular não foi identificado. Lesões podem ser moderadas no nascimento e progridem com a idade. A pele se torna espessa, dobrada (ondulada) e coberta por escamas placoides separadas por fissuras superficiais nas quais os pelos estão presos. As lesões mais graves são observadas onde o pelo é mais curto, particularmente nos membros, abdome e nariz. Microscopicamente, a superfície epidérmica apresenta-se enrugada, variavelmente espessada por acantose, e revestida por hiperceratose ortoceratótica laminada.

Ictiose em cães normalmente é dividida em dois subtipos básicos, epidermolítica e não epidermolítica, com base na presença ou ausência de vacuolização dos ceratinócitos do estrato espinhoso superficial e granuloso em conjunto com hiperceratose. A base molecular de ictiose canina raramente tem sido investigada. No entanto, recentemente, deficiência de transglutaminase-1 na ictiose lamelar recessiva, uma desordem hereditária autossômica recessiva em cães Jack Russell terrier, foi descrita. A doença não é epidermolítica e se assemelha à ictiose lamelar em seres humanos, que está associada a defeitos no envelope celular ceratinizado e é causada por mutações no gene da transglutaminase-1. Transglutaminase catalisa a ligação de proteínas que formam o envelope cornificado. Lesões clínicas em terriers Jack Russell incluem escamas aderentes generalizadas e frouxamente ligadas, bem como escamas brancas ou bege, grandes e aderentes em pele com poucos pelos (Fig. 17-71). Coxins apresentam-se moderadamente hiperceratóticos, e as unhas, moles. Infecção secundária com bactérias e leveduras cocoides são comuns, provável resultado do defeito da barreira epidérmica. Lesões histológicas consistem em hiperceratose compacta laminada da epiderme e infundíbulo folicular sem epidermólise. Infecções secundárias resultam em inflamação. Ultraestruturalmente, muitas camadas de corneócitos estão presentes. Corneócitos têm margens irregulares, inclusões lamelares lineares ou ovais, e, em comparação a animais de controle, têm envelopes ceratinizados finos ou menos proeminentes.

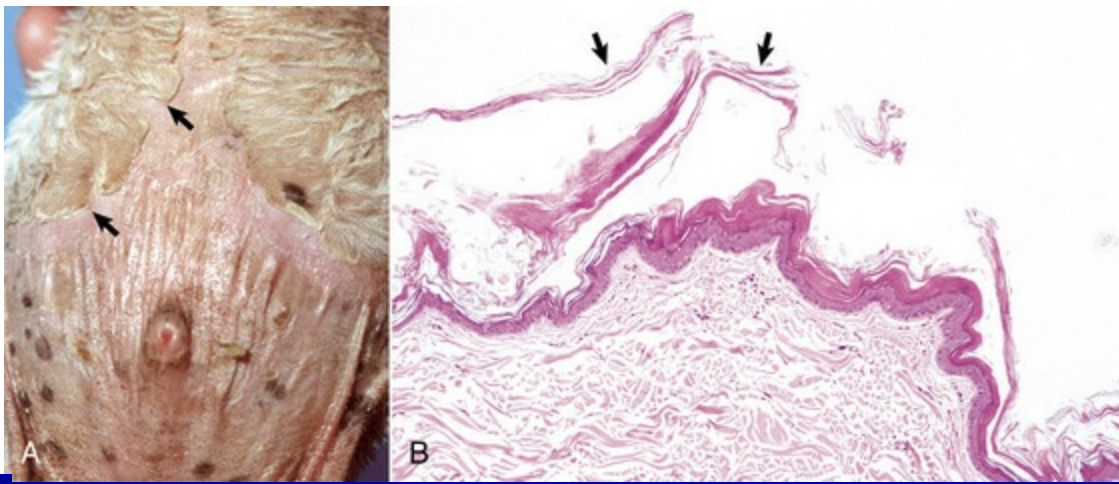



Fig. 17-71 Ictiose, pele, canino.

A, Abdome. A pele está coberta por placas de escamas aderentes *(setas)* e a superfície da pele está enrugada. **B,** Há hiperceratose compacta. As placas do estrato córneo estão se separando umas das outras e erguendo-se da superfície (*setas*). Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dra. Diane Lewis, College of Veterinary Medicine. University of Florida. **B** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Talvez a forma mais comum de hiperceratose não epidermolítica em cães ocorra em Golden Retrievers jovens e saudáveis. O modo de herança é incerto, mas herança autossômica recessiva é suspeitada. Lesões clínicas variam em gravidade e consistem em extensas áreas de descamação sobre a superfície da pele e na pelagem. Coxins e plano nasal não são afetados. Lesões histológicas consistem em leve a moderada hiperceratose ortoceratótica compacta sem acantose epidérmica, epidermólise ou inflamação dérmica. Ultraestruturalmente, os cães afetados têm corneócitos mais coesos e mais corneodesmossomos, sugerindo que o distúrbio pode ser causado pela degradação tardia de corneodesmossomos.

A base molecular de uma forma hereditária autossômica recessiva de hiperceratose epidermolítica recentemente foi descrita em cães Norfolk Terrier, que tem uma mutação no gene que codifica a ceratina 10 (KRT10). Lesões histológicas semelhantes foram observadas em algumas raças de cães (Fig. 17-72). Esta condição é semelhante à hiperceratose epidermolítica em humanos, causada por defeitos nas ceratinas 1 e 10. Filamentos intermediários de ceratina são importantes proteínas estruturais da epiderme, e os defeitos podem ser associados à agregação de filamentos irregulares de ceratina e perda de força, resultando na separação dos ceratinócitos, especialmente em associação a trauma. Em cães Norfolk Terrier, as

lesões clínicas incluem descamação e fragilidade epidérmica, e a epiderme superficial pode se separar após trauma mecânico leve. Descamação pigmentada, especialmente em áreas intertriginosas, está presente. Coxins, unhas e pelos estão normais. Histologicamente, há hiperplasia epidérmica papilar com hiperceratose mínima a moderada, grandes grânulos de cerato-hialina e separação (epidermólise) e formação de fissuras entre os ceratinócitos granulares (Fig. 17-72). Ultraestruturalmente, os ceratinócitos da camada espinhosa superior e granulosa apresentam redução de tonofilamentos e agregação filamentosa anormal.

A

B

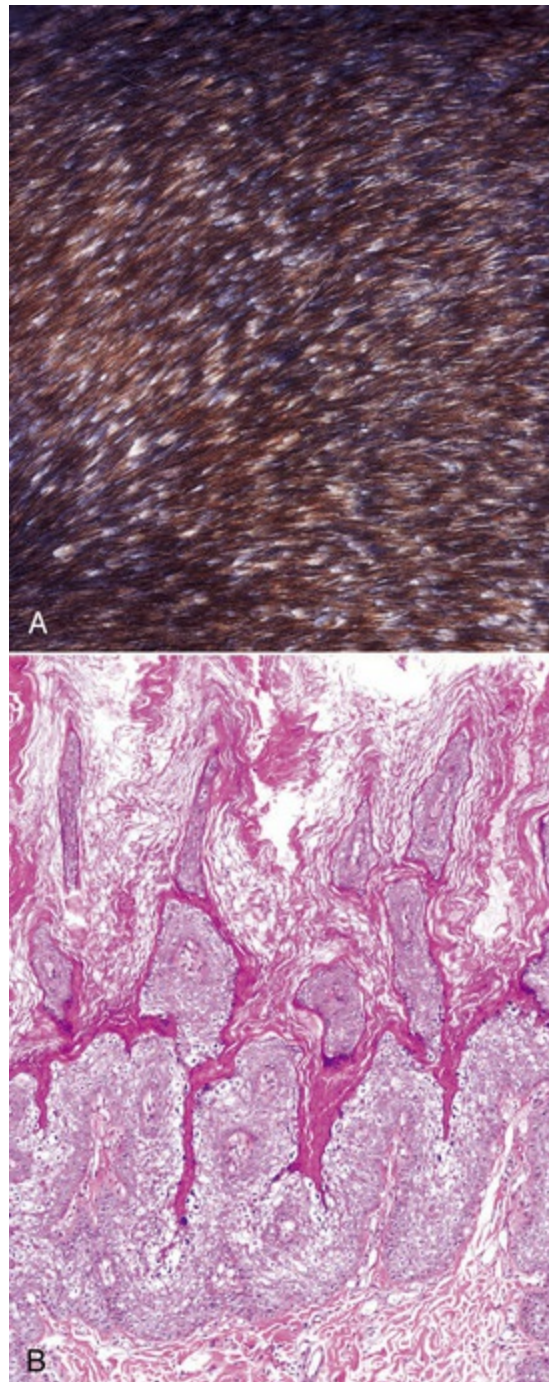



Fig. 17-72 Hiperceratose epidermolítica, cão, pele.

A, Tórax lateral do Rhodesian Ridgeback. Há frondas de ceratina aderentes aos pelos. **B,** Hiperplasia epidérmica papilar com rompimento de fissuras da camada granular e grandes grânulos cerato-hialinas A hiperplasia e a hiperceratose papilar contribuem para o acúmulo de ceratina nos pelos nesta raça de cão. Coloração H&E.

(Cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)

Adenite Sebácea

Adenite sebácea, inflamação das glândulas sebáceas, ocorre mais comumente em cães e raramente é observadao em gatos e equinos. A causa e a patogênese são incertas, mas um componente hereditário da doença é proposto para duas raças de cães (Standard Poodle e Akita) em que a doença tem sido estudada mais extensivamente. As lesões clínicas variam entre as raças de cães. Em geral, há alopecia difusa e descamação multifocal a coalescente, com fragmentos de ceratina aderidas aos pelos. Lesões similares foram relatadas em gatos. Manchas progressivas, descamação, lesões não pruriginosas, crostas, alopecia e leucodermia foram relatadas em equinos. A razão pela qual a descamação e a alopecia se desenvolvem em associação à perda de glândulas sebáceas é especulativa As lesões microscópicas incluem linfócitos, neutrófilos e macrófagos que destroem as glândulas sebáceas (Fig. 17-29) e, em alguns cães, hiperceratose ortoceratótica. Os cães cronicamente afetados não apresentam glândulas sebáceas remanescentes, mas há ligeira inflamação residual e fibrose na derme perifolicular próxima ao istmo (local normalmente ocupado por glândulas sebáceas).

Hiperceratose do Plano Nasal ou dos Coxins em Cães

A hiperceratose nasal e/ou digital possui uma variedade de causas subjacentes, inclusive doenças infecciosas (p. ex., cinomose canina [Cap. 14], leishmaniose), distúrbios imunomediados (p. ex., pênfigo foliáceo e lúpus eritematoso), distúrbios familiais ou herdados (p. ex., seborreia idiopática, hiperceratose familiar dos coxins de Irish Terriers e Dogue de Bordeaux, ictiose, paraceratose nasal do Retriever Labrador e acrodermatite em Bull Terriers), doenças metabólicas ou nutricionais (p. ex., dermatite necrolítica superficial, dermatose responsiva a zinco), reações adversas

a fármacos e neoplasia (p. ex., linfoma cutâneo) (Quadro 17-11). Em alguns casos, a causa subjacente não é determinada, e a condição é, assim, considerada idiopática (ocorre geralmente em cães idosos). Alguns distúrbios, nos quais a hiperceratose nasal ou digital é uma característica, também apresentam lesões de pele em outros locais, e pode haver doença sistêmica presente. As lesões macroscópicas nos coxins ou no plano nasal incluem superfície seca, espessa, irregular e áspera na qual podem desenvolver-se crostas, fissuras ou erosões (Figs. 17-10 e 17-15). As bordas dos coxins que não sustentam o peso são mais gravemente afetadas porque a fricção sobre as superfícies que não sustentam o peso desgasta pouco do estrato córneo excessivamente grosso. Lesões histológicas da hiperceratose digital e/ou nasal podem refletir a causa subjacente (p. ex., imunomediada, infecciosa, metabólica ou neoplásica). Na hiperceratose nasodigital idiopática de cães idosos, a hiperplasia epidérmica irregular com hiperceratose orto a paraceratótica está presente. Na paraceratose nasal familiar de Labradores Retrievers, há hiperceratose paraceratótica variável com exocitose sérica intraepidérmica e leucocítica. A derme apresenta inflamação perivascular a de interface, ou intersticial mista. Na hiperceratose familiar dos coxins, há acantose epidérmica moderada a acentuada e extensa hiperceratose ortoceratótica difusa, na qual a superfície do estrato córneo forma muitas projeções papilares.

Quadro 17-11 Hiperceratoses do Plano Nasal ou dos Coxins em Cães

Imunomediadas

Pênfigo foliáceo

Lúpus eritematoso
Reação ao medicamento

Infecciosas

Cinomose

Leishmaniose

Metabólicas

Dermatite necrolítica superficial

Dermatose responsiva ao zinco

Hereditárias

Hiperceratose familiar dos coxins (pode ser uma forma de ictiose)

Ictiose
Paraceratose nasal do Labrador Retriever
Acrodermatite letal dos Bull Terriers

Idiopáticas

Seborreia idiopática

Hiperceratose nasodigital idiopática

Neoplásica

Linfoma cutâneo

Hiperceratose Folicular Predominante (Comedões)

Os comedões (Tabela 17-3) ocorrem em diversos distúrbios da pele, inclusive aqueles associados a traumatismo de superfície (calo, dermatose actínica), dermatose endócrina (especialmente hiperadrenocorticismo), distúrbios de cornificação herdados ou nutricionais (seborreia primária, dermatose responsiva à vitamina A) e em alguns distúrbios associados à infecção folicular (especialmente, demodicose). Adicionalmente, os comedões apresentam-se proeminentes em duas condições nas quais os comedões são considerados traços principais da doença.

Síndrome do Comedão do Schnauzer

A síndrome comedão do Schnauzer afeta alguns Schnauzers miniaturas e provavelmente tem base hereditária. As lesões macroscópicas se desenvolvem sobre o dorso e consistem em comedões, pápulas e crostas. As lesões histológicas consistem em folículos distendidos com um tampão folicular de estrato córneo e de sebo (comedões). Como a abertura folicular está conectada à epiderme, os folículos dilatados podem conter bactérias cocoides. Os folículos dilatados podem romper-se (furunculose) e liberar o conteúdo para a derme, resultando em resposta a corpo

estranho e infecção bacteriana.

Acne

A acne felina se desenvolve na pele do queixo, lábio inferior e, menos comumente, lábio superior. Gatos de várias idades, sexo e comprimento de pelo são afetados. A causa e a patogênese não são claras, mas defeitos de ceratinização folicular e hábitos de higiene ruins têm sido sugeridos. As lesões macroscópicas consistem em comedões que podem progredir para pápulas, crostas, nódulos e aumento de volume difuso. As lesões histológicas começam como ligeira hiperceratose folicular que evolui para comedões, os quais podem ser secundariamente infectados por bactérias. Resultam em foliculite, rompimento (furunculose) e dermatite difusa localizada, paniculite e celulite.

A acne canina é um distúrbio crônico que se desenvolve na pele do queixo e dos lábios de cães jovens, geralmente com pelame curto. A causa do distúrbio não é conhecida, mas um distúrbio de cornificação folicular não foi definitivamente documentado. As lesões iniciais consistem em pápulas e comedões foliculares que, com o tempo, aumentam até nódulos que podem ulcerar e drenar. Histologicamente, as lesões iniciais consistem em moderada a acentuada hiperceratose folicular (pápulas e comedões) e, posteriormente, em foliculite, furunculose e seios drenantes (lesões nodulares, ulceradas e drenantes).

Hiperplasia Epidérmica Predominante (Liquenificação ou Crostas)

Distrofia da Banda Coronária Equina

A distrofia da banda coronária equina é uma condição de etiologia e patogenia desconhecidas. Clinicamente, a banda coronária (borda coronária de casco) está espessada, crostosa e escamosa. As fendas e as fissuras podem levar à claudicação. Os castanheiros e ergots (protuberâncias cornificadas, consideradas vestígios do primeiro, segundo e quarto dedos) são afetados de maneira semelhante e podem estar ulcerados. Normalmente, todos os quatros membros são afetados; entretanto, a lesão pode não envolver toda a banda coronária. Histologicamente, a epiderme das áreas

afetadas apresenta hiperplasia epidérmica papilar acentuada (Fig. 17-11) e severa hiperceratose ortoceratótica a paraceratótica. Em algumas áreas, ocorre degeneração balonosa dos ceratinócitos. A inflamação dérmica é mínima, a menos que haja uma infecção secundária presente. O diagnóstico é realizado por exclusão de vários diagnósticos diferenciais, incluindo pênfigo foliáceo, síndrome hepatocutânea, infecção bacteriana ou fúngica, intoxicação por selênio, infestação por ácaros e dermatite esfoliativa eosinofílica. A condição é crônica e o tratamento é paliativo. Embora a condição afete equinos adultos de qualquer raça, as raças criadas para trabalho são consideradas predispostas.

Dermatite Psoriasiforme Pustular Juvenil Porcina (Pitiríase Rósea)

A dermatite psoriasiforme pustular juvenil porcina (pitiríase rósea) se desenvolve em suínos lactentes e jovens (três a 14 semanas de idade), geralmente regride espontaneamente cerca de quatro semanas após o início e acredita-se que seja hereditária. Poucos leitões da ninhada ou toda a ninhada pode ser afetada. As lesões são simétricas e se desenvolvem no abdome, na virilha e na face medial das coxas e começa como pequenas pápulas cobertas por crostas marrons. As lesões coalescem, espalham-se e se desenvolvem placas umbilicadas eritematosas com o centro branco, bordas descamantes que podem progredir para padrões de mosaico (Fig. 17-73). Essas lesões clínicas se assemelham às da dermatofitose, varíola suína e dermatose vegetante, das quais elas precisam ser diferenciadas. Por outro lado, as lesões clínicas não são significativas. Microscopicamente, as lesões histológicas iniciais são dermatite perivascular neutrofílica, eosinofílica e mononuclear, superficial e profunda. A espongiose epidérmica e a exocitose leucocítica resultam em pústulas espongiformes. As lesões tardias consistem em acentuada hiperplasia epidérmica psoriasiforme (hiperplasia epidérmica regular com pregas epidérmicas de comprimento e largura uniformes) e crostas celulares paraceratóticas.

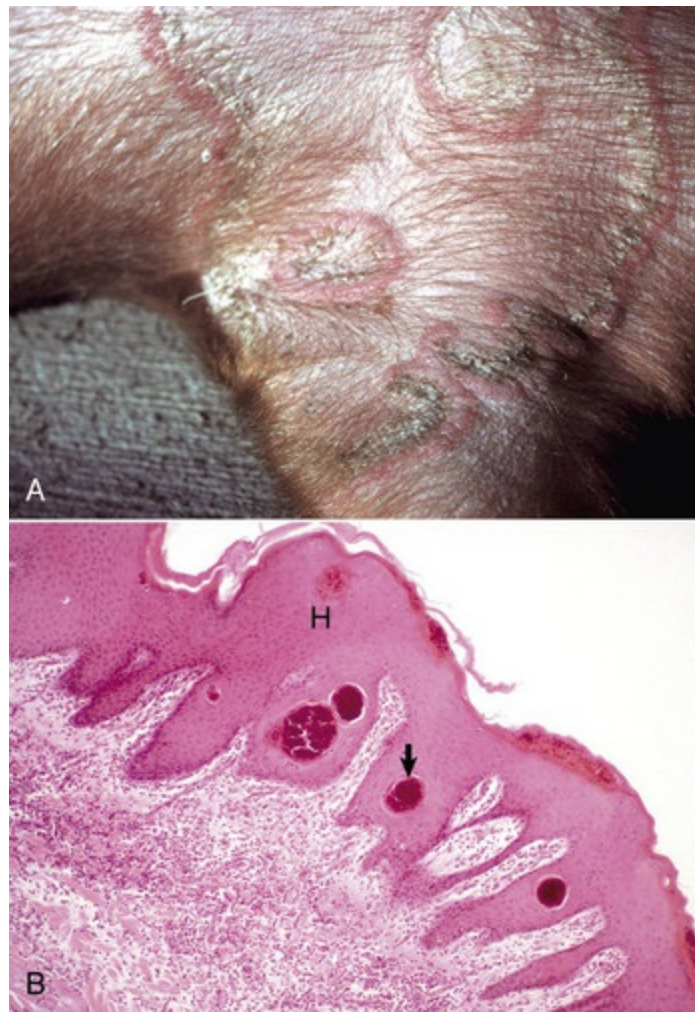



Fig. 17-73 Dermatite psoriasiforme pustular juvenil porcina (pitiríase rósea), pele, suíno.

A, Abdome. Observe as lesões circulares a serpiginosas (onduladas) com bordas distintas, elevadas, avermelhadas e a descamação adjacente. Essas lesões precisam ser diferenciadas de dermatofitose, varíola suína e dermatose vegetante. **B,** Observe a hiperplasia epidérmica (acantose com longas rede de pregas) *(H)* e as pústulas intraepidérmicas *(setas)*. A derme contém acúmulo difuso e misto de neutrófilos e células inflamatórias mononucleares. A doença tem esse nome em virtude da idade juvenil de início, da formação de pústulas epidérmicas e da hiperplasia epidérmica regular exagerada (hiperplasia psoriasiforme). Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.)*

Seborreia Secundária

A seborreia secundária não é um distúrbio primário de cornificação; entretanto, assemelha-se clinicamente a eles (escamas esfoliativas secas ou oleosas aderentes) e, assim, precisa ser diferenciada. A seborreia secundária é comum e é causada por uma variedade de distúrbios cutâneos não relacionados, como alergia, ectoparasitismo, infecção fúngica, deficiência dietética, doença endócrina e doenças internas. As lesões da seborreia secundária se resolvem completamente se a causa subjacente for

eliminada. As alterações microscópicas incluem hiperceratose epidérmica e folicular com ou sem paraceratose, além das lesões associadas à doença subjacente.

Distúrbios de pigmentação

Os pigmentos melanina são responsáveis pela coloração do pelo, da pele e dos olhos e também exercem importante papel na fotoproteção. A melanina é sintetizada pelos melanócitos, que são células dendríticas originadas dos melanoblastos na crista neural. O melanoblasto se desenvolve na crista neural e migra para locais periféricos, inclusive as camadas basal e espinhosa inferior da epiderme, folículos pilosos e derme. Os melanoblastos se diferenciam em melanócitos e sintetizam melanossomas e melanina. A tirosinase, uma enzima que contém cobre, exerce um papel crucial na síntese de melanina. As mutações genéticas que afetam qualquer um dos passos na formação de melanina podem ocasionar hipopigmentação hereditária. Muitos tipos de influência exógena, como inflamação, radiação UV, endocrinopatias, doenças autoimunes e estado nutricional, podem afetar os melanócitos na pele, resultando em hipopigmentação ou hiperpigmentação adquirida. Os exemplos de alguns distúrbios incluem síndrome de Chédiak-Higashi, alopecia mutante de cor (diluição), diluição Maltesa dos gatos, leucodermia e/ou leucotriquia dos Dobermans Pinschers e Rottweilers, leucotriquia periocular nos gatos Siameses e síndrome de despigmentação do cavalo Árabe. Os distúrbios imunomediados associados à despigmentação incluem lúpus eritematoso discoide e síndrome uveodermatológica (doença similar à síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [VKH]).

Hipopigmentação

Os distúrbios associados ao pigmento reduzido podem: (1) ser herdados ou adquiridos; (2) envolver a pele e o pelo; (3) ser generalizados ou localizados; ou (4) ser idiopáticos ou associados a outras doenças. A redução na pigmentação da pele é o leucoderma e a do pelo é a leucotriquia. Leucoderma e leucotriquia podem ocorrer independentemente. Podem resultar de diminuição na melanina (hipomelanose), de ausência completa de melanina (amelanose) ou de perda da melanina existente

(despigmentação). Esses eventos são decorrentes da ausência de melanócitos sintetizadores de pigmento, de falha dos melanócitos em produzir quantidades normais de melanina ou em transferi-la para os ceratinócitos adjacentes. Como o cobre é um componente da tirosinase, a produção do pigmento melanina depende de cobre, assim a deficiência deste nutriente resulta em pigmentação reduzida.

Hipopigmentação Hereditária

A hipopigmentação hereditária pode ser dividida em hipomelanose melanocitopênica, caracterizada pela ausência de melanócitos nas áreas afetadas, e hipomelanose melanopênica, na qual os melanócitos estão presentes, embora defeituosos. A hipopigmentação pode ser localizada, focalmente extensa ou generalizada.

Síndromes análogas à síndrome de Waardenburg-Klein humana foram relatadas em felinos, caninos e equinos. Nessa hipomelanose melanocitopênica, os melanoblastos falham em migrar da crista neural para a pele ou não conseguem sobreviver neste local. Os animais afetados possuem, caracteristicamente, pelame branco, íris azul ou heterocrômico e são surdos. Em cães, essa síndrome foi descrita em raças como o Dálmata, Bull Terrier, Sealyham Terrier, Collie e Dinamarquês. Em cavalos e cães, a condição é herdada como traço autossômico dominante com penetração incompleta. No gato, a herança é autossômica dominante com penetrância completa para a perda da pigmentação e penetração incompleta para a degeneração da orelha interna.

A síndrome letal do potro branco overo, análoga à Waardenburg humana tipo 4 (doença de Hirschsprung) foi relatada em American Paint Horse, em que potros brancos provenientes de raças de equinos com dois overos nascem com cólons agangliônicos. A condição tem herança autossômica recessiva e resulta de uma mutação genética na via de sinalização da endotelina, que é crítica para o desenvolvimento correto e migração de células da crista neural. Células da crista neural dão origem a melanócitos e neurônios entéricos. Esses potros desenvolvem cólicas provenientes de cólons bastante distendidos e morrem pouco tempo depois do nascimento.

Piebaldismo também é uma forma de hipomelanose melanocitopênica genética resultante de manchas brancas multifocais, nas quais há ausência de melanócitos em virtude de falha congênita de migração dos melanoblastos da crista neural para a pele ou por sua inabilidade em sobreviver e proliferar na pele. O piebaldismo foi observado em muitas espécies, inclusive equinos, cães (como os Dálmatas), felinos e bovinos.

As várias formas de albinismo são exemplos de hipomelanose melanopênica. Nos animais e seres humanos albinos, os melanócitos estão presentes e normalmente distribuídos, mas têm função defeituosa e falham em sintetizar melanina. O grau de defeito bioquímico varia de tal modo que o albinismo cobre um espectro desde amelanose, albinismo oculocutâneo, passando por graus de diluições pigmentares. O albinismo oculocutâneo e as diluições pigmentares são herdados como característica autossômica recessiva. Nos animais albinos com pele e pelo brancos e íris translúcida, há mutação no gene da tirosinase, resultando em ausência de atividade residual desta enzima.

A síndrome de Chédiak-Higashi em seres humanos, bovinos Hereford, Brangus e Preto Japonês, gatos Persas e várias outras espécies animais é um exemplo de albinismo parcial, sendo herdada como característica autossômica recessiva. Ainda que a melanina seja produzida, há uma mutação desse gene bege, que exerce um papel principal na geração de organelas celulares. Isso resulta em um defeito na membrana que leva à formação de melanossomos gigantes que são transferidos com dificuldade para os ceratinócitos. O agrupamento desses melanossomos gigantes produz o efeito de diluição de cor. A síndrome de Chédiak-Higashi é discutida junto com o sistema hematopoético (Cap. 13).

A hematopoese cíclica (neutropenia cíclica), uma doença hereditária letal de cães da raça Collie, é causada por um gene autossômico recessivo, que tem efeito pleiotrópico na diluição de cor do pelame. Os cães afetados são cinza-prateados. A pigmentação anormal dos pelos resulta mais de uma formação diminuída de melanina a partir do precursor tirosina do que do agrupamento de pigmento. A cor normal do pelame do Collie é restaurada parcialmente em animais que recebem

transplante de medula para corrigir a hematopoese cíclica. Os aspectos hematológicos dessa doença são discutidos junto com o sistema hematopoético no Capítulo 13.

A diluição da cor da pelagem foi relatada em muitas espécies. Ocorre em muitas raças caninas, felinas, equinas e bovinas, mas é particularmente comum nos gatos Siameses. A cor pálida dos pelos é causada pelo agrupamento de grânulos de melanina nas hastes pilosas, na matriz das células e, às vezes, na epiderme. Em gatos, acredita-se que a diluição de cor do pelame seja resultado de uma característica autossômica recessiva (diluição Maltesa).

Hipopigmentação Adquirida

A hipopigmentação segue-se ao dano à unidade de melanina epidérmica por várias agressões, inclusive trauma, inflamação, radiação, contactantes, endocrinopatias, infecções e deficiências nutricionais. Em geral, a gravidade desses danos determina se uma agressão resultará em hipopigmentação ou hiperpigmentação. Agressões ligeiras resultam em incontinência pigmentar e hipopigmentação epidérmica decorrente da morte dos ceratinócitos que contêm melanina. Entretanto, pode ocorrer hiperpigmentação, possivelmente a partir da liberação de fatores estimuladores de melanócitos dos ceratinócitos sobreviventes e o subsequente aumento na produção dos melanossomos. Acredita-se que esses fatores estejam presentes na epiderme normal, mas seus níveis ou atividade aumentam em resposta à estimulação ou estresse do ceratinócito. Em contraste, agressão grave resulta em morte dos melanócitos, que não se regeneram e, portanto, não há repigmentação.

O vitiligo é uma hipomelanose melanocitopênica de seres humanos e animais, que se caracteriza pela expansão gradual de máculas pálidas que, em geral, se distribuem simetricamente ou de forma segmentada. A causa imediata do vitiligo é a destruição de melanócitos. Teorias com relação à patogenia dessa doença incluem: destruição autoimune de melanócitos, teoria neurogênica que envolve a liberação de uma substância neuroquímica dos nervos periféricos que inibe a melanogênese, teoria de autodestruição que envolve falha de proteção dos melanócitos contra os efeitos

tóxicos dos precursores de melanina ou uma combinação de fatores. O vitiligo foi descrito em caninos, felinos, equinos e bovinos. A condição é mais bem caracterizada em cães da raça Tervurens Belgas. A despigmentação nesta raça ocorre principalmente na pele pigmentada e membranas mucosas da face e boca de cães adultos jovens. O exame histológico da pele afetada mostra epitélio destituído de grânulos de pigmento e de células DOPA-positivas. A microscopia eletrônica confirma a falta de melanócitos nas lesões, com seu lugar substituído por células de Langerhans ou células dendríticas indeterminadas.

A síndrome uveodermatológica (similar à síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [VKH]) é uma síndrome rara de dermatite histiocítica de interface e uveíte granulomatosa em cães, particularmente Akitas, Chow-Chows, Samoiedas, Malamutes do Alasca e Huskies Siberianos. As fortes associações com as raças sugerem que há uma base hereditária para a doença. Na verdade, no Akita, alelos específicos do gene DLA classe II parecem predispor o desenvolvimento da doença. A patogênese parece envolver um ataque imunomediado contra a melanina ou os melanócitos, mas há resultados conflitantes sobre o papel da resposta humoral em relação às respostas imunomediadas por células. As lesões oculares normalmente se desenvolvem antes das lesões cutâneas. As lesões clínicas consistem em despigmentação fragmentada simétrica a difusa da pele do nariz, lábios, pálpebras, escroto ou vulva, mucosa anal, orelhas e coxins. Ocasionalmente, as lesões apresentam-se mais disseminadas. Pode haver leucotriquia dos pelos adjacentes. Extraordinariamente, as lesões são mais graves e consistem em erosão, ulceração e crostas. As lesões histológicas completamente desenvolvidas são compostas de inflamação de interface rica em células, principalmente histiócitos contendo pigmento melanina (incontinência pigmentar). A inflamação ocorre paralela à superfície epidérmica, mas geralmente não obscurece a interface e pode se estender em torno de anexos. A degeneração de célula basal é incomum.

A despigmentação cutânea em caninos e equinos pode ser resultado de contato com borracha. O éter monobenzeno de hidroquinona, um ingrediente comum na borracha, inibe a melanogênese. Em equinos, as lesões resultam do contato com

equipamento como borrachas de proteção de argolas, correias ou com baldes de alimentação (lábios, nádegas e face). Nos cães, as lesões resultam do contato com recipientes ou brinquedos de borracha (lábios e nariz).

Em cães, a hipopigmentação pode ocorrer em doenças autoimunes visando a interface dermoepidérmica, como o lúpus eritematoso e a dermatomiosite, e em associação a condições neoplásicas, como o linfoma epiteliotrópico (micose fungoide). A hipopigmentação desenvolve-se a partir da agressão e subsequente perda de ceratinócitos que contêm melanina ou melanócitos. A leucotriquia (despigmentação do pelo) pode ser observada nos estágios de cura da alopecia areata, uma condição imunomediada, caracterizada clinicamente por alopecia e, microscopicamente, por inflamação do bulbo piloso.

Hiperpigmentação

Hiperpigmentação Secundária

A hiperpigmentação pode resultar de inflamação, irritação ou distúrbio metabólico. Consequentemente, a hiperpigmentação é observada em todas as espécies que possuem o pigmento epidérmico melanina. A hipermelanose resulta de elevação na taxa de produção, aumento no tamanho ou aumento no grau de melanização do melanossomo. Geralmente, está associada à renovação acelerada de melanócitos com número aumentado de melanossomos, como ocorre logo após um traumatismo.

Acantose Nigricante

A acantose nigricante primária idiopática é considerada uma genodermatose (distúrbio dermatológico determinado geneticamente) de Dachshunds jovens. A doença manifesta-se por hiperpigmentação axilar bilateral, liquenificação e alopecia, que pode envolver grandes áreas e incluir seborreia secundária e piodermite. O exame histológico revela dermatite hiperplásica com hiperceratose ortoceratótica e paraceratótica, acantose e formação de rede de pregas (*rete pegs*). Todas as camadas da epiderme são intensamente melanizadas. Podem ocorrer ainda espongiose, exocitose neutrofílica e crostas serosas. A reação inflamatória dérmica no local é leve,

pleomórfica no tipo celular e de localização perivascular superficial. O termo *acantose nigricante* foi utilizado para abranger uma variedade de distúrbios inflamatórios crônicos e pruriginosos que, em sua forma crônica, manifestam-se por liquenificação axilar ou mais difusa, alopecia e hiperpigmentação. Consequentemente, o diagnóstico da acantose nigricante primária exige correlação clínica junto com os achados histológicos para sustentar o diagnóstico de um Dachshund jovem com lesão e distribuição compatíveis.

Distúrbios dermatológicos variados

Distúrbios Caracterizados por Infiltrados de Eosinófilos ou Plasmócitos

Os distúrbios caracterizados por infiltrados de eosinófilos plasmócitos estão listados no Quadro 17-12. Além das síndromes discutidas até aqui, os eosinófilos frequentemente são uma característica predominante de dermatoses, de hipersensibilidade ou dermatites parasitárias, especialmente em felinos e equinos. Eles também com frequência são uma característica da dermatite facial felina por herpesvírus.

Quadro 17-12 Distúrbios Caracterizados por Infiltrados de Eosinofílicos ou Plasmócitos

Placas eosinofílicas

Granulomas eosinofílicos
Foliculite e furunculose nasais eosinofílicas nos cães
Síndromes hipereosinofílicas com sinais ou lesões sistêmicas

Doença eosinofílica epiteliotrópica multissistêmica nos equinos
Síndrome hipereosinofílica felina
Dermatite eosinofílica com edema no cão

Pododermatite plamocítica felina
Hipersensibilidade e dermatites parasitárias (consulte a seção Mecanismos de Agressão Tecidual nas Reações de Hipersensibilidade)
Dermatite herpesviral felina (consulte a seção Herpesvírus)

Placas Eosinofílicas

As placas eosinofílicas são lesões dermatológicas comuns de gatos. Ocorrem no abdome e na face medial da coxa e acredita-se que estão associadas a reações de hipersensibilidade. As lesões consistem em placas eritematosas, pruriginosas, erodidas a ulceradas, de tamanho variável e elevadas. Microscopicamente, as lesões epidérmicas incluem: acantose, espongiose variável, erosão e ulceração, acompanhadas de dermatite superficial e profunda, perivascular a difusa, predominantemente eosinofílica.

Granuloma Eosinofílico (Granulomas Colagenolíticos)

As lesões eosinofílicas e granulomatosas com material eosinofílico brilhante, granular a amorfo, que delimitam fibras colágenas e, de alguma forma, obscurecem os detalhes da fibra (figuras flamejantes) ocorrem em felinos, caninos e equinos. As causas dessas síndromes são pouco compreendidas. A alteração tintorial pode desenvolver-se em qualquer lesão com grande número de eosinófilos, como nas reações a parasitas, corpos estranhos (inclusive pelo) ou mastocitomas. Os eosinófilos congregam-se e desgranulam próximo aos feixes de colágeno, causando uma alteração tintorial. A degranulação eosinofílica resulta na liberação de uma série ampla de proteínas granulares tóxicas (p. ex., proteína básica principal), enzimas (peroxidase, colagenase), citosinas (IL-3, IL-5, fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos [GM-CSF]), quimiocinas (IL-8) e mediadores lipídicos (leucotrienos e fator de ativação plaquetário), intensificando a resposta inflamatória. As lesões macroscópicas incluem pápulas, nódulos, placas (às vezes, lineares) e úlceras na pele (Fig. 17-21). Lesões nodulares ou ulceradas também podem se desenvolver na mucosa oral de cães e gatos e nos coxins dos gatos. Microscopicamente, a dermatite nodular (ou estomatite) se caracteriza por resposta inflamatória com predomínio de eosinófilos, figuras flamejantes e macrófagos, alguns dos quais são multinucleados (Fig. 17-21). A lise de colágeno se desenvolve em algumas lesões, provavelmente um evento secundário causado por enzimas proteolíticas (p. ex., colagenases). Algumas úlceras indolentes sobre o lábio superior

dos gatos apresentam áreas de figuras flamejantes e inflamação granulomatosa e considera-se que sejam granulomas eosinofílicos.

Foliculite e Furunculose Nasais Eosinofílicas em Cães

A foliculite e a furunculose nasais eosinofílicas desenvolvem-se principalmente nas superfícies dorsal e lateral do nariz dos cães jovens e acredita-se que sejam resultado de picadas de artrópodes (abelhas, vespas, aranhas). As lesões se desenvolvem agudamente e com frequência são áreas inchadas e dolorosas que rapidamente ulceram e podem drenar fluido sanguinolento. As lesões podem evoluir e envolver a pele periocular e auricular e, às vezes, a pele glabra abdominal ventral. Como as lesões se desenvolvem rapidamente e parecem clinicamente graves, amostras de biópsia são coletadas caracteristicamente no início do curso da doença. Nesse momento, as lesões microscópicas consistem em ulceração, inflamação eosinfílica intersticial superficial e profunda ou mista com foliculite e furunculose eosinofílicas.

Síndromes Hipereosinofílicas com Sinais ou Lesões Sistêmicas

Doença Eosinofílica Epiteliotrópica Multissistêmica nos Equinos

A doença eosinofílica epiteliotrópica multissistêmica é uma dermatite generalizada esfoliativa dos equinos. A doença tem etiologia desconhecida; entretanto, um caso relatado documenta a coexistência de linfoma intestinal de linfócitos T e postula um papel para a célula tumoral na produção exacerbada de IL-5, uma poderosa eosinofilopoetina As lesões cutâneas iniciais incluem escamas secas e exsudatos serosos do epitélio da pele da cabeça, das bandas coronárias e da mucosa oral. As lesões evoluem para escoriações generalizadas com ulceração e alopecia. Infecções secundárias são comuns. Histologicamente, há dermatite superficial e profunda, perivascular a intersticial, linfoplasmocítica e eosinofílica e, algumas vezes, granulomatosa, com hiperplasia epidérmica e hiperceratose ortoceratótica a paraceratótica. Eosinófilos, linfócitos e ceratinócitos apoptóticos podem ser predominantes na epiderme. Foliculite e furunculose eosinofílicas e figuras flamejantes ocasionalmente são observadas. A dermatite é acompanhada por

resposta inflamatória similar com fibrose em outros órgãos, incluindo trato alimentar, pâncreas, fígado, útero e epitélio brônquico. Clinicamente, os equinos perdem peso e tornam-se progressivamente debilitados.

Síndrome Hipereosinofílica Felina

A síndrome hipereosinofílica felina é um distúrbio multissistêmico raro de causa desconhecida que está associado à eosinofilia periférica moderada a acentuada e a infiltrados de eosinófilos maduros em múltiplos sistemas orgânicos, incluindo, às vezes, a pele. As gatas de meia-idade são mais frequentemente afetadas. As lesões macroscópicas da pele incluem eritema e escoriações associadas ao prurido intenso. Histologicamente, há dermatite perivascular superficial e profunda com predomínio de eosinófilos. Os sinais clínicos incluem anorexia, diarreia, perda de peso e vômitos.

Dermatite Eosinofílica com Edema no Cão

A dermatite eosinofílica com edema é uma condição recentemente descrita que afeta cães adultos de diversas raças, embora o Labrador a represente em excesso. A causa não é conhecida, mas suspeita-se da reação de hipersensibilidade a medicamentos, a picadas de insetos e a outros antígenos. As lesões macroscópicas consistem em máculas extremamente eritematosas que evoluem e coalescem em placas arciformes e serpiginosas. Frequentemente, observa-se edema doloroso facial ou generalizado. As lesões envolvem as orelhas, a face ventral do abdome e tórax e, menos frequentemente, as extremidades. As lesões histológicas consistem em dermatite difusa com predomínio de eosinófilos, dilatação vascular e edema. Em algumas lesões, observam-se agregação e degranulação de eosinófilos. Depressão, hipoproteinemia e pirexia estão presentes em alguns cães.

Pododermatite Plasmocítica

A pododermatite plasmocítica felina é uma condição incomum, de patogenia indeterminada. Marcação imuno-histoquímica por anticorpo policlonal anti-*Mycobacterium bovis* reage por reação cruzada com um amplo espectro de bactérias e fungos, e PCR para uma variedade de potenciais patógenos felinos, incluindo

Bartonella spp., *Ehrlichia* spp., *Anaplasma phagocytophilum, Chlamydophila felis, Mycoplasma* spp., *Toxoplasma gondii* e herpesvírus felino 1 (FHV-1) foram negativas. Entretanto, alguns gatos foram testados como positivos para FIV. Gatos afetados têm hipergamaglobulinemia e uma resposta à terapia imunomoduladora, o que leva à hipótese de que a pododermatite plasmocítica felina é uma doença idiopática imunomediada e caracteriza-se clinicamente por aumento de volume doloroso de múltiplos coxins, que podem levar a colapso do coxim e ulceração, hemorragia e claudicação. Histologicamente, a pele dos coxins apresenta-se intensamente infiltrada por plasmócitos, número variável de plasmócitos com corpúsculos de Russell, neutrófilos e linfócitos. Às vezes, essa condição é acompanhada por estomatite plasmocítica, glomerulonefrite imunomediada ou amiloidose renal.

Distúrbios Inflamatórios Granulomatosos Nodulares sem Micro-organismos

Distúrbios inflamatórios granulomatosos nodulares sem micro-organismos estão listados no Quadro 17-13. Os distúrbios nessa categoria tradicionalmente são considerados estéreis porque nenhum micro-organismo foi identificado por exame microscópico, inclusive por meio de colorações especiais para determinados organismos, por microscopia eletrônica ou por avaliação citológica dos organismos. Entretanto, técnicas mais recentes, incluindo PCR, que detecta quantidades mínimas de DNA, sugerem o potencial para participação microbiana na patogenia de alguns desses distúrbios inflamatórios aparentemente estéreis, especialmente em seres humanos. É possível, por exemplo, que uma resposta imunológica anormal para um antígeno microbiano ainda não identificado inicie uma resposta inflamatória dominada por macrófagos. Um defeito na regulação negativa da resposta imunológica a organismos poderia levar a um processo inflamatório granulomatoso persistente. Atualmente, esse assunto ainda não foi resolvido mas, conforme mais dessas lesões forem investigadas em relação a agentes microbianos, melhor compreensão desses distúrbios inflamatórios "estéreis" se desenvolverá promissoramente.

Quadro 17-13 Distúrbios Nodulares Granulomatosos Inflamatórios sem Micro-organismos

Dermatite e linfadenite granulomatosa estéril juvenil

Síndrome do piogranuloma estéril (granuloma estéril idiopático e piogranuloma)

Histiocitose reativa canina

Histiocitose das células de Langerhans canina

Histiocitose das células dendríticas felina

Paniculite nodular estéril idiopática

Xantoma (xantogranuloma)

Doença granulomatosa equina generalizada (consulte a seção Intoxicação por Ervilhaca e Doenças Similares)

Panesteatite nutricional felina (consulte a seção Deficiência da Vitamina E)

Dermatite e Linfadenite Granulomatosa Estéril Juvenil (Celulite Juvenil, Piodermite Juvenil)

A dermatite e linfadenite granulomatosa estéril juvenil também conhecida como celulite juvenil e pioderma juvenil é um distúrbio de causa desconhecida que ocorre em filhotes com menos de quatro meses (Fig. 17-74) e com um ou mais filhotes de uma ninhada. Eles desenvolvem dermatite pustular e nodular com edema de face, orelhas e junções mucocutâneas. As lesões pustulares e nodulares tendem a se romper, drenar e formar crostas. Microscopicamente, as lesões iniciais consistem em dermatite e perifoliculite multifocal, granulomatosa ou piogranulomatosa (Fig. 17-74). As lesões iniciais são adjacentes aos folículos, mas não os envolvem; no entanto, as lesões progridem caracteristicamente para foliculite, furunculose, paniculite, celulite e linfadenite granulomatosa a piogranulomatosa. Inicialmente, as lesões são consideradas estéreis, mas infecções bacterianas se desenvolvem secundariamente e podem provocar sepse se não forem tratadas. Cerca de metade dos filhotes apresentam-se letárgicos e podem ocorrer anorexia, febre e dor articular. Esta condição ocasionalmente foi relatada em cães adultos.

A

B

C

Fig. 17-74 Dermatite granulomatosa, pele, cão.

A, Dermatite e linfadenite granulomatosa estéril juvenil (piodermite juvenil), filhote de Dachshund. As pústulas sobre o nariz têm um dia de duração. O linfonodo mandibular (segurado entre os dedos polegar e o indicador) está aumentado. **B,** Dermatite e linfadenite granulomatosa estéril juvenil (piodermite juvenil), filhote de Dachshund. (o mesmo que em **A**). As lesões de 12 dias de duração progrediram para alopecia, espessamento da pele por edema e crosta. O linfonodo mandibular (segurado entre os dedos polegar e o indicador) tem, no mínimo, o dobro do tamanho. **C,** Observe a mistura perianexal de macrófagos e poucos linfócitos, plasmócitos e neutrófilos na derme. Não há micro-organismos presentes. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. David Prieur, College of Veterinary Medicine, Washington State University. **C** cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics.)*

Granuloma e Piogranuloma Estéril Idiopático (Síndrome do Piogranuloma Estéril)

O granuloma e o piogranuloma estéril idiopático (ou síndrome do piogranuloma estéril) são observados geralmente em cães e raramente ocorre em felinos e equinos. A doença não possui causa conhecida e macroscopicamente é caracterizada por pápulas únicas ou multifocais, placas ou nódulos, mais frequentemente na pele da cabeça e extremidades. As lesões microscópicas iniciais incluem acúmulos nodulares perianexais a coalescentes, predominantemente de macrófagos (histiócitos), neutrófilos e linfócitos. Granulomas e piogranulomas organizados estão presentes. As lesões mais antigas podem destruir os anexos e se estender para o tecido subcutâneo. Micro-organismos ou corpos estranhos não são encontrados na microscopia, e a cultura e a citologia são negativas para micro-organismos. As lesões devem ser diferenciadas daquelas oriundas de distúrbios granulomatosos infecciosos e histiocíticos reativos em cães.

Histiocitose Reativa Canina

A histiocitose reativa canina é um distúrbio pouco entendido que ocorre nas formas sistêmica e cutânea em cães de idades e raças variadas. As culturas e as colorações especiais não conseguem revelar os agentes causadores e acredita-se que o distúrbio seja resultado da desregulação imunológica. Caracteristicamente, o distúrbio apresenta um curso lentamente progressivo, aumentando e diminuindo, mas pode responder favoravelmente (ao menos por um tempo) à terapia imunomoduladora. As lesões precisam de controle a longo prazo e frequentemente levam à morte, particularmente se houver envolvimento sistêmico. A forma cutânea consiste em placas ou nódulos, únicos ou multifocais, indolores, compostos de células histiocíticas que são identificadas imunofenotipicamente como células dendríticas dérmicas ativadas perivasculares apresentadoras de antígeno ($CD1^+$, $CD4^+$, $CD11c^+$, MHC II^+ e $CD90^+$). Além disso, os histiócitos estão entremeados com linfócitos $CD3^+$, $CD8^+$ e linfócitos T $TCR\alpha\beta^+$ e neutrófilos $CD11b^+$. A forma sistêmica é imunofenotipicamente idêntica, mas também pode envolver mucosa nasal,

pálpebras, esclera, pulmão, baço, fígado, medula óssea e vários linfonodos, além da pele. As lesões macroscópicas na forma cutânea estão restritas à pele e ao tecido subcutâneo, podem ter pelo ou ser alopécicas e se localiza mais frequentemente na cabeça, pescoço, períneo, escroto e extremidades. Histologicamente, há infiltrados únicos ou multifocais de histiócitos grandes, redondos a ovais, misturados com linfócitos e neutrófilos que, nas lesões iniciais, são perianexais a alongados e estão orientados verticalmente. Posteriormente, os infiltrados coalescem em grandes massas dérmicas profundas e subcutâneas. Frequentemente, os vasos são circundados e invadidos pelos infiltrados, o que pode resultar em trombose e infarto.

Histiocitose das Células de Langerhans

Histiocitose das células de Langerhan é uma condição rara em cães resultante da progressão de histiocitoma cutâneo canino, simples ou múltiplo, persistente ou recorrente, que se espalhou para os linfonodos regionais e depois para órgãos internos. A célula de origem é a de Langerhans, célula imunofenotipicamente identificada como a dendrítica intraepitelial de Langerhans contendo antígeno (CD1$^+$, CD11c$^+$, CD90$^-$, CD4$^-$, MHC II$^+$, e ICAM-1$^+$ e, normalmente, caderina-E $^+$). Expressão da caderina-E pode diminuir à medida que as células de Langerhans perdem suas conexões com a epiderme e com as células epiteliais foliculares. As lesões começam com o desenvolvimento de uma ou mais cúpulas, muitas vezes em massas nodulares e sem pelos (histiocitomas). Em contraste com a maioria dos histiocitomas, as lesões não regridem e se tornam persistentes ou podem recorrer após a excisão. As massas estendem-se mais profundamente no tecido subcutâneo. Há aumento dos linfonodos regionais, resultado da disseminação das células de Langerhans para os linfonodos. Com o tempo, massas nodulares infiltrativas das células de Langerhans desenvolvem-se em órgãos internos. Histologicamente, a lesão inicial consiste em uma ou mais massas dérmicas superficiais a paniculares, circunscritas, não encapsuladas, que são mais amplas na superfície do que na base. As massas consistem em cordões e folhas de células redondas a poliédricas, com um núcleo arredondado, às vezes indentado ou dobradas (células de Langerhans). A epiderme pode ser acantótica com interdigitações dermoepidérmicas exageradas. As

células de Langerhans estão frequentemente presentes na epiderme. A ulceração e a infecção bacteriana secundária podem se desenvolver. Nas lesões persistentes, o infiltrado celular se estende mais profundamente na hipoderme, torna-se menos bem diferenciado, tem aumentado o índice mitótico e ausência de infiltrados de linfócitos T periféricos e focos de necrose (características típicas mais comuns de regressão de histiocitomas cutâneos). Além disso, grupos de células de Langerhans estão localizados dentro de vasos linfáticos dermais. Essas células se espalham para obliterar a arquitetura dos linfonofodo regionais e formar massas nodulares infiltrativas nos órgãos internos. A condição tem prognóstico ruim. Terapia imunomodulatória não é eficaz e não é recomendada em casos de histiocitose de células de Langerhans.

Histiocitose das Células Dendríticas Felina

Histiocitose de células dendríticas felina é uma doença rara em gatos, resultando no desenvolvimento de massas histiocíticas. A célula de origem é imunofenotipicamente identificada como célula dendrítica (CD 18, $CD1^{+}$, MHC II^{+}), mas a expressão variável da caderina-E em diferentes casos impossibilita a identificação quanto ao fato de essa célula normalmente funcionar como célula dendrítica intraepitelial ou dérmica contendo antígenos. Lesões macroscópicas iniciam-se com o desenvolvimento de uma ou mais massas dérmicas que posteriormente se ampliam e coalescem em grandes áreas placoides, que podem permanecer limitadas à pele. Em alguns casos, eles podem ser disseminados para os linfonodos regionais. Além disso, algumas massas podem se tornar pouco diferenciadas e desenvolver características invasivas da neoplasia histiocitária com propagação para um ou mais órgãos internos. Lesões histológicas consistem em massas dérmicas a paniculares, circunscritas e não encapsuladas, que são mais amplas na superfície do que na base. As massas consistem em grandes células, arredondadas ou poliédricas, com um núcleo vesicular grande e central. Células inflamatórias mistas, incluindo numerosos macrófagos vacuolizados, podem estar presentes. Em algumas massas, as células histiocíticas também estão presentes na epiderme.

Paniculite Nodular Estéril Idiopática

Paniculite nodular estéril idiopática se desenvolve em cães, gatos e raramente em equinos. Estas lesões não têm causa conhecida e são caracterizadas macroscopicamente por placas ou nódulos, únicos ou multifocais, no tecido subcutâneo e, ocasionalmente, na derme profunda de qualquer localização anatômica. As lesões podem se romper e drenar envolvendo, assim, secundariamente a derme. As lesões microscópicas consistem em acúmulos discretos, coalescentes ou difusos, de macrófagos (histiócitos), neutrófilos, linfócitos e, ocasionalmente, outros leucócitos. As lesões devem ser diferenciadas daquelas oriundas de distúrbios granulomatosos infecciosos, síndrome de piogranuloma estéril e de distúrbios histiocíticos reativos em cães.

Xantomas (Xantogranulomas)

Os xantomas são raros, geralmente caracterizados por pápulas, placas ou nódulos castanho-claros a amarelos, localizados na pele de gatos e, mais raramente, em cães e equinos. O nome provém do termo grego *xanthos*, que significa amarelo. Alguns xantomas estão associados a anormalidades no metabolismo de triacilglicerídeos ou colesterol e são observados, portanto, em animais com defeitos hereditários no metabolismo lipídico ou com distúrbios metabólicos, como diabetes melito, hipotireoidismo ou hiperadrenocorticismo. Histologicamente, os xantomas associados a anormalidades no metabolismo de triglicérides ou colesterol consistem em camadas de macrófagos preenchidas com citoplasma espumoso, células gigantes e áreas intersticiais de material lipídico, granular a amorfo, e fissuras de colesterol. Os lípidios nas lesões conferem uma cor amarela-acastanhada às lesões clínicas, sendo responsáveis pelo nome. Raramente, os xantogranulomas também se desenvolvem em cães e gatos aparentemente saudáveis.

Outras síndromes, incluindo a doença granulomatosa generalizada equina (ver a seção Intoxicação por Ervilhaca e Doenças Similares) e a panesteatite nutricional (ver a seção Deficiência da Vitamina E) também são classificadas como distúrbios granulomatosos estéreis.

Distúrbios da Bainha da Unha e Onicodistrofia Lupoide

A onicodistrofia se refere à formação anormal da garra (unha), onicomadese à perda da unha e paroníquia à inflamação da pele da dobra da unha. Essas condições são raras. A onicodistrofia e a paroníquia de várias unhas, em várias patas, têm uma variedade de causas, inclusive infecções (p. ex., bactérias, fungos), distúrbios imunomediados (p. ex., pênfigo, lúpus eritematoso), doença sistêmica (p. ex., hiperadrenocorticismo, coagulação intravascular disseminada) e distúrbios de causa desconhecida (p. ex., onicodistrofia lupoide, onicodistrofia idiopática). O diagnóstico pode exigir amputação da terceira falange e da pele adjacente proximal à dobra da unha para avaliação histopatológica. A onicodistrofia lupoide provavelmente é a causa mais comum de onicomadese, que leva à onicodistrofia de várias unhas, envolvendo várias patas em cães. A condição afeta muitas raças caninas de idades variadas. Os cães são saudáveis. A história clínica inclui a perda repentina de unhas, envolvendo, eventualmente, todas as unhas de todas as patas. Há regeneração parcial das unhas deformadas, friáveis, que continuam a cair. A paroníquia geralmente está ausente. As lesões histopatológicas são mais proeminentes sobre o aspecto dorsal da unha e da pele da bainha da unha e incluem inflamação linfoplasmocítica de interface, vacuolização, apoptose da célula basal e incontinência pigmentar. A infecção bacteriana secundária e osteomielite podem se desenvolver.

Manifestações cutâneas de distúrbios sistêmicos

Laminite

O termo *laminite* se refere à inflamação das estruturas laminares do casco, mas a laminite é uma doença complexa, na qual a inflamação é apenas uma parte do processo da doença. Laminite ocorre quando há falha das células basais epiteliais das lâminas epidérmicas (ligadas à parede interna do casco) para aderir à membrana basal subjacente e lâminas dérmicas (em anexo à falange terceiros), o que resulta em perda de apoio da falange distal dentro do casco. Na forma grave da doença, a perda de apoio leva à doença debilitante e incapacitante. A laminite pode ser observada em

qualquer animal de casco, mas tem maior importância em equinos e bovinos. A laminite ocorre em três fases (desenvolvimento ou pré-clínica, aguda e crônica). Por definição, a laminite crônica (também denominada "*aguamento*") refere-se ao estágio de laminite associada à evidência radiográfica ou física de deslocamento rotacional ou vertical da terceira falange relativa à parede do casco. Na laminite grave, a rotação pode ocorrer tão cedo quanto 24 horas após o aparecimento dos sintomas. A laminite se desenvolve como consequência de três tipos amplos de processos patológicos, que incluem doenças sistêmicas (p. ex., a sobrecarga de carboidratos, endotoxemia ou septicemia, metrite, enterocolite ou entrar em contato com raspas de noz-preta), doença metabólica (p. ex., hiperadrenocorticismo, resistência à insulina, obesidade ou a administração de glicocorticoides) e trauma (contusão excessiva, excesso de rolamento de peso em um único membro). A patogenia da laminite é complexa, não está completamente entendida e é controversa. Várias teorias foram desenvolvidas para explicar como a estrutura lamelar do casco é inicialmente danificada na laminite. A teoria vascular sugere que há anormalidades no fluxo sanguíneo do casco, incluindo pressão capilar aumentada, fluxo em anastomoses arteriovenosas e venoconstrição, que privam as lâminas de oxigênio/nutrientes e podem provocar isquemia. A teoria enzimática sugere que o aumento do fluxo sanguíneo digital aumenta o fluxo de citosinas ou outros fatores desencadeantes de laminite para o dígito, onde eles ativam metaloproteinases de matriz que contribuem para a separação das células epiteliais laminares da membrana basal. Metaloproteinases da matriz estão presentes no tecido laminar, pois essas enzimas são importantes na remodelação do casco. A teoria inflamatória sugere que, nos estágios iniciais, a expressão de citosinas locais da laminite digital (IL-1-beta, IL-6 e IL-8) e molécula de adesão (ICAM-1 e E-selectina) está associada à infiltração de leucócitos (neutrófilos) no tecido laminar, criando inflamação e dano tecidual. Outra teoria, a teoria metabólica, foi desenvolvida porque foi descoberto que os cavalos e pôneis com doença metabólica, incluindo obesidade, resistência à insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, estão em risco aumentado para o desenvolvimento de laminite. As razões para isto não são claras, mas tem sido

demonstrado que a laminite pode ser induzida em pôneis saudáveis por meio da manutenção de concentrações superfisiológicas circulantes de insulina. Assim, tem sido hipotetizado que a laminite pode ser desencadeada em um equino (ou pônei) resistente à insulina por condições que aumentam a resistência à insulina ou a hiperinsulinemia (p. ex., dietas ricas em carboidratos, administração de superalimentação, de glicocorticoides ou episódios de endotoxemia). Pesquisas recentes sugerem que há interconexões entre essas teorias e que provavelmente elas não são mutuamente exclusivas. Mais pesquisas são necessárias para desvendar a sequência de eventos que levam à falha laminar. Os achados macroscópicos no casco externo podem ser mínimos na laminite aguda. Hipertrofia ou edema da banda coronária podem ser observados. O extravasamento de soro através da pele acima da banda coronária é indicativo de laminite grave. As lesões crônicas são altamente variáveis, abrangendo desde uma mínima alteração visível até a gangrena completa da pata. As lesões macroscópicas comuns incluem anéis paralelos à circunferência do casco (anéis de laminite), alteração no formato do casco, separação da epiderme da parede na altura da sola, depressão da banda coronária, sola achatada e, em alguns casos, penetração da terceira falange através da sola.

O principal sinal clínico da laminite é a dor (manifestada pela claudicação), postura anormal ou relutância em se mover. O diagnóstico da laminite baseia-se principalmente nos achados clínicos, radiográficos e macroscópicos. A histopatologia é utilizada para facilitar a compreensão da patogenia da laminite. Independentemente do estímulo inicial, as lesões da laminite aguda incluem degeneração e necrose das células epiteliais da lâmina, separação das células epiteliais e da membrana basal e perda da membrana basal. Se o dano epitelial e à membrana basal for mínimo e fragmentado, a regeneração das células danificadas e da membrana basal ocorre preservando a integridade estrutural da lâmina epitelial e do casco e o animal não entra no estágio crônico da laminite. Se o dano epitelial e da membrana basal for mais grave e confluente, a estabilidade criada pela interdigitação da lâmina epitelial ligando a parede do casco à derme e à terceira falange é rompida, e a integridade estrutural da pata fica enfraquecida. Além disso, a

necrose epitelial produz liberação de mediadores inflamatórios como citosinas, que resultam em congestão, edema e influxo de pequeno a moderado número de neutrófilos e células mononucleares. O edema adiciona volume ao tecido mole e, nos limites da parede rígida do casco, compromete ainda mais a perfusão digital. Se o dano tecidual for parcial, as células epiteliais remanescentes se regeneram. A hiperplasia e a cornificação aumentada das células epiteliais da lâmina primária e secundária causam alargamento e fusão da lâmina, o que reduz a área de superfície da lâmina e enfraquece a sustentação estrutural da parede do casco. A estrutura enfraquecida da lâmina epitelial e da membrana basal como resultado da degeneração, necrose e subsequente hiperplasia epitelial, combinada com o peso do animal sobre o casco e a força de tensão do tendão flexor digital, contribui para o deslocamento da terceira falange, traço característico da laminite crônica, e para o formato alterado da pata na laminite crônica (Fig. 17-75). Por exemplo, anéis na circunferência do casco desenvolvem-se porque o crescimento do calcanhar excede o da parede dorsal. A taxa desigual de crescimento do calcanhar comparado ao da parede dorsal, além das forças mecânicas sobre a parede, também leva ao formato anormal do casco, como o perfil côncavo do casco dorsal, frequentemente acompanhado por um calcanhar longo atrás. A depressão da banda coronária e a sola achatada ou caída resultam do deslocamento da falange distal relativa à parede do casco e, portanto, indicam que ocorreu colapso da pata.

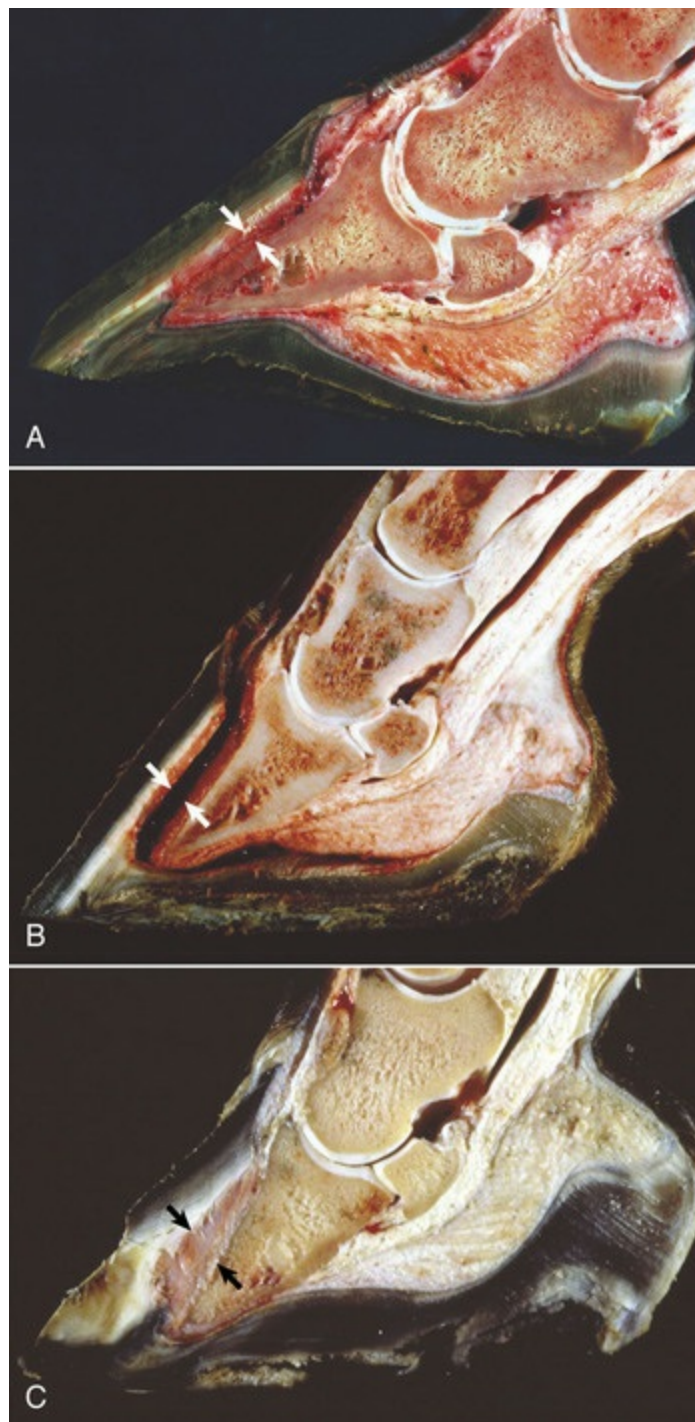



Fig. 17-75 Laminite, casco, equino.

A, Casco normal, corte sagitomedial. Observe que a superfície dorsal da terceira falange é paralela à das lâminas epidérmicas da superfície interna da parede do casco *(setas)*. Nenhum espaço é visível nesta junção ou na junção da superfície ventral da terceira falange e da superfície interna do casco. **B,** Laminite aguda. Observe que a superfície dorsal da terceira falange se separou das lâminas epidérmicas da superfície interna da parede do caso *(setas),* deixando um grande vácuo. A ponta da terceira falange girou um pouco ventralmente, resultando em um espaço entre a face ventral da terceira falange e a superfície interna do casco (superfície de suporte de peso do casco). **C,** Laminite crônica grave. A superfície dorsal da terceira falange está amplamente separada das lâminas epidérmicas da superfície interna da parede do casco, e a ponta da terceira falange girou ventralmente. Este espaço é preenchido por epitélio proliferado, tecido conjuntivo e inflamação *(setas)*. A forma de toda a superfície interna do casco, a superfície externa da sola córnea, foi alterada, levando ao aparecimento e desgaste irregular da região do dedão e espessamento da sola do

casco.

*(**A** cortesia de Dra. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida. **B** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **C** cortesia de Dr. T. Boosinger, College of Veterinary Medicine, Auburn University, e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Síndromes Paraneoplásicas Cutâneas

As síndromes paraneoplásicas cutâneas são dermatoses raras que ocorrem em associação a tumores malignos internos (Quadro 17-14). A confirmação de uma dermatose como síndrome paraneoplásica exige ligação estrita com os critérios clínicos, histopatológicos e, em alguns casos, imunológicos. Condições em conformidade com esses critérios atualmente reconhecidos em animais incluem: pênfigo paraneoplásico – PNP (discutido na seção Reações Autoimunes Selecionadas); alopecia paraneoplásica e neoplasmas internos no gato; dermatose esfoliativa e timoma no gato, cachorro e coelho; e dermatopatia necrolítica superficial no cão e gato. Dermatofibrose no cão, paniculite pancreática e doença multissistêmica eosinofílica epiteliotrópica no equino (ver a seção Transtornos Caracterizados por Infiltrados de Eosinófilos ou Plasmócitos) também têm sido associadas à neoplasia subjacente. Contudo, essas lesões ainda não foram comprovadas como síndromes paraneoplásicas verdadeiras. Esta lista é exclusiva de dermatoses endócrinas associadas a tumores funcionais de órgãos endócrinos. Muitas outras síndromes estão documentadas em seres humanos e é provável que mais síndromes sejam documentadas em animais no futuro. A natureza refratária dessas síndromes e seu significado como indicador de doença sistêmica ressaltam a importância de seu reconhecimento.

Quadro 17-14 Principais Síndromes Cutâneas Paraneoplásicas

Alopecia paraneoplásica e tumores malignos internos no gato

- Dermatite esfoliativa e timoma
- Dermatite necrolítica superficial
- Paniculite pancreática (paniculite necrosante)
- Dermatofibrose nodular e tumores renal e uterino em cães
- Pênfigo Paraneoplásico (consulte a seção Doenças Autoimunes Selecionadas)

Alopecia Paraneoplásica Associada a Tumores Malignos Internos no Gato (Síndrome Paraneoplásica Pancreática)

A alopecia paraneoplásica associada a tumores em gatos (síndrome paraneoplásica pancreática) é uma alopecia de progressão rápida, distribuída ventralmente, simétrica, que se desenvolve nos gatos idosos com carcinoma metastático pancreático ou biliar. A patogenia dessa condição não é conhecida. A alopecia geralmente afeta o abdome ventral, o tórax e as pernas. A pele das orelhas e da região periocular é envolvida com menos frequência. A pele alopécica é lisa, macia e frequentemente tem aparência reluzente ou brilhante. Os coxins são secos com anéis circulares de descamação. Histologicamente, a pele afetada apresenta pequenos folículos pilosos inativos, com redução ou ausência de estrato córneo. Alguns gatos se lambem excessivamente e foi sugerido que a aparência lisa e reluzente da pele ocorra em virtude da ausência do estrato córneo. Em outras áreas da pele, há hiperceratose ortoceratótica a paraceratótica na qual, às vezes, se identifica *Malassezia pachydermatis*. Além da alopecia, os gatos têm sinais sistêmicos de anorexia, perda de peso e letargia.

Dermatite Esfoliativa e Timoma

Uma dermatite generalizada esfoliativa foi documentada como uma síndrome paraneoplásica em gatos idosos com timoma. Mais recentemente, a condição foi reconhecida em cães e coelhos. A desregulação imune do linfócito T provavelmente exerce um papel no desenvolvimento da lesão. Raramente, lesões cutâneas idênticas são reconhecidas em gatos sem evidências de neoplasia ou doença subjacente interna, sugerindo que as lesões histológicas nessa síndrome possam representar um padrão de reação cutânea associada à disfunção imune de linfócitos T. As lesões começam com descamação e eritema da cabeça, pescoço e orelhas e evoluem para alopecia generalizada com descamação, crostas e úlceras. Histologicamente, as lesões incluem degeneração hidrópica da célula basal, exocitose de linfócitos e agrupamento de linfócitos ao redor de ceratinócitos apoptóticos da epiderme e da bainha da raiz folicular externa. As glândulas sebáceas podem estar ausentes. As lesões são

compatíveis ao diagnóstico de eritema multiforme ou reação do tipo enxerto *versus* hospedeiro. *Malassezia pachydermatis* às vezes é identificada. Gatos com essa síndrome frequentemente apresentam sinais clínicos de massa intratorácica que resulta em dispneia.

Dermatite Necrolítica Superficial (Dermatopatia Diabética, Síndrome Hepatocutânea, Eritema Migratório Necrolítico, Necrose Epidérmica Metabólica)

Dermatite necrolítica superficial (também conhecida como dermatopatia diabética, síndrome hepatocutânea, eritema migratório necrolítico, necrose epidérmica metabólica) é um distúrbio raro relatado principalmente em cães mais velhos com metabolismo de nutrientes desorganizados associado a disfunção hepática, diabetes melito ou, menos comumente, a tumor secretor de glucagon geralmente no interior das ilhotas pancreáticas. Terapia de longo prazo com anticonvulsivante e a ingestão rara de micotoxinas também podem preceder o desenvolvimento da dermatite necrolítica superficial. A doença é rara em gatos e tem sido associada em alguns casos ao carcinoma do pâncreas e/ou hepatopatia, mas outras condições também podem estar presentes, incluindo amiloidose do timo e linfoma intestinal. A patogenia da dermatite necrolítica superficial não está completamente entendida e pode variar de acordo com o defeito subjacente. Quando o glucagon está elevado, acredita-se que a persistente gliconeogênese resulte em balanço negativo de nitrogênio com degradação de proteína, inclusive proteínas da epiderme. Entretanto, quando o glucagon não está elevado, como ocorre em seres humanos com alguns tipos de doença hepática ou má absorção, e em cães com diabetes e hepatopatia vacuolar multinodular, acredita-se que a deficiência de certos ácidos graxos essenciais, zinco e aminoácidos exerça um papel. Em cães, as lesões clínicas de descamação, crostas aderentes espessas, eritema, alopecia, erosões e úlceras desenvolvem-se na junção mucocutânea, genitália, orelhas, pele submetida a trauma (cotovelos, jarretes) e tórax ventral. As lesões dos membros consistem em crostas, fissuras e/ou ulceração (Fig. 17-10) e resultam em claudicação. Em gatos, alopecia e descamação do tronco e dos membros foram observadas; outro gato tinha alopecia

ventral do tronco e medial das coxas, com ulceração e crostas mucocutâneas orais e nas regiões interdigitais. As lesões microscópicas, quando completamente desenvolvidas, são consideradas diagnósticas e consistem em espessamento trilaminar da epiderme na qual o estrato córneo apresenta acentuada paraceratose. O estrato espinhoso superior se encontra pálido, com degeneração reticular e hiperplasia das camadas de células basais e espinhosas inferiores (Fig. 17-10). Infecções secundárias por bactérias ou leveduras frequentemente complicam as lesões e também pode haver infecção por dermatófitos.

Paniculite Pancreática (Paniculite Necrosante)

A paniculite pancreática (paniculite necrosante) é um distúrbio agudo raro que se desenvolve em cães com neoplasma pancreático. Ela é observada com menos frequência em gatos nos quais tem sido associada à pancreatite. Acredita-se que as lesões resultem da liberação de enzimas pancreáticas (p. ex., lipases) tanto pelas células exócrinas pancreáticas danificadas como pelas células exócrinas neoplásicas. As lipases entram na circulação sistêmica e se localizam, subsequentemente, no panículo. As lesões macroscópicas geralmente ocorrem no tronco e consistem em múltiplos nódulos frequentemente ulcerados e hemorrágicos, edemaciados, mal definidos, no tecido subcutâneo. As lesões podem drenar um material purulento e oleoso. Histologicamente, há necrose de tecido adiposo (causado pelas lipases) com fina granulosidade basofílica (causada pela mineralização do tecido gorduroso necrótico). Inflamação supurativa à granulomatosa ocorre na periferia dos focos de necrose. Hemorragia e exsudação de fibrina podem ser evidentes, e as lesões podem se estender para a derme e romper através da epiderme.

Dermatofibrose Nodular e Doença Renal no Cão

Na dermatofibrose, múltiplos nódulos cutâneos compostos por excesso de colágeno coexistem com cistoadenomas ou cistoadenocarcinomas renais, cistos epiteliais hiperplásicos ou tumores da musculatura lisa uterina. Frequentemente, as lesões renais são bilaterais e podem não ser detectáveis clinicamente por meses ou anos após o aparecimento dos nódulos cutâneos. A síndrome foi descrita mais comumente

no Pastor Alemão, mas foi vista em outras poucas raças puras e cães mestiços. Acredita-se que haja um modo de herança autossômica dominante no Pastor Alemão. Ainda não se determinou se a condição é uma síndrome paraneoplásica verdadeira, com neoplasma renal induzindo fibrose dérmica, ou se se trata da ocorrência simultânea de duas condições independentes com uma ligação hereditária comum. As lesões macroscópicas são caracterizadas por nódulos dérmicos e subcutâneos, firmes, nas pernas, na cabeça ou nas orelhas. As lesões histopatológicas consistem em agregados nodulares dérmicos e subcutâneos de poucas células, feixes de colágeno dérmico maduro que estão ligeiramente espessados. Na derme, os feixes de colágeno muitas vezes misturam-se imperceptivelmente ao colágeno limitante mas, no tecido subcutâneo, os nódulos geralmente são circunscritos. Os anexos apresentam-se normais ou hiperplásicos. Os nódulos cutâneos são benignos, mas atuam como um marcador para lesões renais mais sérias.

Pênfigo Paraneoplásico

Consulte a discussão sobre pênfigo paraneoplásico (PNP) na seção de Reações Autoimunes Selecionadas.

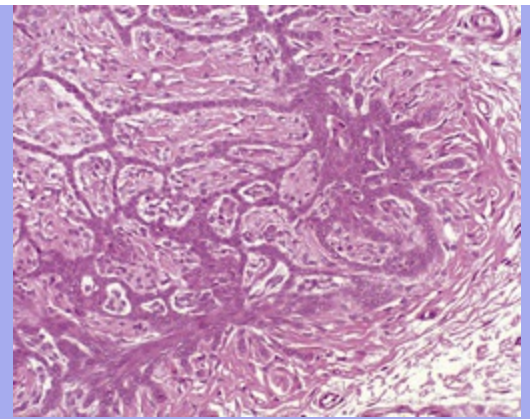
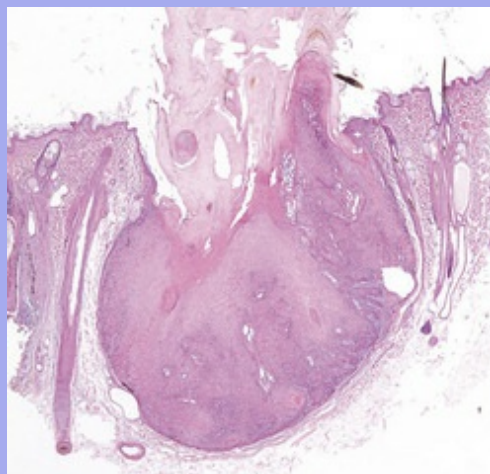
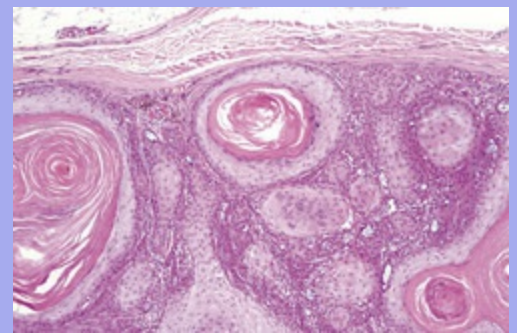
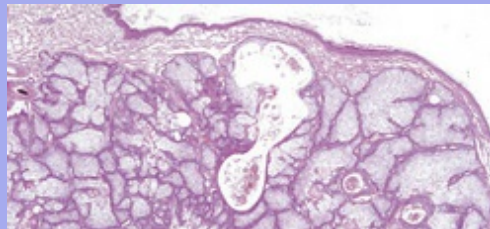
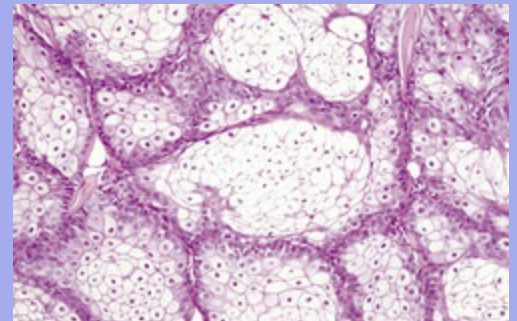
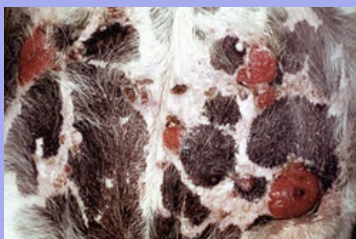
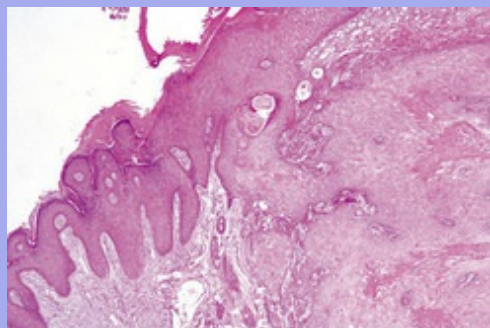
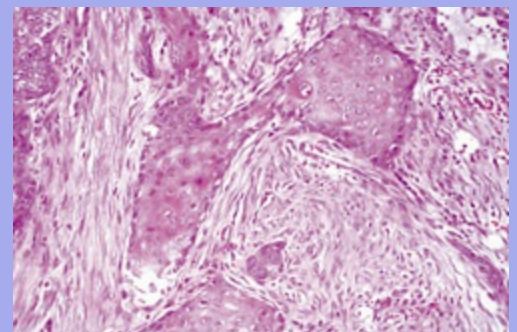
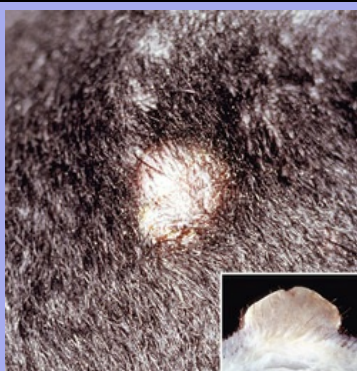
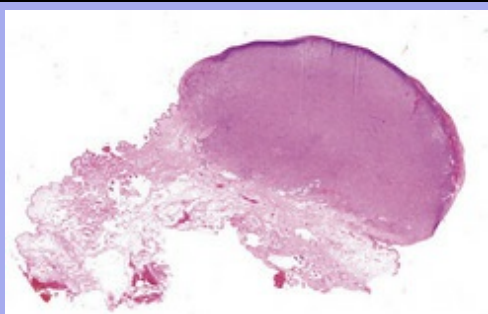
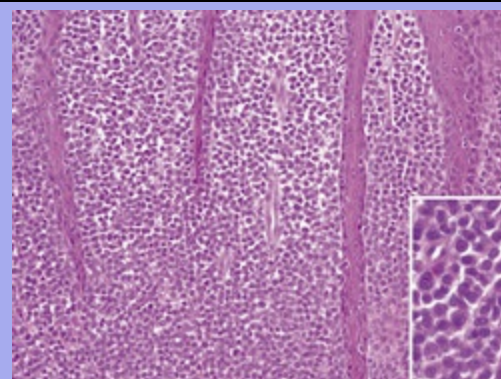
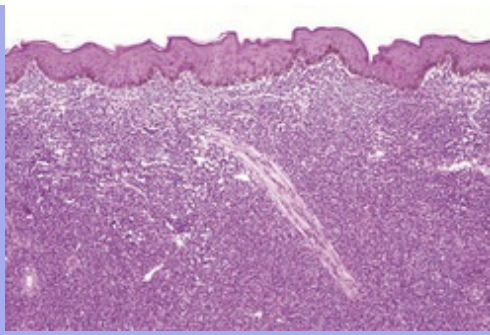
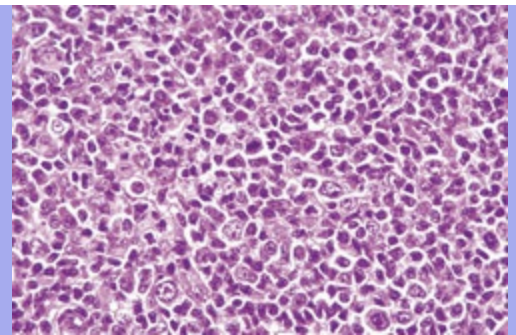
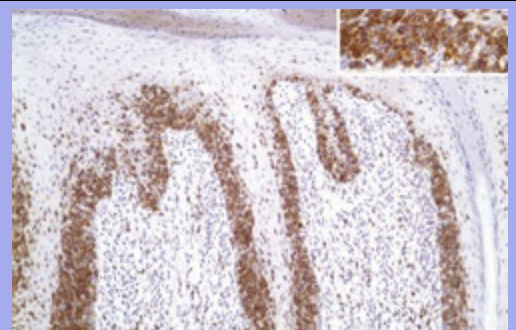
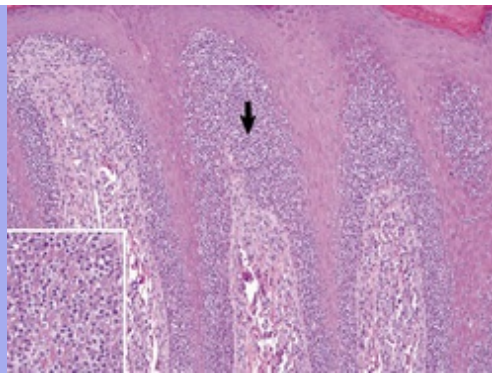
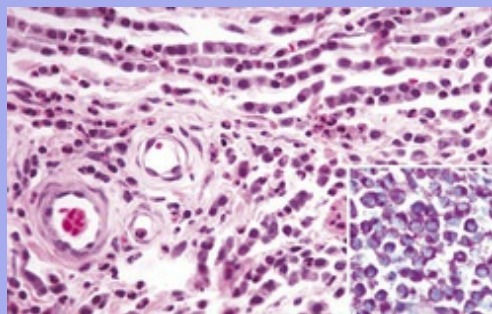
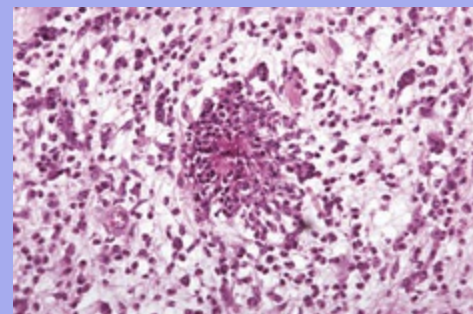
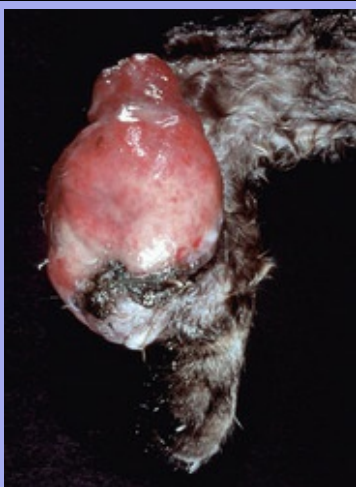
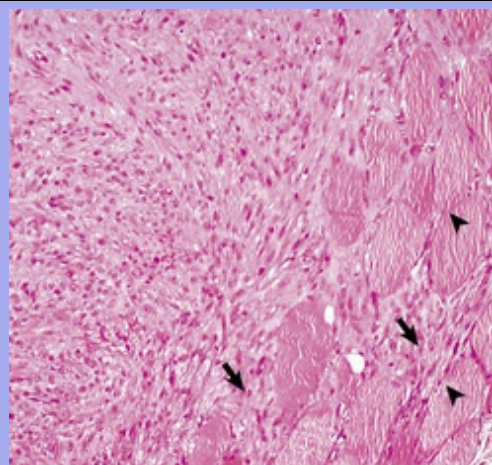
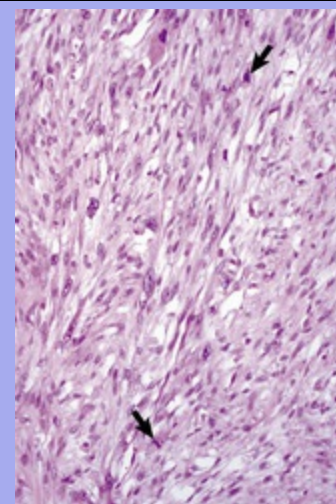
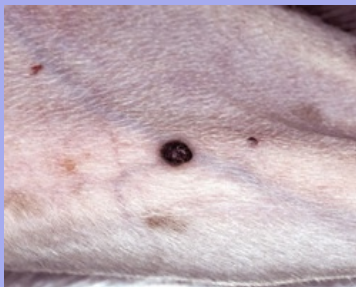
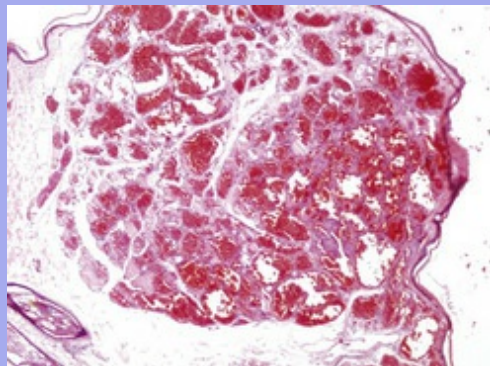
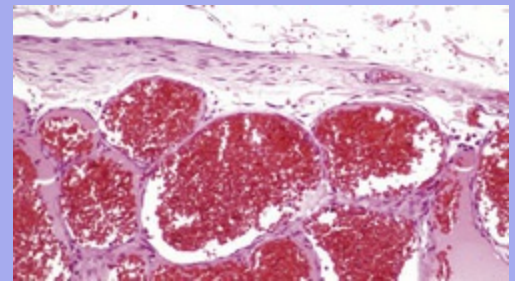
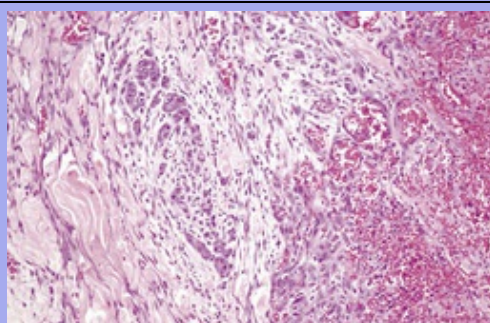
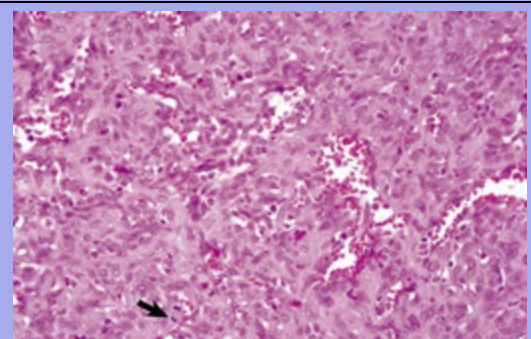
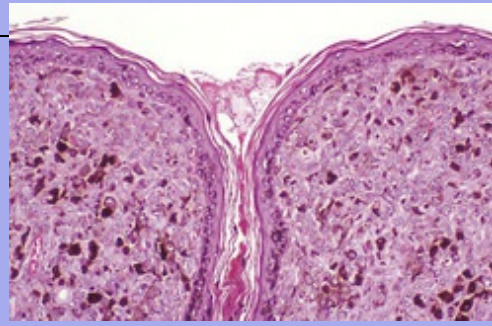
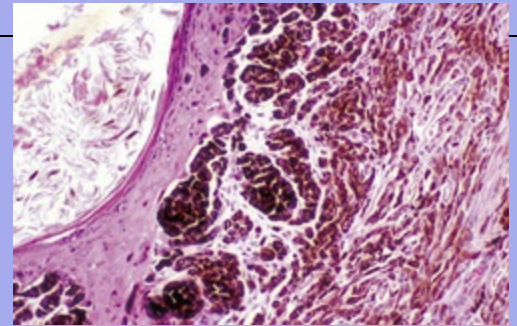
Neoplasia cutânea

A pele é um local comum de crescimento neoplásico na maior parte dos animais. Os neoplasmas têm origem ectodérmica, mesodérmica e melanocítica (Quadro 17-15). Os neoplasmas ectodérmicos da epiderme e dos anexos em geral são benignos, com exceção dos neoplasmas de glândulas sudoríparas apócrinas, de glândulas apócrinas do saco anal e dos de epitélio superficial (carcinoma de células escamosas).

Quadro 17-15 Exemplos de Tumores de Pele

Todas as fotografias são cortesia de Dra. Ann M. Hargis, DermatoDiagnostics, salvo indicação contrária.

TUMORES ECTODÉRMICOS		
Tricoblastoma		

Tricoblastoma, pele, pálpebra superior e dorsal ao olhos, gato. O tumor é circunscrito, elevado e com pelos esparsos. O tumor e a pele que o cerca podem ser facilmente movidos de um lado para o outro acima do tecido superior já que o tumor não invadiu o tecido inferior.*	**Tricoblastoma, pele, gato.** Coloração H&E. Um tumor circunscrito de células epiteliais basaloides (tricoblastos) organizadas em conjuntos irregulares. Alguns dos tricoblastos são alongados (fusiformes), uma característica de alguns tricoblastomas em gatos. Coloração H&E.†	**Tricoblastoma pele, cão.** Observe a fita (medusoide) padrão produzida por proliferação das células basais. Este padrão é um dos diversos padrões (fita, trabecular, medusoise, células granulares, células fusiformes) típicos de tricoblastomas em cães. Coloração H&E.‡
Acantoma Infundibular Ceratinizante		
Acantoma infundibular ceratinizante (epitelioma intracutâneo cornificante, ceratocantoma), pele, cão. Observe o crescimento do chifre (chifre cutâneo) se projetando da superfície do tumor. Chifres cutâneos podem surgir de	**Acantoma infundibular ceratinizante, pele, cão.** Observe o tumor circunscrito localizado na derme e no subcutâneo. O tumor consiste em lóbulos de tamanhos irregulares compostos pelo epitélio cornificado estratificado suportado por pequenas quantidades de estroma colagenoso. O tumor geralmente é	**Acantoma infundibular ceratinizante, pele, cão.** Acantoma infundibular ceratinizante, pele. Ampliação da parede do tumor. Os lóbulos cercam as laminações concêntricas dos estratos córneos e são apoiados por escasso estroma mucinoso. Estes tumores lembram carcinomas de células escamosas, mas têm uma borda circunscrita e não invasiva. Coloração H&E.

várias lesões epidérmicas benignas ou malignas (ceratose solar; Fig. 17-38, *B,* carcinoma de células escamosas) ou lesões anexas, especialmente acantomas infundibulares ceratinizantes.[§]	“cístico” e contém laminações do estrato córneo, o qual pode se estender através da superfície epidérmica e formar um “chifre cutâneo”. O epitélio que forma os lóbulos do tumor se mistura com a epiderme sobrejacente. Coloração H&E.	
Adenoma de Glândulas Sebáceas		
Adenoma de glândulas sebáceas, pele, cão. Este tumor comum de glândulas sebáceas geralmente projeta-se acima da superfície epidérmica. Os tumores não contêm pelos e são gordurosos devido à secreção de glândulas sebáceas.	**Adenoma de glândulas sebáceas, pele, cão.** Os lóbulos de glândulas sebáceas bem diferenciadas presentes na derme causam uma elevação polipoide da epiderme sobrejacente. Um ducto com secreção sebácea também está presente. Os ductos se conectam através do epitélio folicular até a epiderme fornecendo a secreção sebácea (gordurosa) na superfície. Coloração H&E.	**Adenoma de glândulas sebáceas, pele, cão.** Observe a semelhança entre os lóbulos das células tumorais e os das glândulas sebáceas não neoplásticas, uma característica que sugere um comportamente benigno. Coloração H&E.
Carcimoma das Células Escamosas		
Carcinoma de células escamosas, pele abdome, cão. Observe os carcinomas de células escamosas, ulceradas e múltiplas na pele abdominal despigmentada	**Carcinoma das células escamosas, pele, cão.** A derme é invadida por células escamosas epiteliais neoplásicas que surgiram a partir de células basais da epiderme (*acima do centro*) e que se diferenciaram para	**Carcinoma das células escamosas, pele, cão.** Ilhotas de células epiteliais neoplásicas com diferenciação escamosa invadiram a derme e estão rodeadas pela proliferação de fibroblastos e colágeno

e esparsamente com pelo. Estes são carcinomas de células escamosas induzidos por sol que se desenvolvem em cães da raça Beagle que moram ao ar livre em regiões de altas altitudes, onde o nível de raios UV é elevado.	formar ilhas irregulares de epitélio escamoso. Coloração H&E.[†]	(desmoplasia). Coloração H&E.[†]
TUMORES MESODÉRMICOS		
Histiocitoma Cutâneo		
Histiocitoma Cutâneo, pele, nariz, cão. Nódulo marrom, alopécico, elevado e circular está presente. Histiocitoma cutâneo frequentemente regride espontaneamente. *Inserção,* seção do histicitoma cutâneo ilustrando a massa dérmica, não encapsulada, sólida e que, geralmente, projeta-se acima da superfície epidérmica.	**Histiocitoma, pele, cão**. O histiocitoma eleva a superfície epidérmica e consiste em uma massa sólida de células histiocíticas. Coloração H&E.[†]	**Histiocitoma, pele, cão.** Observe as células poliédricas ou redondas na derme e o crescimento para baixo da epiderme (camadas retas) no histiocitoma (uma característica comum desses tumores). Inserção, maior ampliação das células histiocíticas. Coloração H&E.
Linfoma Cutâneo		

Linfoma cutâneo, pele, pescoço e tórax lateral, equino. Observe os nódulos que são massas de linfócitos neoplásicos infiltrados na derme, causando elevação da epiderme sobrejacente.[†]	**Linfoma cutâneo, pele, equino.** Mantos de linfócitos neoplásicos e não neoplásicos que obliteraram a arquitetura dérmica normal, exceto para o músculo eretor do pelo *(centro)* A epiderme sobrejacente apresenta-se normal. Coloração H&E.	**Linfoma cutâneo, pele, equino.** Observe a população de células linfoides de aparência diferente. Algumas se assemelham a linfócitos normais e são pequenas e bem diferenciadas, enquanto outras são grandes, pleomórficas, com núcleos vesiculares e nucléolos proeminentes. Estudos imuno-histoquímicos e genéticos de vários casos de linfoma cutâneo em equinos têm demonstrado que os pequenos linfócitos bem diferenciados são linfócitos T não neoplásicos, enquanto os linfócitos pleomórficos grandes são linfócitos B neoplásicos. Especula-se que linfócitos B neoplásicos produzam citosinas que estimulam os infiltrados de linfócitos T não neoplásicos e, algumas vezes, outros leucócitos. Linfoma cutâneo no equino com esta morfologia e imunofenótipo é referido como linfoma de células B subtipo rico em células T. Coloração H&E.
Linfoma Epiteliotrópico		
Linfoma epiteliotrópico, lábio e mucosa oral,		

cão. Observe o inchaço, o eritema e a despigmentação. Os linfócitos invadem o epitélio e podem causar despigmentação por meio da substituição e dano das células epiteliais que contêm pigmento e melanócitos residentes da região basal da epiderme. Em virtude do envolvimento da mucosa oral e das junções mucocutâneas, além da presença de despigmentação e, às vezes, erosões, o linfoma epiteliotrópico pode ser clinicamente confundido com doenças imunomediadas, como o lúpus eritrematoso sistêmico.	**Linfoma epiteliotrópico, pele, coxim, cão.** Linfócitos neoplásicos estão localizados predominantemente nas camadas inferiores da epiderme *(seta)*. *Inserção,* Maior aumento dos linfócitos neoplásicos na epiderme. Alguns linfócitos estão agrupados, formando microabscessos (microabscesso de Pautrier). Coloração H&E.	**Linfoma epiteliotrópico, pele, coxim, cão.** Linfócitos neoplásicos estão localizados predominantemente nas camadas inferiores da epiderme e são marcados por CD3, indicando que são linfócitos T. *Inserção,* Maior aumento dos linfócitos malignos na epiderme. Marcação imuno-histoquímica para linfócitos $CD3^{+}$.
Mastocitomas		
Mastocitoma, pele, tórax ventral, cão.	**Mastocitoma, pele, cão.** A derme é	

Observe as massas nodulares irregulares e eritematosas. Mastocitomas em cães podem lembrar clinicamente áreas de inflamação, já que os mastócitos podem se desgranular e liberar mediadores inflamatórios, como histamina, fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos, prostaglandinas, esterases séricas e TNF-α, levando à resposta inflamatória.¶	infiltrada por mastócitos neoplásicos bem diferenciados com citoplasma abundante, cinza-azulado, fino e granular e núcleo central. Coloração H&E. *Inserção,* Mastócitos corados para ilustrar os grânulos metacromáticos. Em alguns, casos, pode ser difícil diferenciar tumores de células redondas, como histiocitomas, linfomas e mastocitomas. Demonstração de grânulos citoplasmáticos metacromáticos é indicativa de mastócitos. Metacromasia significa que o tecido ou o componente celular cora com cor diferente da coloração em virtude da reação química entre o tecido corado e o componente. Por exemplo, grânulos dos mastócitos ficam roxos com o corante azul de toluidina, que é azul. Coloração de azul de toluidina.†	**Mastocitoma, pele, cão.** Mastócitos com eosinófilos desgranulados que cercam uma fibra de colágeno. As fibras de colágenos e o material eosinofílico que o cerca foram referidos como *figuras flamejantes* por causa de suas extremidades irregulares e, às vezes, radiantes, além da sua intensidade de brilho da coloração eosinofílica. Coloração H&E.†
Fibrossarcoma		
Fibrossarcoma, pele, perna, gato. O tumor cresceu de tal forma que causou ulceração da epiderme. Fibrossarcomas	**Fibrossarcoma, pele, gato** Células de fibrossarcoma *(setas)* estão infiltradas entre as fibras do músculo esquelético *(ponta da seta).* Coloração H&E.	**Fibrossarcoma, pele, gato.** Observe a organização aleatória de intersecção de feixes de células anaplásticas com forma espiral dentro de um estroma colagenoso. As células anaplásicas são pleomórficas e

são localmente invasivos, o que dificulta a excisão completa. A amputação é uma opção para os fibrossarcomas localizados nas extremidade distais.		podem variar em tamanho e formato celular. Possuem núcleos grandes e vesiculares com tamanho e número de nucléolos elevados. Várias figuras mitóticas também estão presentes *(seta)*. Coloração H&E.†
Hemangioma		
Hemangioma, pele, perna, cão. Observe a massa elevada, de cor vermelha a vinho, circunscrita na pele não pigmentada e esparsamente pilosa.	**Hemangioma, pele, cão.** Massa bem delimitada de canais proliferativos vasculares preenchidos com sangue, na derme, elevou a epiderme. Coloração H&E.	**Hemangioma, pele, cão.** A derme é expandida por uma massa bem circunscrita composta de canais vasculares preenchidos com sangue, revestidos por uma camada de células endoteliais bem diferenciadas. Coloração H&E.†
Hemangiossarcoma		
Hemangiossarcoma, pele, cão. Observe as diversas massas vermelhas elevadas na pele não pigmentada e esparsamente pilosa do Whippet.	**Hemangiossarcoma, pele, cão.** Observe a margem fracamente demarcada entre o tumor (mais *à direita*) e tecido normal (mais *à esquerda)*. Coloração H&E.	**Hemangiossarcoma, pele, cão.** A derme é destruída por canais vasculares altamente irregulares revestidos por células endoteliais hipercromáticas com diversas figuras mitóticas *(seta)*. Coloração H&E.
TUMORES MELANOCÍTICOS		

Melanocitoma e Melanoma		
Melanocitoma, pele, cão. Observe a massa pigmentada, de cor preta-amarronzada e sem pelos.[¶]	**Melanocitoma, pele, cão.** A derme é difusivamente infiltrada por diversas camadas de melanócitos pigmentados que possuem nucléolos proeminentes e variação moderada do formato das células e núcleos. Coloração H&E.[†]	**Melanoma, pele, cão.** Observe os grupos de melanócitos pigmentados dentro da epiderme. Isto é denominado *atividade juncional* e é uma característica de tumores melanócitos. Coloração H&E.[†]

LES, lúpus erimatoso sistêmico; *UV,* ultravioleta; *TNF-α,* fatorde necrose tumoral α.

[*] Cortesia de Dr. Peter Ihrke, College of Veterinary Medicine, University of California-Davis.

[†] Cortesia de Dr. Pamela E. Ginn, College of Veterinary Medicine, University of Florida.

[‡] Cortesia de Dr. M. Donald McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.

[§] Cortesia de Dra. Helen Power, Dermatology for Animals.

[¶] Cortesia de Dr. David Duclos, Animal Skin and Allergy Clinic.

Os neoplasmas benignos não produzem metástase ou invadem tecidos adjacentes. Em geral, os neoplasmas benignos são circunscritos, crescem por expansão e são compostos de células bem diferenciadas, que se assemelham muito às células ou ao tecido de origem (Quadro 17-15). Localmente, os neoplasmas malignos são invasivos e frequentemente produzem metástase. Com frequência, são compostos de células anaplásicas com alto índice mitótico e assemelham-se pouco às células de origem. As células anaplásicas são pleomórficas (variam em tamanho e formato celular) e possuem núcleo grande, vesicular, com nucléolos aumentados em tamanho e número (Quadro 17-15). As células malignas desenvolvem alterações na superfície celular, como antigenicidade alterada, diminuição no número ou alteração na localização de receptores para as células adjacentes e aumento dos receptores para

componentes da matriz extracelular. Alterações como essas permitem que as células malignas desprendam-se do local primário de crescimento do tumor, movam-se através dos tecidos e, em alguns casos, fujam da detecção pelo sistema imune do hospedeiro. Um exemplo específico é a perda de E-caderinas (proteínas responsáveis pela adesão célula-a-célula epitelial) por alguns tipos de carcinomas. As E-caderinas são parcialmente responsáveis pela “inibição por contato” que controla a densidade e inibe a proliferação descontrolada das células epiteliais.

Os neoplasmas de pele se desenvolvem secundariamente às mesmas alterações moleculares básicas, levando ao desenvolvimento do neoplasmas em qualquer tecido. A transformação neoplásica de uma célula é o resultado final de uma série de eventos causadores de danos ao DNA celular. A maioria dos agentes conhecidos como carcinogênicos alveja e danifica o DNA. Radiação solar, radiação X, infecções virais e traumatismo continuado são importantes contribuidores para a transformação neoplásica dos componentes da pele. O traumatismo continuado contribui para o desenvolvimento do tumor pelo aumento da renovação celular que, por sua vez, aumenta as chances de mutações. Nem todos os fatores que contribuem para o desenvolvimento de neoplasmas cutâneos são conhecidos.

Há quatro categorias de genes que codificam um grande número de proteínas responsáveis pela regulação da proliferação e diferenciação celular. Essas categorias são genes supressores de tumor, proto-oncogenes, genes que regulam a apoptose e genes que regulam o reparo do DNA. A agressão a esses genes resulta em proliferação celular desordenada em razão da expressão ou função anormais de proteínas, como os fatores de crescimento, receptores de fator de crescimento, proteínas de transdução de sinal, reguladores de ciclo celular e fatores de transcrição nuclear. A maior parte dos neoplasmas malignos apresenta evidência de dano (mutação) de múltiplos genes com essas categorias. As mutações frequentemente são acumuladas pelas células de maneira gradual, o que prejudica o aumento dos graus de potencial maligno. Essas alterações moleculares são conhecidas por se correlacionarem com alterações morfológicas e com o comportamento clínico de alguns neoplasmas. Por exemplo, sabe-se que os carcinomas de células escamosas geralmente se desenvolvem

de forma gradual e progridem através de vários estágios: hiperplasia (número aumentado de células; não há atipia celular ou desorganização tecidual) → displasia (aumento de mitoses, atipia celular e desorganização tecidual, consistindo em perda de polaridade) → carcinoma *in situ* (desorganização tecidual aumentada, mitoses, núcleos anaplásicos, mas não há invasão da membrana basal subjacente) → carcinoma de célula escamosa invasivo (ruptura da membrana basal com invasão da derme por células anaplásicas do carcinoma).

A evolução da doença de mera hiperplasia a carcinoma invasivo representa uma série de eventos moleculares, em que a população de células abriga um grande número de genes danificados que pertencem às quatro categorias de genes listados. Essa série de alterações acontece por longos períodos de tempo, frequentemente anos, antes que o tumor alcance um potencial completamente maligno. O processo pode ser interrompido nos estágios iniciais se os agentes causadores de dano genético continuado puderem ser removidos (p. ex., exposição à radiação UV).

A maior parte dos neoplasmas cutâneos é primária, pois a pele é local incomum a raro para metástases; entretanto, a pele pode ser o local de crescimento de tumor secundário. Exemplos incluem neoplasmas de glândula mamária que invadem a pele adjacente, carcinomas broncogênicos pulmonares felinos que metastatizam para vários dedos dos pés e hemangiossarcoma visceral canino que pode metastatizar para a pele. As Tabelas Web 17-3 a 17-6 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult, fornecem uma lista das características marcantes de lesões semelhantes a neoplasmas comuns e lesões neoplásicas em animais domésticos.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

* Nota da Revisão Científica: Incluindo o Brasil.

Capítulo 18

Sistema Reprodutor da Fêmea e Glândula Mamária*

Robert A. Foster

O sistema reprodutor é, sem dúvida, o sistema mais importante para a sobrevivência de uma espécie. Nos animais de produção, a reprodução é essencial para o suprimento contínuo dos produtos finais, sejam eles a carne, a lã, o leite ou qualquer outro derivado. Doenças do sistema reprodutor não mudaram muito nas últimas décadas, mas a nossa compreensão sobre muitos dos processos tem progredido de modo dramático e muitos dos "dogmas" aceitos foram desafiados e/ou modificados. Além disso, a abordagem tradicional para doenças do sistema reprodutor focava em doenças específicas para as quais a informação é conhecida, em vez de levar em consideração a significância global em um ambiente clínico. Neste capítulo, cada componente ou região anatômica será estudado; contudo, a importância relativa de cada doença ou processo será enfatizada. A abordagem tradicional também está concentrada na espécie bovina e, em menor extensão, nas doenças reprodutivas de equinos. Neste capítulo, as doenças de todas as espécies, incluindo os animais de companhia, serão abordadas.

Estrutura

Sistema reprodutor da fêmea

O sistema reprodutor das fêmeas dos animais domésticos, embora apresente uma diversidade anatômica, possui muitas similaridades em termos estruturais e funcionais. Acreditava-se que o trato reprodutor da fêmea se desenvolvia como um padrão embrionário quando o sistema reprodutor masculino não era formado, mas hoje sabemos que muitos genes singulares e processos subsequentes o controlam.

Os genes iniciam o processo de diferenciação e desenvolvimento dos ovários. *O Dax1* é um desses genes que promove o desenvolvimento ovariano e a inibição do desenvolvimento testicular. No desenvolvimento do ovário, as células germinativas sofrem meiose e as células de suporte ao redor dos oócitos se tornam células da teca e

da granulosa foliculares. A diferenciação de um fenótipo feminino ocorre a partir do desenvolvimento dos ductos paramesonéfricos (müllerianos), que originam a tuba uterina, o útero e a porção superior da vagina, e o tubérculo genital origina a porção distal da vagina e vulva.

O arranjo estrutural do ovário é relativamente uniforme, com exceção da égua. O ovário apresenta uma camada epitelial externa, de origem mesotelial. No córtex ovariano localizam-se os folículos, o tecido conjuntivo do estroma e os vasos sanguíneos. Na medula estão presentes grandes vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e tecido conjuntivo frouxo. Nesta região é possível observar remanescentes dos túbulos mesonéfricos, denominando *rete ovarii*.

Os folículos são os locais onde se desenvolvem os oócitos, e são nomeados de acordo com seu estágio de desenvolvimento: primordial, primário, secundário e terciário. Cada folículo em desenvolvimento apresenta múltiplas camadas de células da granulosa e células da teca, sendo estas últimas mais periféricas. O processo de ovulação ocorre quando o folículo se rompe, liberando o oócito e permitindo o preenchimento do folículo com sangue e depois com células luteais para formar o corpo hemorrágico e o corpo lúteo, respectivamente. Os folículos que não ovulam entram em atresia. Além de todas essas estruturas ovarianas, as gatas apresentam glândulas intersticiais, que são células do tipo endócrino. Os ovários de cadela possuem pequenas invaginações da superfície ovariana, que são denominadas *estruturas epiteliais subsuperficiais,* e estruturas chamadas *restos celulares da granulosa,* que são agregados de células granulosas em um padrão tubular.

A oogênese normalmente está completa no momento do nascimento. Na maioria das espécies a ovulação ocorre através da superfície externa do ovário por onde o oócito é coletado pelo infundíbulo.

O ovário da égua difere das outras espécies em diversas maneiras. As gônadas fetais equinas sofrem hipertrofia, em que células endócrinas intersticiais estimuladas por gonadotrofina coriônica equina (anteriormente chamada gonadotrofina sérica da égua prenha) se expandem e formam uma gônada extremamente grande. Elas atrofiam e desaparecem antes do nascimento. O ovário da égua tem o formato de um rim e apresenta uma depressão denominada *fossa ovulatória*. É a partir dessa depressão que o oócito é liberado. Os folículos podem atingir grandes dimensões – até 7 cm. Assim, as éguas são capazes de formar grandes corpos hemorrágicos. Na ocasião, este e o corpo lúteo podem serem visíveis externamente e se estender através da fossa ovulatória.

A tuba uterina que tem quatro regiões – o infundíbulo, a ampola, o istmo e a junção uterotubal. É apoiado por uma mesossalpinge. A mesossalpinge da cadela envolve completamente o ovário para formar a bursa e apresenta uma grande

quantidade de gordura; um pequeno orifício conecta o aspecto interior à cavidade abdominal. Em todas as espécies, o infundíbulo envolve a superfície ovariana, exceto na égua, em que envolve apenas a fossa ovulatória. A tuba uterina é o local onde ocorre a fecundação; após esse processo, o concepto migra para o interior do útero.

Em todas as espécies, o útero se divide em dois cornos e um corpo uterino. O útero da égua apresenta dobras longitudinais. Cálices endometriais estão presentes no endométrio entre o 37° e o 150° dia de gestação, e são os locais de produção da gonadotrofina coriônica equina, anteriormente gonadotrofina sérica da égua prenha (Fig. 18-1). Normalmente, eles se formam ao redor do corno gestante, na região da bifurcação. O desaparecimento é um evento imunomediado. A placenta na espécie equina é classificada como difusa e microcotiledonária. Nos ruminantes, cada corno uterino apresenta quatro fileiras de protuberâncias, que são as carúnculas. Em ovelhas, essas estruturas podem ser pigmentadas. A placenta de ruminantes é classificada como cotiledonária. A placenta de porcas é difusa e com pequenas vilosidades. Cadelas e gatas apresentam uma placenta zonária com um hematoma marginal.

Fig. 18-1 Cálices endometriais, útero, égua.

Os cálices endometriais são estruturas semelhantes a placas no endométrio que se formam quando os trofoblastos colonizam o endométrio durante a fase inicial da gestação. Eles estão presentes entre o 37° e o 150° dia de gestação e secretam gonadotrofina coriônica equina. A superfície coriônica oposta a cada cálice é denominada bolsa corialantoide e não apresenta vilosidades.

(Cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A & M University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

A cérvix é a estrutura que separa o útero e a genitália externa, constituindo uma eficiente barreira contra o ambiente externo. O muco cervical é viscoso, exceto durante o estro, quando se torna mais abundante e menos espesso. A cérvix de éguas, cadelas e gatas não apresenta dobras transversais como apresenta a cérvix de ruminantes e suínos. A cérvix da cadela e da gata se abre no aspecto dorsal da vagina cranial.

Tipos Celulares

Em termos gerais, grande parte do trato reprodutor apresenta uma barreira entre os ambientes externo e interno, tendo como base um epitélio e um sistema imune ativo na mucosa. As sobreposições deste arranjo são as modificações observadas durante o ciclo estral e a gestação.

Os tipos celulares encontrados no ovário incluem um epitélio (superfície epitelial, estruturas epiteliais subsuperficiais, na cadela, e a *rete ovarii*), o estroma, as células germinativas e as células foliculares. As células linfoides normalmente estão ausentes. O controle da função ovariana parte do hipotálamo e da hipófise por meio da liberação do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), assim como do hormônio foliculoestimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) (Fig. 12-3).

O útero consiste em um ambiente único separado do ambiente externo pela cérvix. Por apresentar a função de proteger e nutrir o feto, o endométrio apresenta algumas características próprias. O endométrio possui uma camada epitelial colunar e, às vezes, ciliada; Também existe o componente estromal do endométrio. Células inflamatórias e imunes estão presentes, particularmente durante o estro, momento em que o útero encontra-se aberto ao ambiente externo e às células espermáticas ou sêmen (a inseminação de éguas e porcas é intrauterina). A inflamação leve é uma parte “normal” do ciclo estral, especialmente em éguas após o acasalamento.

Os componentes “externos” do sistema reprodutor feminino – vulva, vagina e parte da cérvix – são cobertos por um epitélio escamoso estratificado, que varia de acordo com a fase do ciclo estral. Essas variações são observadas com mais clareza na cadela e na gata, nas quais a citologia vaginal é utilizada como referência para a determinação da fase do ciclo estral. Durante o anestro, o epitélio é predominantemente do tipo basal, com núcleos grandes e pouco citoplasma. Com a aproximação do estro (*i. e*., durante o proestro), o epitélio se torna mais maduro, de modo que no estro a maioria das células presentes são do tipo epitelial superficial, apresentando núcleo picnótico ou até não apresentando núcleo. Os folículos linfáticos abaixo do epitélio são normais na vagina distal.

A gestação traz grandes modificações para o sistema reprodutor. A manutenção da gestação e a troca de nutrientes entre a mãe e o feto e de outros produtos do feto para a mãe dependem da interação do trofoblasto com o endométrio. Durante a gestação, os trofoblastos estão diretamente opostos ao e em contato com o epitélio endometrial. Em bovinos, a manutenção da prenhez depende da inibição da produção de prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) no endométrio, assim a luteólise não ocorre. O trofoblasto deve evitar a rejeição materna, manter uma barreira e ainda fornecer um sistema de troca de nutrientes e metabólitos. Ainda há muito para se aprender sobre

este enigma chamado gestação.

Algumas das células que consideraríamos células "inflamatórias" comuns apresentam funções individuais e específicas, diferentes das usuais. Assim, macrófagos uterinos, células *natural killer* e mesmo, em alguns casos, os neutrófilos uterinos apresentam funções distintas. Por exemplo, os macrófagos são importantes para a manutenção do tamanho e da forma das carúnculas em bovinos, os linfócitos T $CD2^+$ e as células semelhantes às *natural killer* são importantes para a gestação inicial de suínos, e os neutrófilos estão envolvidos no relaxamento da cérvix durante o parto de ovelhas. Dessa maneira, as funções comuns das células inflamatórias podem ser modificadas ou utilizadas pelo sistema reprodutor com objetivos específicos, mas diferentes, que resultam na manutenção da gestação.

Glândulas mamárias

Desenvolvimento Mamário, Aleitamento e Involução

O ectoderma ventrolateral do embrião torna-se o sulco mamário e, em seguida, o complexo mamário. No desenvolvimento, brotos mamários impulsionam o mesênquima com seu número igualando o número de mamas: éguas, duas; vacas, quatro; ovelhas e coelhas, duas; porcas, 14; cadelas, 10, e gatas, oito. Brotos se formam de cada botão mamário, e o número iguala-se ao número de ductos papilares (e, portanto, de glândulas mamárias) por mama: éguas, dois; vacas, ovelhas e coelhas, um; porcas, dois; cadelas, oito a 14, e gatas, três a sete. Mamas se desenvolvem em embriões do sexo masculino, mas em espécies domesticadas, elas só regridem totalmente no garanhão.

Com a proximidade da puberdade, observam-se ramificações dos ductos, evento mediado pela prolactina, hormônio do crescimento e fator de crescimento semelhante à insulina, e muitos outros fatores. Existe uma íntima interação entre o mesênquima e o epitélio à medida que as ramificações dos ductos e alvéolos se desenvolvem. Com o início da lactação, o desenvolvimento mamário atinge seu auge. O leite flui dos alvéolos para o seio lactífero através dos ductos lactíferos (nos grandes animais) e, por meio da sucção, através do ducto ou dos ductos papilares.

A regressão que ocorre quando a lactação termina varia entre as espécies. Todas as espécies reduzem a área de epitélio secretor e aumentam a quantidade relativa de estroma da glândula. Quando a secreção cessa completamente, o fluido mamário é reabsorvido. A glândula mamária de bovinos não regride tanto como em outras espécies, completando sua involução dentro de aproximadamente duas semanas. Em ovelhas, a involução dura cerca de quatro semanas. Leucócitos, principalmente

macrófagos, se infiltram na glândula involuta.

Tipos Celulares

A glândula mamária encontra-se completamente isolada do ambiente externo por meio do esfíncter da papila mamária (teto) e ducto papilar, e pelo menos em ruminantes encontra-se revestida por uma camada de epitélio escamoso queratinizado. O seio e o ducto lactífero são cobertos por uma camada de epitélio colunar, e os alvéolos apresentam um epitélio secretor. A secreção dos componentes do leite ocorre nos alvéolos. As células epiteliais mamárias, em especial as células alveolares, apresentam receptores para imunoglobulinas G (IgG); elas estão presentes cerca de uma semana antes do parto, mas esses receptores desaparecem durante a lactação. As células epiteliais também permitem a transferência da IgA, localmente produzida nos plasmócitos subepiteliais, para dentro do lúmen alveolar.

As células linfáticas de uma glândula mamária normal são provenientes da corrente sanguínea, e há também linfócitos que retornam do intestino (ligação enteromamária) como parte do sistema imune da mucosa. Linfócitos do sistema imune celular também estão presentes, mas em número reduzido.

Função

Sistema reprodutor da fêmea

De modo geral, a função do sistema reprodutor da fêmea é fornecer um local para a concepção, desenvolvimento e eventual liberação de uma cria viável. Apenas uma cria é suficiente em vacas leiteiras, mas um maior número possível de crias é necessário em outros animais de produção. Cada região anatômica apresenta uma função particular.

A função do ovário é desenvolver e liberar o óvulo ou oócito e sintetizar hormônios, como o estrogênio e a progesterona, que influenciam o comportamento animal e afetam outros órgãos e tecidos para manter a gestação.

A tuba uterina atua como um sistema de transporte e de depósito de espermatozoides. Ela também coleta e transporta o oócito ou óvulo e fornece um local para que ocorra a fertilização. O concepto formado é nutrido, e, eventualmente, transportado para o útero para seu subsequente desenvolvimento.

O útero fornece um ambiente estéril e inerte para o desenvolvimento do concepto. A troca de nutrientes, fatores tróficos, componentes imunológicos como as imunoglobulinas, e metabólitos é a principal função. Essa função é alcançada por

meio da placenta, que aumenta a superfície da interface entre o tecido materno e o fetal. No momento apropriado, os músculos uterinos contribuem para o parto do indivíduo em desenvolvimento.

A cérvix apresenta uma função de barreira, mantendo os produtos de concepção no interior do útero até o momento certo. Ela também evita a entrada de organismos e substâncias da porção cranial da vagina. A sua dilatação é um importante acontecimento durante o parto.

A vagina e vulva fornecem uma passagem para que o sêmen seja depositado dentro de um local interno, que protege os espermatozoides a partir de dessecação e excesso de contaminação com organismos e materiais que excessivamente irritariam ou infectariam o útero e tuba uterina. A vagina também reduz a contaminação da cérvix, especialmente durante a gravidez. Ela também funciona como uma porta para o feto no momento do parto.

Glândulas mamárias

As glândulas mamárias possuem a função básica de fornecer imunidade e nutrientes para o neonato. O leite é a fonte de muitas defesas, incluindo substâncias e moléculas antimicrobianas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras. No período neonatal imediato de todas as espécies, a transferência passiva de imunoglobulinas via colostro é um importante meio de fornecer imunidade imediata à cria. Durante as primeiras 24 horas, a maioria das espécies domésticas depende inteiramente do colostro como a única fonte de imunoglobulina sérica. Cadelas e gatas são exceções, pois há alguma transferência transplacentária. Componentes do sistema imune celular, como os linfócitos e citocinas, também são transferidos pelo leite. Após o período pós-natal imediato, as substâncias no leite ingerido (incluindo as imunoglobulinas) fornecem proteção local contra patógenos intestinais e respiratórios.

A glândula mamária da vaca leiteira de hoje produz muito mais leite do que o necessário para essas funções, e as vacas leiteiras de alta produção são animais especiais, desenvolvidos para fornecer um produto de alta qualidade com uma longa vida de prateleira e com modificações em seus componentes para satisfazer os consumidores. Nisto está incluída a alta produção com baixa contagem de células somáticas.

Respostas às lesões

Sistema reprodutor da fêmea

Pouco se sabe sobre a resposta dos ovários a infecções ou agressões. A observação de inflamações neutrofílicas, como nas infecções virais e linfocíticas, indica que os ovários são capazes de desenvolver respostas inflamatórias e imunes como ocorre em qualquer outro órgão do corpo. A hiperplasia da superfície epitelial é uma resposta comum, assim como no mesotélio em outros locais.

A tuba uterina é uma estrutura estreita cuja função é rapidamente comprometida em casos de edema, inflamação e cicatrização. A exocitose de neutrófilos dos vasos sanguíneos via interstício pode ocorrer rapidamente. Quando em número suficiente, forma-se pus. Respostas imunes locais podem se desenvolver e resultar no acúmulo de linfócitos, plasmócitos e, em algumas situações, folículos linfoides. A formação de tecido de granulação em condições inflamatórias severas leva à cicatrização, e a subsequente obstrução da tuba é seguida por um acúmulo de fluido (hidrossalpinge) ou pus (piossalpinge).

Existem muitos estudos da resposta do útero à infecção. A inflamação pode variar de moderada, no caso da endometrite póscobertura, até severa, nos casos de metrite bacteriana e piometra. Na inflamação mediana aguda do endométrio (endometrite) — com exceção de cadelas e gatas —, os neutrófilos e macrófagos migram pelo epitélio até o lúmen, e o estrato compacto encontra-se edematoso. Essas características tornam-se mais evidentes com o aumento da severidade da inflamação. Os neutrófilos e debris necróticos se acumulam no útero, formando a piometra. Linfócitos e plasmócitos se acumulam no estroma do endométrio. Com a cronicidade e em casos severos, o epitélio se torna escamoso, sendo observada a metaplasia escamosa. A necrose e a erosão do epitélio irão induzir a formação do tecido de granulação, e vários graus de fibrose são comuns em infecções severas ou doenças inflamatórias.

O endométrio de cães, e também de felinos, responde com a hiperplasia endometrial cística. Qualquer dano ou agressão, seja por um material inerte estranho ou um agente infeccioso patogênico, estimulará essa resposta, que ocorre no diestro. O epitélio luminal se torna papilar e pode se assemelhar a um local placentário.

Em função do epitélio escamoso estratificado da vulva e vagina, a inflamação e infecção dos componentes externos do trato reprodutor feminino resultam em hiperplasia e queratinização. Ocorre a exocitose de células inflamatórias, predominantemente com neutrófilos. Esse deslocamento é feito com certa dificuldade devido às junções intercelulares entre as células epiteliais. A resposta inflamatória é tipicamente linfocítica e plasmocítica, e essas células formam uma espessa camada abaixo do epitélio. Geralmente se formam folículos linfoides que dão à região da

vagina acometida uma aparência macroscópica granular.

As reações placentárias são estereotipadas e, na grande maioria, são respostas maternas, e, em menor extensão, do sistema imune fetal. Existe uma variabilidade em função da espécie que pode estar relacionada ao tipo de placenta e à dinâmica da infecção. A resposta do feto e da placenta tende a ser rudimentar. O trofoblasto é fagocítico, eliminando debris, sangue e agentes infecciosos. Reações da exsudação de fluidos, granulação e fibrose do tecido conjuntivo ocorrem como em qualquer outro tecido. As reações de macrófagos e neutrófilos fetais são menos evidentes do que as observadas onde os leucócitos maternos estão prontamente acessíveis. Placentite ocorre quando há tempo suficiente para uma resposta; perda fetal pode ser rápida, com sofrimento fetal, e pode haver insuficiência de tempo para montar uma resposta efetiva. As lesões crônicas são mais evidentes, e são observadas especialmente em ruminantes. Uma placenta cotiledonária significa que a ligação entre a placenta e o endométrio está restrita a uma área relativamente pequena quando se considera a área total da placenta, mas a extensa papilação dos componentes do placentônio produz uma superfície muito grande. A área intercotiledonária consiste em um possível espaço em que uma grande quantidade de exsudato pode se acumular. Inflamação crônica em ruminantes é comum e identificada pela fibrose da placenta. Provavelmente, os neutrófilos são de origem materna. Folículos linfoides e plasmócitos são componentes menos comuns dessa reação, mas linfócitos acumulam-se abaixo da camada de trofoblasto e ao redor dos vasos sanguíneos. Na placenta equina, a placentite acomete uma pequena área, normalmente em volta da estrela cervical. Não existe um espaço em função de a placenta ser do tipo microcotiledonária difusa; assim, exsudato e supuração são menos proeminentes, e a placentite crônica é considerada rara. A reação inflamatória em porcas, cadelas e gatas é mediana, e a placentite crônica é rara.

Glândulas mamárias

Normalmente, a glândula mamária é estéril, mas capaz de responder rapidamente a uma infecção ou a outros agentes irritantes. Contudo, as respostas são relativamente estereotipadas. O epitélio colunar pode se tornar hiperplásico, mas as células não são capazes de resistir aos danos da mesma maneira que um epitélio escamoso estratificado; assim, a metaplasia escamosa é um achado frequente quando agentes irritantes, como infecções e preparados intramamários, são introduzidos. A necrose do epitélio é comum nos casos de doenças infecciosas, e a granulação e cicatrização do epitélio dos ductos e seios são frequentes.

Embora o sistema imune da glândula mamária normal se encontre em um estágio

quiescente, qualquer dano resulta em um rápido recrutamento de diversos elementos. Neutrófilos e macrófagos são rapidamente recrutados. Durante condições infecciosas, tipicamente observa-se imunidade humoral e celular. O acúmulo de um grande número de plasmócitos, recrutados em função do desenvolvimento do sistema imune local, é um componente invariável na resposta imune à infecção. Edema e subsequente fibrose são partes da reação a uma agressão. O fluxo de leite é geralmente interrompido por causa de lesões e exsudato; assim, o processo normal de involução que resulta na reabsorção da secreção (absorção epitelial e por macrófagos) também atua.

Portas de entrada

Sistema reprodutor da fêmea

É extremamente importante que os organismos infecciosos sejam eliminados do útero; caso contrário, a fertilidade ou a gestação podem ser comprometidas. Portais de entrada estão listados no Quadro 18-1. Os organismos causadores de inflamação uterina podem entrar pela vulva (infecção ascendente) ou podem chegar pela corrente sanguínea (infecção hematógena). A reinfecção da genitália externa através dos nervos é uma característica particular da infecção por alguns herpesvírus.

Quadro 18-1 Portas de Entrada para o Sistema Reprodutor da Fêmea, em Especial o Útero

Infecção ascendente pela cérvix

- Na inseminação
- Contaminação vaginal excessiva
- Pós-parto e com retenção das membranas fetais

Hematógena

- Localização na interface maternoplacentária

Descendente do ovário através da tuba uterina

Transneural com recrudescimento da infecção por herpesvírus

As infecções ascendentes ocorrem durante o estro, a cópula e o parto. Na fase de estro, a cérvix encontra-se aberta para a entrada dos espermatozoides. A contaminação da vagina cranial é determinante para que ocorra ou não a infecção uterina. Alterações na estrutura e conformação da vulva e vagina também são

determinantes para a infecção. Este assunto será discutido com mais detalhe a seguir. Uma subcategoria da infecção ascendente é a infecção do sêmen por agentes infecciosos. São diversos agentes, incluindo bactérias, vírus, protozoários e *Ureaplasma* e *Mycoplasma* spp., que podem ser adquiridos desse modo. Estes são abordados mais detalhadamente na discussão sobre os distúrbios do útero na seção distúrbios do Sistema Reprodutor da Fêmea. A infecção ascendente é a principal porta pela qual a placenta equina se infecta por bactérias e fungos. A cérvix da égua é "frouxa", atinge um grande diâmetro e pode ser prontamente aberta por pressão digital. É virtualmente impossível atravessar a cérvix de outras espécies com uma sonda sem causar um trauma severo. A infecção do útero e/ou da placenta por via ascendente com *Streptococcus zooepidemicus* é comum na égua, mas a maioria das infecções ascendentes em outras espécies envolve uma mistura de bactérias. Esse é particularmente o caso da infecção pós-parto.

As infecções hematógenas são menos comuns e estão usualmente envolvidas em infecções específicas, como na brucelose, salmonelose e infecções por pestivírus e herpesvírus, e normalmente acontecem durante a gestação. Diversas infecções fúngicas da placenta ocorrem por via hematógena.

Em determinadas circunstâncias, aparentemente a infecção tem origem nos ovários e desce pela tuba uterina. Algumas infecções por vírus, clamídias e *Ureaplasma* podem ser descendentes.

A infecção transaxonal do trato reprodutor distal ocorre por determinados herpesvírus, em que eventos estressantes, como o parto, causam uma reincidência. Os recém-nascidos podem ser expostos e infectados por esta via, mas a doença clínica na mãe é incomum.

Glândulas mamárias

Portas de entrada estão listadas no Quadro 18-2. A maioria dos agentes infecciosos e material estranho (preparado intramamário) entra na glândula de maneira ascendente, via ducto papilar. Pequenos (bactérias) e grandes (sanguessugas) patógenos podem penetrar na glândula por esta via. Existem algumas situações nas quais os organismos voltam para a glândula mamária a partir de infecções sistêmicas, mas o número é pequeno. Vírus como o retrovírus da artrite e encefalite caprina, *maedi-visna* ovina e *Mycoplasma* spp. são bons exemplos. Lesões penetrantes são raras.

Quadro 18-2 Portas de Entrada para as Glândulas Mamárias

Ascendente por via ductular

- Bactérias, fungos, parasitas
- Lesões nas tetas
- Agentes terapêuticos

Infecção sistêmica e localização

- Fungos, vírus, micoplasmas e micobactérias sistêmicos

Penetração direta

- Lesão perfurante

Mecanismos de defesa

Sistema reprodutor da fêmea

Fatores inatos, não imunes, ou físicos são muito importantes na defesa do sistema reprodutor. Um sistema imune adaptativo ocorre após estes falharem. Em inúmeras circunstâncias — a falha dos fatores físicos que resultam na infecção do trato —, é tarde para o feto, ocorrendo infertilidade e falhas na gestação. Os mecanismos de defesa estão listados no Quadro 18-3.

Quadro 18-3 Defesas do Sistema Reprodutor da Fêmea

Defesas inatas

- Epitélio vaginal
- Barreira cervical
- Conformação
- Tônus e contração miometriais
- Drenagem de secreções
- Neutrófilos
- Macrófagos
- Sistema complemento
- Citocinas
- Moléculas de reconhecimento microbiano

Defesas adaptativas

- Imunidade humoral, incluindo sistema imune comum às mucosas
- Imunidade celular

Imunidade Inata

O trato reprodutor depende muito de seu sistema de defesa, pois deve fornecer um ambiente estéril para o feto, mas permitir a entrada de material antigênico e infeccioso (sêmen). Isso é realizado por meio de um epitélio especializado no ambiente "contaminado" da vulva e vagina, e apresenta uma estrutura especializada, a cérvix, que impede a entrada da maioria dos agentes nas regiões superiores "estéreis". O epitélio vaginal apresenta junções intracelulares que impedem a migração transepitelial de agentes e moléculas, e provavelmente apresenta moléculas que detectam padrões moleculares associados aos patógenos. Estes receptores de reconhecimento padrão, incluindo os receptores tipo Toll e defensinas, excluem ou dirigem ações contra muitos patógenos.

A anatomia e a integridade da cérvix são muito importantes para a eliminação de agentes infecciosos do útero. A contaminação da vagina cranial é um fator adicional, e dessa maneira a conformação da genitália externa consiste em um fator físico que tem recebido bastante atenção em relação às infecções uterinas. Em éguas multíparas mais velhas, a vulva é frequentemente mais alta do que o assoalho do canal pélvico e tende a se tornar horizontal; ar e contaminantes, incluindo fezes, são aspirados ou entram na vagina ou até mesmo no útero. A urina pode se acumular no interior do canal vaginal de éguas com defeitos funcionais no vestíbulo ou músculos vulvares. Quando a contaminação e a concentração de urina ocorrem, o vestíbulo e a vagina tornam-se inflamados. Posteriormente, o colo do útero e o útero também se tornam afetados, pelo contato direto com organismos ambientais ou pela disseminação local da inflamação.

Contrações musculares uterinas e a drenagem por gravidade das secreções (muco, lóquio) do útero e da vagina são fatores físicos capazes de eliminar organismos infecciosos. Anomalias e malformações congênitas, como a persistência do hímen, podem reduzir este fluxo de saída, aumentando o acúmulo na vagina e no útero. O ambiente vaginal alterado de cadelas castradas e obesas pode predispor a vagina e a vulva à infecção.

As alterações causadas pela infecção ou irritação determinada pelo sêmen incluem a hiperemia e o edema da parede e do lúmen uterino. Isso apresenta o efeito teórico de diluir as substâncias infecciosas ou irritantes. O recrutamento de neutrófilos do sangue ocorre em resposta a substâncias quimiotáticas liberadas pelas bactérias, complemento e mediadores inflamatórios provenientes do endométrio e leucócitos. Os neutrófilos se infiltram pelo endométrio até chegarem ao lúmen uterino e contribuírem com quantidades adicionais de mediadores inflamatórios, fornecendo um maior estímulo quimiotático. A ativação do complemento,

diretamente por bactérias pela via alternativa ou por anticorpos específicos pela via clássica, pode eliminar bactérias por lise, promovendo ataques às suas membranas, ou por fagocitose aumentada pela opsonização.

Imunidade Adaptiva

O trato reprodutor é um ambiente único, pois precisa responder adequadamente aos patógenos, e ainda tolerar alogênicos como os espermatozoides e o feto. As respostas imunes adaptativas, sejam elas humorais ou celulares, devem ser cuidadosamente controladas. Esse controle é alcançado por meio da diferenciação na expressão de citocinas das células epiteliais e seus efeitos sobre os linfócitos T reguladores, que tomam "decisões" a respeito do tipo e da extensão da resposta. Existe a probabilidade da existência de variação na resposta, dependendo do local. A resposta nos compartimentos "estéreis" do útero e da tuba uterina será diferente daquela na região "não estéril" da vagina e ectocérvix.

Embora o trato reprodutor superior seja parte do sistema imune comum da mucosa, ele difere dos tecidos intestinal e brônquico, pois não apresenta tecido linfático associado à mucosa (MALT) análogo às placas de Peyer. Essa diferença ocorre devido à falta de estimulação antigênica contínua. Contudo, folículos linfáticos estão presentes na vulva e vagina distal. O útero também apresenta uma influência adicional de hormônios para modificar as respostas.

Os linfócitos T são importantes para determinar se a resposta apropriada será predominantemente humoral ou celular. Os linfócitos T $CD8^+$ são os linfócitos mais comuns do epitélio luminal do endométrio e estroma (especialmente o estrato compacto), embora haja variação dependendo do local do útero. Por exemplo, os linfócitos $CD4^+$ são mais comuns nos cornos uterinos de éguas, enquanto os linfócitos $CD8^+$ são mais numerosos no corpo do útero.

Pouco se conhece a respeito dos linfócitos T e do sistema imune celular do trato reprodutor; muito se sabe sobre o sistema imune humoral. Acredita-se que os anticorpos produzidos localmente sejam mais importantes nas doenças adquiridas por via ascendente, por exemplo, *Tritrichomonas foetus* em bovinos, enquanto a imunidade sistêmica é mais importante nas infecções adquiridas por via sistêmica ou hematógena, como na infecção por *Brucella* sp. O isotipo de imunoglobulina (IgA ou IgG) e o subisotipo (IgG_1 ou IgG_2) encontrados em uma infecção são únicos para cada infecção. A generalização de que a IgA é o principal anticorpo das mucosas não é sempre verdadeira. A resposta a agentes infecciosos específicos não é uniforme, e existem diferentes respostas entre as espécies. A proteção contra *Tritrichomonas foetus* em bovinos, por exemplo, é predominantemente realizada por IgG_1. A transferência

local de imunoglobulinas ocorre em todo o trato reprodutor.

O extravasamento de soro para dentro do lúmen uterino de um endométrio inflamado também contribui para o conteúdo de anticorpos do fluido uterino. A opsonização de bactérias por anticorpos, especialmente por IgG, promove uma fagocitose mais eficiente pelos neutrófilos e macrófagos; assim, eles estimulam a resposta celular inata pelos fagócitos.

A influência do ciclo estral sobre os anticorpos no útero é controversa; contudo, dados sugerem que as concentrações luminais de imunoglobulinas e de células contendo imunoglobulinas no endométrio não sejam influenciadas pela fase do ciclo estral.

A IgA localmente produzida interfere na aderência bacteriana à superfície mucosa e pode ativar o sistema complemento pela via alternativa. Ela não é bactericida nem atua como uma opsonina ou um ativador de macrófago. A localização no trato reprodutor, onde a concentração de IgA é máxima, varia entre as espécies, mas esses locais correspondem ao local de deposição do sêmen (útero em éguas, vagina nas vacas).

Influências Hormonais sobre a Imunidade Inata e Adaptativa

As infecções uterinas são debeladas mais facilmente no estro do que em qualquer outra fase do ciclo estral. Esta melhor resposta na fase de estro é provavelmente um resultado, pelo menos em parte, da melhor drenagem através da cérvix que se encontra aberta. Tanto o estrogênio quanto a progesterona afetam a função de neutrófilos e linfócitos; entretanto, existem variações nos resultados obtidos em estudos sobre os efeitos dos hormônios. Em algumas espécies, como o camundongo, o estrogênio induz um influxo de neutrófilos e macrófagos (no estro). O estrogênio também pode estar envolvido no aumento da regulação de subgrupos de linfócitos T. Existe variação no número de linfócitos no trato reprodutor durante o ciclo estral. Mesmo assim, há evidências de que ocorra aumento no número de linfócitos T $CD4^+$ com a elevação nos níveis de estrogênio. A progesterona, predominante durante a fase luteal e gestação, possui efeito antagônico sobre a atividade “pró-inflamatória” do estrogênio. Estudos em bovinos e ovinos indicam um aumento da regulação da resposta dos linfócitos T e B durante a fase folicular do ciclo estral, quando predomina o estrogênio. A expressão de complexo de histocompatibilidade principal II (MHCII) está aumentada durante o estro, estando diretamente relacionada à concentração de estrogênio. A influência do ciclo estral sobre os anticorpos no útero é controversa; contudo, dados sugerem que as concentrações luminais de imunoglobulinas e de células contendo imunoglobulinas no endométrio não sejam influenciadas pela fase do ciclo estral. De modo geral, o útero está mais suscetível a

infecções durante a fase progesterônica ou luteal do ciclo estral e durante a gestação. O útero não gravídico é extremamente resistente à infecção. Os mecanismos envolvidos no efeito dos hormônios sexuais sobre os neutrófilos são desconhecidos, e os receptores para hormônios sexuais ainda não foram demonstrados.

As prostaglandinas são normalmente produzidas pelo endométrio. Na maioria das espécies (com exceção de cães, gatos e primatas), as prostaglandinas são responsáveis pela lise do corpo lúteo. Na inflamação aguda, a produção de prostaglandina pelo endométrio está elevada, ocorrendo a lise do corpo lúteo. Quando há perda da superfície epitelial e de mucosa, a produção de prostaglandina está diminuída, e o corpo lúteo persiste, resultando na manutenção de um ambiente uterino progestacional suscetível.

Glândulas mamárias

No organismo, de uma maneira geral, a glândula mamária apresenta uma gama de mecanismos para prevenir e controlar as doenças infecciosas. A defesa se baseia no isolamento. A estrutura e a função do ducto papilar do teto e a queratina que se acumula no local formam um tampão, evitando a penetração de potenciais patógenos nas glândulas. As secreções glandulares apresentam substâncias antimicrobianas, anti-inflamatórias e moduladoras imunológicas. No interior da glândula também estão presentes defesas celulares e humorais. Mecanismos de defesa inatos estão listados no Quadro 18-4.

Quadro 18-4 Defesas Inatas ou não Específicas das Glândulas Mamárias

Fatores físicos

- Esfíncter e queratina do orifício do teto
- Ação de lavagem do leite

Fatores solúveis

- Lactoferrina
- Lisozima
- Sistema complemento
- Citocinas

Fatores celulares

- Macrófagos
- Neutrófilos

• Células *natural killer* (NK)

Imunidade Inata

Os fatores físicos são muito importantes para a resistência às infecções. O orifício da teta, com seu esfíncter, e o ducto papilar oferecem resistência mecânica à entrada de organismos. A queratina e a cera do aspecto interno do ducto papilar podem ser protetoras por apresentarem ácidos graxos bactericidas, adsorvendo bactérias e descamando quando cobertas por bactérias, e também por dessecação. O atraso na formação do tampão de queratina no período seco ou rupturas na extremidade do teto aumentam os riscos de infecções intramamárias. A ordenha regular da glândula mamária provavelmente é um mecanismo de defesa natural devido à lavagem dos micro-organismos e dos produtos inflamatórios da glândula.

Fatores solúveis são numerosos e contribuem para a resistência à infecção. A lactoferrina, a principal proteína ligadora de ferro da saliva e do leite, é um fator natural protetor não específico do leite. As células epiteliais da glândula mamária produzem a maior quantidade de lactoferrina do leite. A concentração de lactoferrina encontra-se elevada na mastite aguda e na glândula em involução. A ligação do ferro inviabiliza a utilização deste nutriente essencial pelas bactérias patogênicas, apresentando assim um efeito bacteriostático. O sistema lactoperoxidase-tiocianato-H_2O_2 temporariamente inibe estreptococos, coliformes e *Staphylococcus aureus*. A lactoperoxidase é sintetizada pelo epitélio da glândula mamária, o tiocianato é derivado de determinadas forrageiras e o H_2O_2 é produzido por constituintes enzimáticos do leite, pelos estreptococos ou a partir de fontes exógenas. O hipotiocianeto produzido pelo sistema de lactoperoxidase danifica a membrana interna bacteriana, matando as bactérias. A lisozima, sintetizada localmente ou a partir do sangue, destrói bactérias por lise da parede celular peptidoglicana. A ativação do complemento na mastite pela via alternativa em resposta à presença de endotoxinas bacterianas pode ser importante para a atividade bactericida, opsonização e na promoção da inflamação. O leite normal é anti-inflamatório. As citocinas apresentam um amplo espectro de imunomodulação. As moléculas desse grupo incluem as interleucinas (especialmente a IL-2), fatores estimulantes de colônias (CSF), interferons (IFN) e fator de necrose tumoral (TNF).

As células que não fazem parte do sistema imune adaptativo ou adquirido incluem macrófagos, neutrófilos e as células *natural killer*. Os macrófagos são normalmente os leucócitos mais numerosos nas secreções mamárias. Eles fagocitam as bactérias e atuam como células apresentadoras de antígenos. Os macrófagos podem ser encontrados livres nos alvéolos e no interstício, assim como na lâmina

própria do seio lactífero e nos ductos lactíferos interlobular e intralobular. Em uma vaca lactante, para a defesa das glândulas mamárias contra bactérias invasoras são necessários pelo menos 500.000 fagócitos por mililitro de leite. Nas glândulas mamárias de um bovino sem infecção, 50.000 a 200.000 neutrófilos e macrófagos são encontrados por mililitro de leite, com predominância de macrófagos. Na lactação, os linfócitos representam cerca de 10% dos leucócitos. Os neutrófilos estão presentes em pequeno número, a menos que haja uma infecção bacteriana ou lesão, quando seu influxo pode ser intenso. Os neutrófilos desempenham um importante papel na ação bactericida por meio de fagocitose e liberação de substâncias antibacterianas. Suas funções são inibidas durante o período periparto. O recrutamento pode ser rápido, assim os neutrófilos são as células dominantes duas horas após a infecção. A contagem celular no leite pode chegar a 700.000 por mililitro no quarto mamário com infecção subclínica, e milhões de neutrófilos por mililitro são comuns nas infecções clínicas.

Embora os neutrófilos recrutados da corrente sanguínea sejam importantes no combate à infecção das glândulas mamárias, eles não eliminam as bactérias de uma maneira tão eficiente como no sangue. O leite parece ser um meio pouco propício para o funcionamento dos neutrófilos. Algumas possíveis razões incluem a ausência da glicose no leite para o metabolismo glicolítico dos neutrófilos, menor quantidade de glicogênio nos neutrófilos do leite, deficiência nas opsoninas e complemento do leite, a cobertura dos neutrófilos por caseínas, a perda da pseudopodia dos neutrófilos causada pela fagocitose de glóbulos de gordura e uma diminuição das enzimas hidrolíticas no interior dos neutrófilos após a fagocitose de caseínas e gordura.

Nas mastites estafilocócicas experimentais, o número de células inflamatórias (na maioria neutrófilos) no leite sobe e desce a cada intervalo de diversos dias; este ciclo é inverso ao número de bacterias viáveis. Quando a contagem celular atinge seu pico, a atividade bacteriana por célula é mais eficiente, 10.000 vezes maior, e a atividade fagocítica é máxima. A frequência e a periodicidade desse ciclo, assim como a amplitude da contagem celular e bacteriana, são independentes para cada quarto mamário infectado. A provável fonte de reinfecção das glândulas mamárias são neutrófilos incapazes de eliminar as bactérias fagocitadas na fase de contagem celular baixa. À medida que essas células sofrem necrose e lise, as bactérias intracelulares previamente viáveis e protegidas são liberadas para se multiplicarem, e o ciclo inverso de números de neutrófilos e bactérias continua.

Na primeira semana pós-parto, quando provavelmente existe maior necessidade de neutrófilos para combater as infecções das glândulas mamárias, os neutrófilos sanguíneos dos bovinos apresentam algumas limitações antes de migrarem para o

interior das glândulas. Eles apresentam um bloqueio da quimiocinese e diminuição na produção de ânion superóxido, da citotoxidade celular dependente de anticorpos e da fagocitose de bactérias. As prováveis causas consistem na combinação dos efeitos do estresse, da demanda de energia e proteína no início da lactação e das alterações hormonais desta fase do ciclo reprodutivo. No período do parto, há um aumento na concentração de glicocorticoides. Isso significa uma função menos efetiva dos leucócitos devido a uma menor expressão da L-selectina e CD18 nos neutrófilos causada pelo glicocorticoide. Esta alteração reduz a adesão entre o neutrófilo sanguíneo e o endotélio vascular e a migração transendotelial dos neutrófilos. Os neutrófilos causam danos secundários quando os produtos de seus grânulos, como ânions superóxidos e enzimas, são liberados durante o processo de fagocitose ou de destruição do neutrófilo.

As células *natural killer* utilizam a perforina para eliminar bactérias em uma via independente do complexo de histocompatibilidade principal (MHC), sendo assim parte das defesas não específicas da glândula.

Imunidade Adaptiva

Além da transferência de imunoglobulinas para o colostro e durante a lactação, o sistema imune humoral atua na glândula mamária de diversas maneiras. A concentração de anticorpos no leite de bovinos é pequena, cerca de 1 mg/mL, incluindo IgA, IgM, IgG_1 e IgG_2. IgA e IgM são localmente sintetizadas no estroma dos ácinos da glândula mamária, e podem ser parte da ligação enteromamária do sistema imune de mucosas, em que os linfócitos dos tecidos linfáticos associados ao intestino (GALT) retornam para a glândula. A maioria da IgG é derivada do soro; IgG_1 é seletivamente transferida para a secreção da glândula mamária e é a principal classe de imunoglobulina do leite proveniente de uma glândula mamária saudável. A IgG_2 é tanto derivada do soro quanto sintetizada pelos plasmócitos locais, especialmente durante a inflamação.

Partículas antigênicas, como as bactérias, estimulam uma resposta humoral nas glândulas mamárias de vacas, enquanto os antígenos solúveis não realizam essa estimulação. No colostro e leite provenientes de glândulas inflamadas, a concentração de anticorpos se aproxima de 50 mg/mL. No início do processo inflamatório, a IgG_1 e IgG_2 opsonizam as bactérias, favorecendo o processo de fagocitose realizado pelos macrófagos, mas, posteriormente, a importância da IgG_2 como um opsonina aumenta à medida que os neutrófilos se infiltram na glândula. Os neutrófilos são capazes de transportar a IgG_2 para as glândulas mamárias à medida que se deslocam para o local da inflamação. A IgM também funciona como um

opsonina. A IgA não apresenta a função de opsonina, mas é capaz de evitar a aderência bacteriana ao epitélio, inibir a multiplicação bacteriana, neutralizar as toxinas inibidoras de leucócito e aglutinar as bactérias. Durante o período periparto, as concentrações de imunoglobulinas estão reduzidas, o que pode contribuir para a elevação da suscetibilidade da glândula à infecção.

A imunidade celular da glândula mamária é estimulada pelas doenças infecciosas. Interleucinas dos macrófagos mamários estimulam o sistema imunológico, ativando linfócitos T e B. Apenas poucos linfócitos B estão presentes nas glândulas mamárias normais e leite. Os linfócitos T na glândula mamária normal e no leite de vacas e porcas são em sua grande maioria linfócitos T $CD8^+$ α/β. A razão $CD4^+/CD8^+$ é <1, o inverso da razão encontrada no sangue. As glândulas mamárias apresentam um tráfego seletivo de linfócitos, favorecendo linfócitos $CD8^+$, que apresentam função citotóxica ou supressora. Os linfócitos T, que ativam linfócitos B, linfócitos T e macrófagos estão sub-representados no tecido mamário e no leite normais. Os linfócitos $CD8^+$ são encontrados no ducto lactífero e epitélio alveolar, nos quais um menor número de linfócitos $CD4^+$ e linfócitos B encontram-se em grupos no tecido conjuntivo. No início da lactação, os linfócitos $CD8^+$ do leite funcionam mais como linfócitos supressores do que como linfócitos citotóxicos, mas essa situação é inversa no meio e no final da lactação. Os linfócitos T supressores controlam, modulam ou suprimem a resposta imune, os linfócitos T citotóxicos atuam como limpadores, removendo as células mamárias danificadas. Os linfócitos T $CD4^+$ (T auxiliar [T_H]) são predominantes na glândula mamária de cabras e nos quadros de mastite. Em resposta à infecção bacteriana, ocorre um influxo de linfócitos T $CD4^+$ para o leite, e esses linfócitos T eventualmente superam o número de linfócitos $CD8^+$. Durante o período periparto, linfócitos T_H2 (resposta mediada por células) secretando IL-4 e IL-10 predominam sobre os linfócitos T_H1 (resposta mediada humoral) secretando IL-2 e INF-γ. Linfócitos T podem ser citotóxicos, e preferencialmente migram para superfícies epiteliais e podem destruir as células epiteliais alteradas. Os linfócitos T γ/δ estão presentes em maior número nas secreções e parênquima mamários quando comparados com o sangue. A porcentagem de linfócitos T γ/δ dos linfócitos do parênquima mamário diminui durante o período pósparto, uma fase em que a suscetibilidade das glândulas mamárias a doenças é maior, o que sugere que os linfócitos T γ/δ podem ser importantes na defesa contra infecções.

Distúrbios em animais domésticos (cavalos, ruminantes [gado, ovinos e caprinos], suínos, cães e gatos)

Sistema reprodutor da fêmea

Distúrbios do Desenvolvimento Sexual

O conhecimento sobre o desenvolvimento do trato reprodutor dos animais domésticos vem de estudos realizados na espécie humana e em uma variedade de animais, incluindo roedores de laboratório e suínos. O sequenciamento dos genomas de animais agora torna a identificação de genes e processos responsáveis pelo desenvolvimento sexual mais fácil. Anomalias do desenvolvimento e neoplasia são mais bem compreendidos, também. Existe uma razão pragmática para examinar a embriologia: é mais fácil de aprender os mecanismos de como anomalias ocorrem e determinar a sua significância em vez de memorizar cada transtorno possível.

Desenvolvimento Sexual Normal

Desenvolvimento sexual ocorre em três processos sequenciais: (1) o sexo cromossômico é estabelecido no momento da concepção, (2) o sexo gonadal ocorre no início do desenvolvimento fetal e (3) o sexo fenotípico logo a seguir. Células germinativas migram do saco vitelino até a crista genital, e sem células germinativas os ovários não se desenvolvem, e disgenesia é o resultado. A gônada indiferenciada consiste em células germinativas, mesenquimais, do epitélio celomático e células epiteliais mesonéfricas. Esta forma os tipos de células importantes na gônada desenvolvida: células germinativas; as células produtoras de esteroides, de apoio e mesênquima não especializado; e epitélio. Antes da diferenciação em masculino e feminino, o embrião tem um duplo conjunto de ductos: os ductos e tubos mesonéfricos (wolffianos) e o ducto paramesonéfrico (mülleriano) (Fig. 18-2). Em indivíduos com sexo cromossômico de XX (feminino), sem a região determinante do sexo no cromossomo Y (*SRY* negativo), há ativação de genes e produtos de genes de modo que um ovário normal se desenvolve. Desenvolvimento de um testículo é inibido. A genitália tubular da fêmea se desenvolve a partir dos ductos paramesonéfricos, e os ductos mesonéfricos desaparecem. Os ductos paramesonéfricos são pareados e ligados ao seio urogenital. Eles se fundem para formar a vagina cranial e o corpo uterino. O seio urogenital origina a vulva e a porção posterior da vagina. O tubérculo genital externo forma o clitóris. Todas as fases de desenvolvimento da genitália estão sob controle de genes e seus produtos; o sistema reprodutor da fêmea não é um sistema “padrão”.

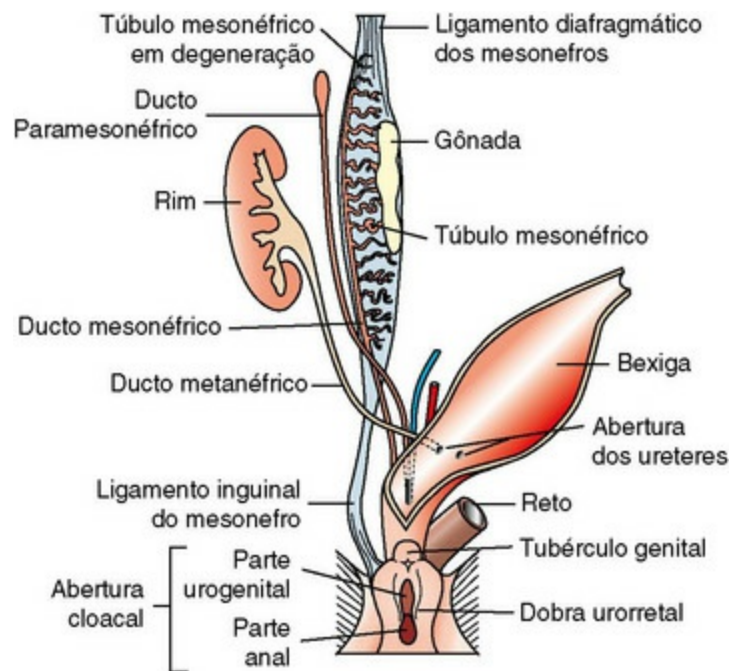



Fig. 18-2 Diagrama esquemático dos componentes normais do sistema reprodutor da fêmea e das estruturas embrionárias, especialmente o ducto paramesonéfrico (mülleriano) e o seio e o tubérculo urogenitais de onde são originados.

Os ductos paramesonéfricos pareados se fundem para dar origem ao corpo do útero, à cérvix e à vagina cranial. Os túbulos mesonéfricos permanecem como a microscópica *rete ovarii*, mas geralmente os ductos mesonéfricos regridem completamente.

Anomalias Maiores

As anomalias maiores são aquelas que resultam em anormalidades significativas no fenótipo sexual e, normalmente, em infertilidade. Os animais acometidos são fenotipicamente machos, fêmeas, ou ambíguos ou alterados. O defeito exato não pode ser diagnosticado com certeza apenas observando-se as características fenotípicas. Existe um grande número de etapas envolvidas no desenvolvimento e na diferenciação sexual, e a perda ou alteração de uma dessas etapas pode apresentar grandes efeitos sobre a subsequente diferenciação. Doenças comuns do desenvolvimento sexual (DDS) estão listadas na Tabela 18-1.

Tabela 18-1 Síndromes Comuns de Distúrbios do Desenvolvimento Sexual (DDS)

Categoria de DDS	Síndrome	Espécie	Comentários
DDS Cromossômicas	*Freemartinismo*	Bovinos, ovinos	Quimerismo em gêmeos
DDS XX, *SRY* negativo com testículos	XX reversão sexual	Cocker spaniels americano	Herança autossômica recessiva
DDS XX, *SRY* negativo com testículos	XX reversão sexual	Cabras *polled* (sem chifres)	Associados ao gene *poll* (mocho)
XY DDS, *SRY* positivo com testículos	Síndrome da feminilização do macho	Equinos, caninos	Ausência de receptores para a testosterona
XY DDS, *SRY* positivo com testículos	Síndrome dos remanescentes müllerianos	Schnauzer miniatura	Genitália feminina tubular interna completa
XY DDS, *SRY* positivo com testículos	Falha na descida testicular	Todas as espécies	Discutido no capítulo do sistema genital do macho
XX DDS, *SRY* negativo com ovário ou	Aplasia segmentar	Todas as espécies	Anomalia rara geralmente despercebida no exame clínico
DDS XY, *SRY* positivo com testículo	Hipoplasia gonadal	Todas as espécies	Especialmente em machos

A localização e as dimensões anormais da genitália externa, criando uma ambiguidade fenotípica, são normalmente indicadores de anomalia maior. A definição básica das síndromes e a identificação da patogênese e defeitos ocultos requerem uma avaliação dos cromossomos sexuais, da presença ou ausência de genes como *SRY*, do tipo gonadal e do fenótipo.

Cromossomos sexuais DDS são aqueles com um número anormal e/ou uma mistura de cromossomos sexuais, incluindo XXY (síndrome de Klinefelter), X_ (síndrome de Turner), e XX/XY (quimerismo). Distúrbios de desenvolvimento sexual XY são aqueles com distúrbios do desenvolvimento testicular, distúrbios de síntese ou ação andrógena, e condições diversas (Cap. 19). DDS XX inclui distúrbios de desenvolvimento ovariano, excesso de andrógenos ou distúrbios diversos. A maior disponibilidade de testes para o gene *SRY* significa uma maior capacidade de definir a anomalia subjacente. Distúrbios XX agora estão definidos como XX *SRY*-positivo e XX *SRY*-negativo, e distúrbios XY são subdivididos em genótipos XY *SRY*-positivo e XY *SRY*-negativo.

Anomalias gonadais são encontradas no momento da cirurgia ou da necropsia. A avaliação histológica é necessária para realizar a diferenciação entre gônadas rudimentares (disgenesia gonadal), testículos, ovários e ovotéstis, ou uma combinação das estruturas gonadais masculina e feminina em uma mesma gônada. Nos animais fenotipicamente femininos, a ausência de ciclo estral, a presença de um clitóris aumentado e/ou uma maior distância entre o ânus e a vulva podem indicar uma anomalia. Reversão sexual, hermafroditismo, pseudo-hermafroditismo e feminilização são alguns exemplos de termos clínicos usados para descrever uma anormalidade. Descrições das anomalias fenotípicas e gonadais são muitas vezes feitas sem os benefícios do genótipo, mas é preferível para descrever a doença completamente, conforme descrito a seguir.

Transtornos dos Cromossomos Sexuais de Desenvolvimento Sexual

A verdadeira DDS cromossômica é muito rara. Casos de X_ (síndrome de Turner) e XXY (síndrome de Klinefelter) são relatados. Eles geralmente têm disgenesia gonadal

e um fenótipo feminino.

Quimerismo é mais comum. Quimeras e mosaicos apresentam dois ou mais tipos de células somáticas, cada um com uma composição cromossômica diferente. Quimeras têm dois tipos de células geneticamente distintas que vêm de indivíduos diferentes, enquanto mosaicismo é uma constituição cromossômica diferente originada da mitose alterada. A quimera mais comum nos animais domésticos é o bezerro *freemartin* (Fig. 18-3). Vasos das placentas de dois fetos diferentes fundem-se e trocam sangue entre os fetos. Cada feto se torna uma quimera hematopoética. Essas anastomoses de vasos da placenta ocorrem com maior frequência na espécie bovina, e com menor frequência em outros ruminantes e suínos. O *freemartin* é a fêmea proveniente de uma gestação gemelar de um casal. Os produtos dos genes das células do feto masculino induzem as células de Sertoli fetais e estruturas seminíferas no ovário da gêmea feminina. Os ovários são pequenos e podem ter um número reduzido de células germinativas ou não tê-las, ou órgãos parcialmente convertidos em testículos. Os derivados dos ductos paramesonéfricos (müllerianos) variam de quase normais a estruturas semelhantes a cordões, mas seus lumens não se comunicam com a vagina. A vagina, o vestíbulo e a vulva são hipoplásicas. As vesículas seminais estão sempre presentes; outras estruturas mesonéfricas (wolffianas) estão presentes em vários graus. Externamente, o animal parece uma fêmea, mas o vestíbulo e a vagina são curtos, a vulva é hipoplásica e o clitóris está aumentado. O gêmeo masculino é minimamente afetado.

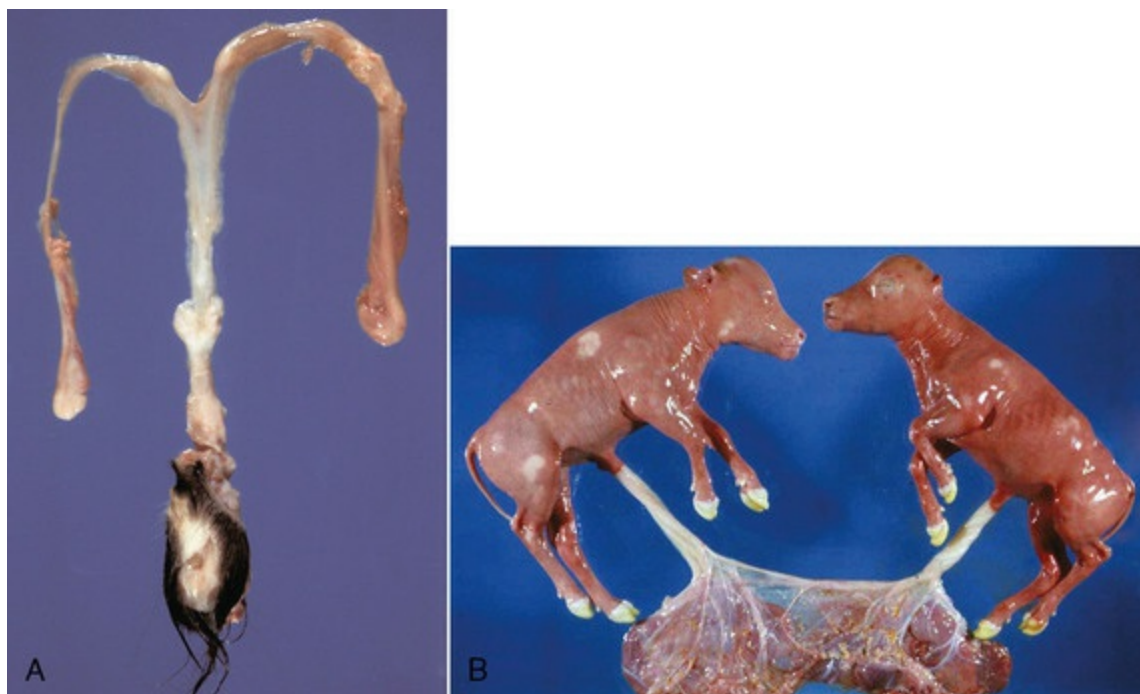



Fig. 18-3 Distúrbio cromossômico do desenvolvimento sexual, *freemartinismo* bovino, vaca.

A, Fenótipo de fêmea, trato reprodutor, vaca. O *freemartin* é a fêmea proveniente de uma gestação gemelar de um casal. Animais *freemartin* são quimeras. Apresentam uma vulva e vagina com um

clitóris proeminente. A genitália interna consiste em glândulas bulbouretrais e vesiculares, ductos deferentes e segmentos uterinos curtos e incompletos. As gônadas são testículos com epidídimos anexados. Esta anomalia maior torna a vaca infértil. **B,** Placenta, fetos gêmeos. As anastomoses vasculares placentárias, que permitem a troca de sangue entre os fetos, são pré-requisitos para a ocorrência do *freemartinismo*. Essas anastomoses ocorrem com maior frequência na espécie bovina.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Distúrbios do Desenvolvimento Sexual XY

DDS XY tem um componente masculino cromossômico normal (XY) e um fenótipo feminino. Eles têm um desenvolvimento gonadal anormal que leva a anormalidades fenotípicas, síntese de andrógenos anormais ou a falta de receptores androgênicos. Eles são descritos de acordo com a presença ou ausência do gene *SRY* e o tipo gonadal. O exemplo mais extremo é DDS XY, *SRY*-positivo com testículos e fenótipo feminino. Estes foram chamados *pseudo-hermafroditas masculinos, feminização testicular* ou *reversão sexual XY* (Fig. 18-4). Geralmente lhes faltam receptores androgênicos. Testosterona sérica está presente, mas os órgãos genitais são femininos. A forma leve ocorre em Schnauzers miniatura com persistente síndrome do ducto mülleriano. Eles são do sexo masculino XY com um sistema completo paramesonéfrico, incluindo tuba uterina, útero e porção cranial da vagina. Faltam-lhes o hormônio antimülleriano (AMH, anteriormente chamado de substância inibidora mülleriana) ou o seu receptor. DDS XY, *SRY*-negativo com disgenesia gonadal e fenótipo feminino é de outra categoria e é encontrado em cavalos e outras espécies. Eles têm hipoplasia ou gônadas não diferenciadas e um fenótipo feminino.

A

B

Fig. 18-4 Transtorno do desenvolvimento sexual com o testículo, pseudo-hermafrodita masculino, trato reprodutor.

A, Porco. Um testículo e um epidídimo estão presentes de cada lado. Observe o útero, a cérvix e a

vagina bem desenvolvidos. Não há presença de tecido ovariano. **B,** Aumento clitoriano, cão. O clitóris se projeta entre os lábios vulvares, sendo visível sobre o assoalho ventral da vulva. Observe a formação de um escroto bífido ventral à vulva.

(Cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)

Distúrbios do Desenvolvimento Sexual XX

A única categoria de DDS XX relatada em animais é DDS XX, *SRY*negativo. A maioria é DDS XX, *SRY*-negativo com ovotéstis e um fenótipo feminino, mas ambíguo. Eles são geralmente hermafroditas verdadeiros com gônadas de ambos os sexos (Fig. 18-5). Eles são fenotipicamente do sexo feminino, com masculinização, por exemplo, um clitóris aumentado. Cocker Spaniels americano e algumas outras raças de cão têm este trato autossômico recessivo. Em cabras, ele está associado ao gene *polled*. A confirmação desta síndrome requer a genotipagem, uma vez que, no caso da espécie caprina, a presença de desenvolvimento mamário em bodes não é sempre um indicativo da reversão sexual DDS XX.

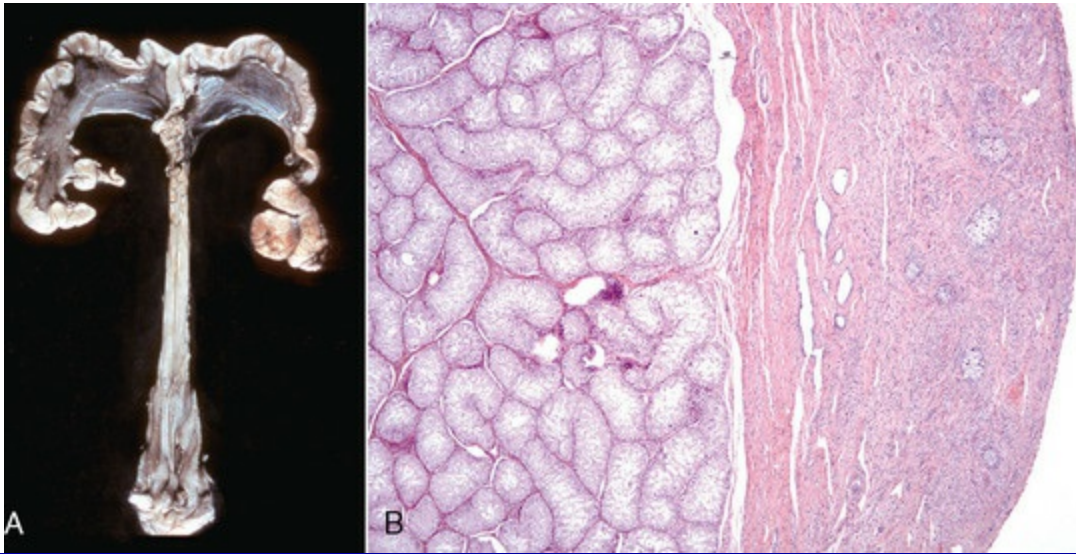



Fig. 18-5 Transtorno do desenvolvimento sexual com o ovotéstis, hermafrodita verdadeiro, trato reprodutor.

A, Leitoa, um ovotéstis está presente no lado esquerdo e um testículo, no direito. Observe o útero, a cérvix e a vagina bem desenvolvidos. **B,** Cão, ovotéstis na periferia *(metade direita da imagem)* é o componente ovariano com cápsula e estroma. Nenhum folículo ativo é visível. O componente testicular contém túbulos seminíferos revestidos por células de Sertoli *(metade esquerda da imagem)*. Não há espermatogênese nesses túbulos. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois. **B** cortesia de Dr. J.F. Zachary, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

Anomalias com Desenvolvimento Sexual Normal

Existem inúmeras anomalias encontradas que apresentam uma combinação normal

entre o genótipo, as gônadas e os órgãos sexuais fenotípicos. Elas incluem insuficiência da maturação normal, hipoplasia ou aplasia de partes da genitália interna ou externa. Em função de o desenvolvimento normal necessitar de uma complexa sincronia de eventos — incluindo a regressão de algumas partes, a junção dos tubos e túbulos, a migração de componentes de um local para outro, a interação de genes e fatores e hormônios locais —, não é surpreendente que haja uma grande quantidade de anomalias.

Aplasia segmentar do ducto paramesonéfrico pode afetar qualquer parte e pouco se sabe sobre a sua patogênese. A base genética é implicada em bovinos Shorthorn, nos quais ela está vinculada ao gene recessivo para a cor da pelagem branca. A forma mais simples é a falha da conexão entre os ductos paramesonéfricos e o seio urogenital, formando o hímen persistente, uma membrana onde os dois tecidos precursores se juntam (Fig. 18-6). Um hímen perfurado por vezes persiste e não é clinicamente significativo. Se o hímen é completo e não há drenagem de fluido do útero, a porção acima da vagina, cérvix, e o útero distendem com secreções normais. Nas formas mais severas de aplasia segmentar, um ou mais segmentos da vagina, a cérvix corpo e cornos uterinos estão ausentes ou são rudimentares. A aplasia do segmento do útero (Fig. 18-7) pode acometer os bovinos. A prostaglandina pode ser sintetizada e liberada do corno uterino de extremidade cega, pois é produzida pelo corno uterino normal. Em espécies como bovinos, em que a via local útero–ovário é importante para o processo de luteólise, a ausência de uma grande parte do útero pode resultar em uma quantidade insuficiente de $PGF_{2\alpha}$ para induzir a regressão do corpo lúteo. Nas espécies como os suínos, nos quais o transporte sistêmico da $PGF_{2\alpha}$ do endométrio para o corpo lúteo é importante, a prostaglandina do corno uterino afetado pode apresentar um efeito lítico sobre os corpos lúteos gestacionais no ovário contralateral. Em cadelas e gatas, o útero não apresenta influência na regressão do corpo lúteo.

Fig. 18-6 Hímen persistente, vagina e vulva, cadela.

A membrana *(seta)* separa parcialmente o vestíbulo da vagina e localiza-se cranial à abertura uretral. Esta anomalia menor não apresenta muitas consequências e não interfere no coito ou no parto.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Fig. 18-7 Aplasia segmentar do corno uterino, útero, suíno.

Ausência completa do corno uterino direito.

(Cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)

A fusão lateral imperfeita dos ductos paramesonéfricos pareados é uma causa comum de anomalias. Normalmente os dois ductos inicialmente se unem na extremidade cloacal para formar a vagina. A fusão se move cranialmente para formar a cérvix e o corpo uterino. As malformações devido à fusão imperfeita são

mais comuns na cérvix e adjacentes a ela. Elas variam de uma faixa fibrosa dorsoventral na vagina cranial, falha na fusão da cérvix caudal com bifurcação do canal cervical, até uma completa duplicação da cérvix e do corpo uterino (útero didelfo).

A hipoplasia (e seu extremo, a aplasia) de uma parte do trato reprodutor além da genitália tubular apresenta-se em diferentes graus. A hipoplasia gonadal é comum, especialmente em machos, e será discutida nas seções relevantes.

Anomalias Menores

São muitas as anomalias menores ou incidentais do trato reprodutor. Os mesmos fatores que influenciam as anomalias maiores em animais com diferenciação sexual normal também atuam nas anomalias menores. As anomalias menores são aquelas consideradas incidentais e sem significado clínico, com exceção daquelas que podem ser confundidas com lesões capazes de causar infertilidade, subfertilidade ou que apresentam riscos para a vida do animal. A mais importante destas são os cistos numerosos e remanecentes tubulares. Os chamados cistos periovarianos são extremamente comuns e podem ser confundidos com neoplasmas císticos. Eles podem ser derivados dos ductos paramesonéfricos, mesonéfricos ou dos túbulos mesonéfricos. A Tabela Web 18-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult, lista a localização e os nomes das anomalias císticas incidentais comuns. Este assunto será discutido com mais detalhe a seguir.

Os cistos de inclusão do trato reprodutor são cistos isolados que não são derivados dos elementos embrionários. Um dos tipos mais comuns é o cisto de inclusão seroso no útero de cadelas (Fig. 18-8). Acredita-se que surja de pequenos grupos de células mesoteliais que ficam presas abaixo da superfície serosa durante o processo de involução do útero. Estes grupos de cistos semelhantes a um cacho de uva com membranas finas e semitransparentes são encontrados na superfície serosa do útero. A distensão e os aumentos subsequentes resultam no desenvolvimento de numerosos cistos.

Fig. 18-8 Cistos de inclusão da serosa uterina, trato reprodutor, cadela.

Acredita-se que os cistos que se projetam da superfície serosa do útero tenham origem nas células mesoteliais encarceradas no interior do tecido conjuntivo da serosa. Os cistos são achados incidentais no momento da ovário-histerectomia. Observe também a presença de múltiplos cistos de parede fina ao redor do ovário direito. Esses cistos são remanescentes dos ductos embrionários, e são denominados cistos periovarianos.

(Cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)

Síndromes Comuns

As síndromes com desenvolvimento sexual anormal mais comuns estão listadas na Tabela 18-1.

Ovário

Anomalias de Desenvolvimento

Agenesia, uma total falta de tecido ovariano, pode envolver um ou ambos os ovários. Todo o trato reprodutor também pode estar ausente. Nos casos de agenesia bilateral, a genitália tubular permanece com uma aparência infantil.

A duplicação de um ovário é uma anomalia rara que surge por dois mecanismos diferentes: originando-se separadamente ou dividindo-se de um ovário já em desenvolvimento. Esta última forma, um ovário acessório, encontra-se próxima e conectada ao ovário normal. Essa anomalia é uma causa rara de síndrome do ovário

remanescente, na qual gatas e cadelas castradas anteriormente, mas incompletamente, entram no cio (estro) novamente.

A hipoplasia dos ovários ocorre com maior frequência em vacas. Ela acomete vacas da raça Swedish Highland como uma característica autossômica recessiva com penetrância incompleta. O defeito ovariano pode ser uni ou bilateral. O número de folículos primordiais e a proporção de folículos de Graaf são menores que o normal. Hipoplasia do ovário ocorre com DDS cromossômicas, tais como cromossomos XXX e X_ em éguas e DDS XXX em vacas. É normalmente bilateral, mas não simétrica. Os ovários acometidos são pequenos e não apresentam folículos ou cicatrizes originadas pelo processo de ovulação. Microscopicamente, o estroma cortical e os oócitos estão ausentes ou são pouco desenvolvidos. A genitália tubular permanece infantil após a hora prevista da puberdade. Outras causas de trato reprodutor infantil são a desnutrição e outras formas de debilidade. Contudo, os ovários desses animais apresentam numerosos folículos primordiais e são capazes de responder aos hormônios gonadotróficos após a retirada do fator debilitante.

Os hamartomas vasculares dos ovários são achados incidentais em vacas, porcas e éguas. Eles são massas vermelho-escuras localizadas na superfície dos ovários e consistem em tecido conjuntivo e canais vasculares cobertos por células endoteliais maduras.

Cistos no e em torno do Ovário

Os cistos periovarianos (para ovarianos) são cistos externos ao ovário. Eles são achados comuns em cães e gatos durante a ovário-histerectomia. (Consulte a Tabela Web 18-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.) Cistos intraovarianos são os cistos dentro do ovário. Eles devem ser diferenciados de neoplasias císticas (próxima seção).

Cistos periovarianos

Os cistos periovarianos geralmente são restos de estruturas embrionárias císticas, ou ductos paramesonéfricos ou túbulos ou ductos mesonéfricos. A localização do cisto ajuda a diferenciá-los. Restos císticos dos ductos paramesonéfricos incluem o cisto fimbrial e a tuba uterina cística acessória. Este é comum na égua e é chamado de *hidátide de Morgagni* (Fig. 18-9). As hidátides de Morgagni medem até vários centímetros de diâmetro e são craniais ao ovário no mesovário. Tubas uterinas císticas acessórias estão na mesossalpinge. Histologicamente, assemelham-se ao útero normal e têm uma fina camada de músculo. Existem cistos que surgem a partir de restos mesonéfricos, ou ductos ou túbulos. Cistos do ducto mesonéfrico estão no mesovário cranial ou caudal e histologicamente têm um revestimento de músculo liso

espesso.

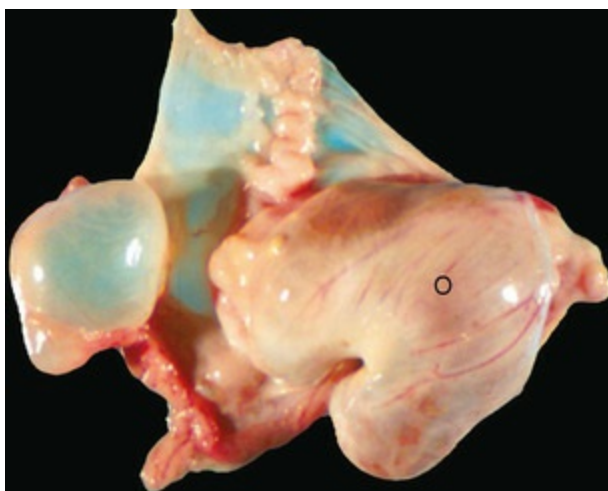



Fig. 18-9 Hidátide de Morgagni, ovário, égua.

Esta estrutura cística localiza-se na fímbria, adjacente ao ovário *(O)*. São muito comuns em éguas e são cistos dos ductos paramesonéfricos remanescentes.

(Cortesia de Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Cistos intraovarianos

Os cistos intraovarianos são numerosos e comuns. Muitos são derivados de folículos de Graaf, mas outros são cistos epiteliais do epitélio da superfície ou da *rete ovarii* intraovariana, estruturas embrionárias de origem tubular mesonéfrica. O mais comum na égua é um cisto de inclusão epitelial, e o mais comum no cão e gato é a *rete ovarii* cística (Fig. 18-10).

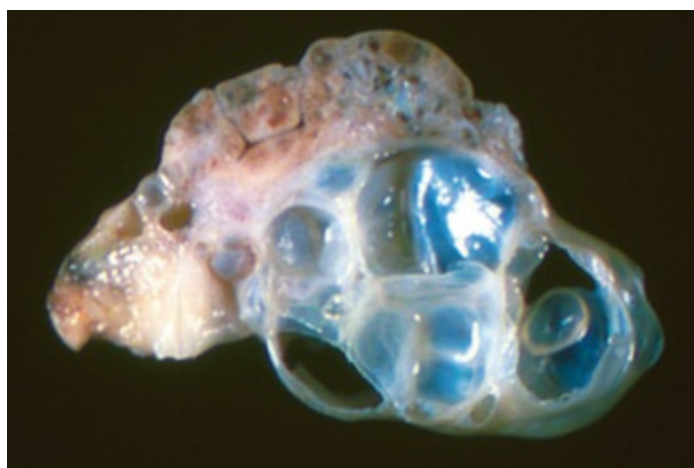



Fig. 18-10 Múltiplos cistos na *rete ovarii*, ovário, cadela.

Observe a múltiplos cistos *(metade inferior direita da imagem)* dentro do ovário no hilo. São achados incidentais em cadelas, não apresentando maiores consequências. Surgem da rete do ovário (túbulos mesonéfricos) e se tornam cisticamente distendidos. Em gatas, eles pode apresentar apenas um compartimento, sendo assim muito grandes e causando atrofia por pressão do ovário. Eles devem ser histologicamente diferenciados dos cistadenomas e cistadenocarcinomas.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Cistos de inclusão epitelial em éguas podem causar infertilidade. (Consulte a Tabela Web 18-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.) Eles estão localizados no ovário em torno da fossa de ovulação. Acredita-se que o epitélio da superfície do ovário se torna encarcerado e mergulhado no estroma durante o processo de ovulação. Esse epitélio produz um fluido que faz com que a estrutura aumente, e eventualmente alcance vários centímetros de diâmetro. Eles apresentam uma aparência idêntica à dos grandes folículos, mas não aparecem e desaparecem como os folículos ovarianos; a avaliação histológica é necessária para um diagnóstico preciso. Seu número e tamanho pode impedir a ovulação. Cistos de inclusão epitelial em outras espécies, ou cistos de estruturas abaixo da superfície epitelial em cadelas, formam-se de uma maneira similar, mas eles estão na cápsula do ovário e são pequenos e incidentais.

Folículos ovarianos císticos (Graaf), ou cistos foliculares, são definidos como folículos que são maiores que o normal. Eles são especialmente importantes em vacas e porcas. A doença em vacas é chamada de *degeneração cística ovariana* (COD). Os folículos císticos bovinos são de 2,5 cm ou mais de diâmetro (Fig. 18-11) e persistem por 10 dias ou mais sem a formação de um corpo lúteo. O prolongamento do intervalo pós-parto para o estro (os chamados *dias de abertura*) é a principal consequência dos folículos císticos. A ovulação não ocorre. Estes cistos provavelmente se desenvolvem por causa de uma anormalidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano que provoca uma deficiência de LH ou do receptor de LH no ovário, embora o mecanismo não seja confirmado. Degeneração cística de ovário é tratada com GnRH, o que provoca a liberação de LH na hipófise, e com gonadotrofina coriônica (alta em LH). Evidências sugerem que o estresse está envolvido, no qual o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou cortisol inibe a liberação de GnRH pelo hipotálamo e impede a alta regulação de receptores de LH nos ovários. Maiores concentrações de progesterona podem ter efeito similar. O resultado final é um pico de LH inadequado e deficiência de ovulação. De maneira semelhante, a infecção uterina pós-parto pode causar folículos císticos. A infecção por *Escherichia coli* do útero aumenta as concentrações séricas de metabólitos $PGF_{2\alpha}$ e cortisol. Foi proposto que endotoxinas bacterianas, ou as prostaglandinas produzidas por causa dos danos causados por endotoxinas, estimulam a secreção adrenocortical de cortisol; excesso de cortisol suprime a liberação pré-ovulatória de LH, resultando no desenvolvimento de cistos.

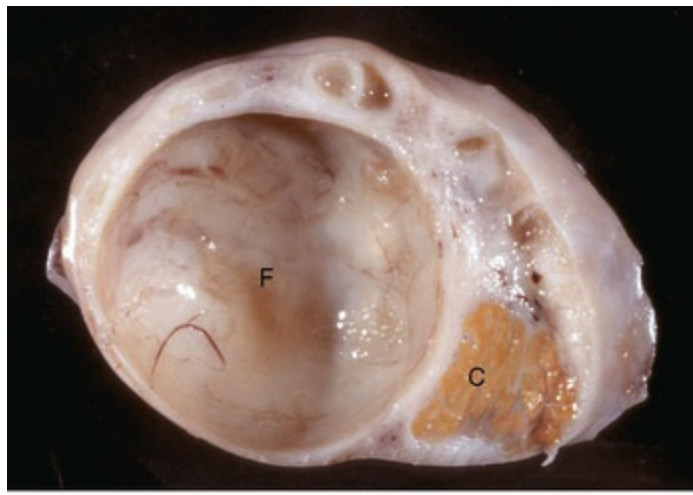



Fig. 18-11 Folículo de Graaf cístico, ovário, vaca (também denominado cisto folicular). Os cistos foliculares (*F*) são maiores do que os folículos normais e geralmente apresentam um diâmetro superior a 2,5 cm. São lesões macroscópicas da doença ovariana cística de vacas. Eles surgem quando não ocorre o processo de ovulação de folículos normais. *C,* Corpo lúteo.

(Cortesia de Dr. R.B. Miller, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Cistos luteinizados são cistos foliculares luteinizados anovulatórios. Eles se desenvolvem a partir de cistos foliculares por atraso ou liberação insuficiente de LH e, portanto, são parte do COD. (Consulte a Tabela Web 18-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.) Portanto, ocorrem em vacas e porcas com mais frequência do que em outras espécies. Células luteinizadas delimitam a cavidade cística. Folículos císticos e cistos luteinizados podem ocorrer no mesmo ovário.

Corpo lúteo cístico é um corpo lúteo com um centro cístico. Não se sabe por que um folículo não luteiniza plenamente. O centro cístico é maior do que a pequena cavidade central normal que ocorre normalmente em alguns corpos lúteos. A ovulação ocorre em um folículo normal, mas um centro cístico irregular grande se desenvolve (Fig. 18-12). A duração do ciclo estral não é afetada, e a maioria dos cistos é incidental.

Fig. 18-12 Corpo lúteo cístico, ovário, vaca.

O corpo lúteo cístico *(C)* é um corpo lúteo normal com papila de ovulação e um centro cístico proeminente. Há também um folículo de Graaf normal *(F)* presente.

(Cortesia de Dr. R.B. Miller, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Inflamação do Ovário

A ooforite, inflamação dos ovários, é rara em animais domésticos. Experimentalmente, o vírus da rinotraqueíte infecciosa bovina (herpesvírus bovino 1 [BoHV-1]) pode induzir a ooforite necrosante em vacas na fase de proestro subsequente a uma viremia. Um fluido fibrinoso turvo preenche alguns folículos. Microscopicamente, as lesões no corpo lúteo variam de necrose focal e infiltração de células mononucleares à hemorragia difusa e necrose. A maioria dos ovários acometidos também apresenta folículos necróticos e células mononucleares no estroma. O vírus da diarreia viral bovina (BVD), um vírus transmitido vertical e horizontalmente e responsável por uma doença entérica moderada a fatal e falhas reprodutivas, pode se localizar em oócitos bovinos e nas células do *cumulus* e causar ooforite crônica. As infecções dos oócitos por vírus da BVD é uma das possíveis rotas da transmissão do vírus da vaca para o feto. A ooforite bacteriana é normalmente encontrada em cadelas e gatas. Em gatas, ela deve ser diferenciada da peritonite infecciosa felina (PIF). A inflamação ocorre ao redor do ovário e no interior da tuba uterina, sugerindo que a bactéria causadora ascende do útero.

Doenças Diversas do Ovário

Folículos supranumerários são induzidos em bovinos por meio do hormônio foliculoestimulante (FSH), utilizado em doses para causar a superovulação na preparação para transferência de embriões. Pode haver mais de uma dúzia de folículos ovarianos ou corpos lúteos bem desenvolvidos.

Aderências entre ovário e infundíbulo variam de finas faixas a folhas grandes de tecido fibroso que unem as paredes. A lesão é frequentemente bilateral em vacas e resulta de infecção ascendente após a metrite pós-parto. Traumas físicos causados por palpação retal e manipulação dos ovários são outras possíveis causas; aderências infundibulares são comuns em novilhas de corte. Aderências podem obstruir ou causar retenção de fluidos e resultar em um infundíbulo cístico.

Uma pequena hemorragia é normal no momento da ovulação em todas as espécies. A égua é uma exceção, pois os folículos são grandes e a cavidade do folículo ovulado se enche com sangue para formar um grande corpo hemorrágico. Em casos raros, a hemorragia pode ser grande o suficiente para formar um hematoma

ovariano, e até mesmo um hemoperitônio. Caso o hematoma se estenda além da fossa ovulatória, o corpo lúteo pode se desenvolver externamente à cápsula ovariana. Em égua e vaca, uma área focal de serosite é detectada no local de ovulação. A progressão de um estágio fibrinoso para um estágio fibroso é rápida, e um "apêndice de ovulação" é formado. A expressão típica de um corpo lúteo persistente na vaca às vezes é seguida por uma severa hemorragia periovariana. A organização do hemetoma pode resultar em aderência entre o ovário e as estruturas adjacentes, como o infundíbulo da tuba uterina, causando infertilidade. A hemorragia excessiva no interior dos folículos está, às vezes, presente em novilhas, e hemorragias no interior de cistos foliculares ocorrem ocasionalmente na cadela.

Os folículos atrésicos são aqueles que cessam seu desenvolvimento em qualquer fase do crescimento folicular e então regridem. Em um ciclo estral, apenas um ou um pequeno número de folículos matura, enquanto outros entram em atresia nos diversos estágios de desenvolvimento. Um processo similar ocorre na fase de anestro estacional e em todas as espécies domésticas durante a gestação, com exceção da égua. A atresia folicular é considerada anormal quando faz parte de qualquer doença que interfira na liberação do GnRH ou na resposta da hipófise a esse hormônio. O desenvolvimento do folículo pode ser interrompido em qualquer fase, e, após um período indeterminado, ele degenera. Primeiro, o oócito sofre apoptose; então as células da granulosa se tornam picnóticas, vacuolizadas e descamadas. O folículo pode persistir como um cisto, com uma fina camada parcial de células da granulosa, ou sofrer infiltração por macrófagos, células da teca e tecido conjuntivo fibroso, eventualmente se tornando uma pequena cicatriz.

Neoplasmas

Nos animais domésticos existem três grupos principais de neoplasmas ovarianos primarios: neoplasmas das células germinativas, do estroma gonadal, e epiteliais. Pouco se sabe da carcinogênese ovariana. Neoplasmas raramente metastatizam no ovário de mamíferos domésticos.

Neoplasmas de células germinativas

Neoplasmas decorrentes de células germinativas podem diferenciar-se entre linhas embrionárias ou extraembrionárias e são benignos ou malignos. A grande maioria dos neoplasmas de células germinativas é benigna e indiferenciada (disgerminoma) ou benigna com diferenciação somática (teratoma).

Disgerminoma é um neoplasma raro de todas as espécies. O neoplasma é normalmente uma massa sólida branca, friável, lobulada, com áreas de hemorragia e necrose. Ele é composto de grandes células redondas com uma alta taxa núcleo-

citoplasma e muitas mitoses. Esse neoplasma é idêntico ao seminoma no testículo. Metástases são raras.

Teratomas ovarianos são raros e geralmente bem diferenciados e benignos. Eles têm elementos desorganizados de pelo menos dois dos três folhetos embrionários: ectoderma, incluindo neuroepitélio; mesoderma e endoderma. Pele com cabelo está frequentemente presente (Fig. 18-13). Osso, cartilagem, tecido nervoso, gordura e epitélio respiratório são frequentemente observados. Teratomas malignos ocorrem com menos frequência, e eles são em geral pobremente diferenciados com tipos de tecidos primitivos.

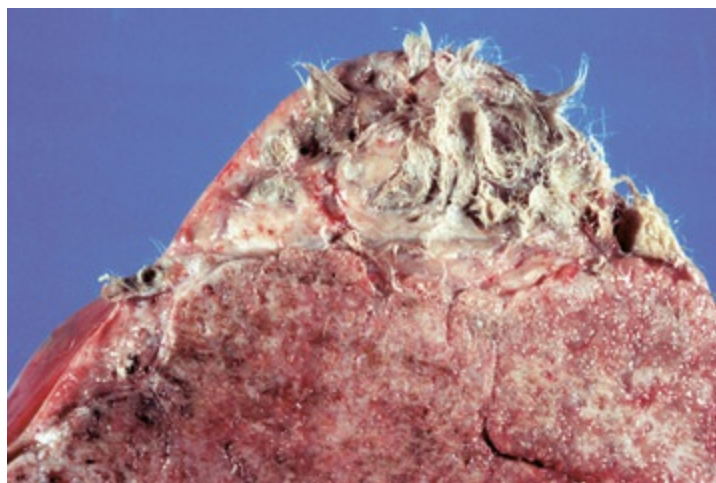



Fig. 18-13 Teratoma ovariano, ovário, cadela.

Esses tumores possuem células que representam todas as três linhas de células germinativas: ectoderma (epitélio, incluindo o neuroepitélio), mesoderma (tecido mesenquimal) e endoderma (tecido intestinal e respiratório). Macroscopicamente, os tecidos mais comumente observados são pelos, cartilagem e osso. Este teratoma apresentava 30 cm de diâmetro e estava rodeado pela bursa ovariana, mas o tecido ovariano residual não foi encontrado. Pelos *(metade superior da imagem)* e ossos são as principais estruturas visíveis.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Neoplasmas do estroma gonadal

Neoplasmas do estroma gonadal têm um fenótipo que se assemelha a tecidos derivados dos cordões sexuais e folículos. A maioria tem regiões com qualquer combinação de células da granulosa, células da teca, célula luteal, células de Sertoli ou fenótipos de células endócrinas intersticiais. Fenótipo das células granulosas normalmente predomina; assim, a maioria é chamada de *tumores das células da granulosa.* A maioria produz estrógenos, andrógenos e/ou inibina. A égua pode apresentar sinais de anestro (produtor de inibina), ninfomania (produtor de estrogênio) ou comportamento masculino (produtor de andrógeno); as cadelas apresentam estro prolongado e podem desenvolver piometra.

Tumores de células da granulosa

Os tumores de células da granulosa são os neoplasmas ovarianos mais comuns em grandes animais. Eles são unilaterais, com superfície macia e redondos, e podem atingir 20 a 30 cm de diâmetro. Eles podem ser sólidos, císticos ou policísticos (Fig. 18-14, *A* e *B*). Os cistos podem variar de tamanhos microscópicos até diversos centímetros de diâmetro. O fluido no interior dos cistos é geralmente vermelho-amarronzado. Microscopicamente, as células neoplásicas não são diferentes das normais e geralmente encontram-se arranjadas como em um folículo de Graaf normal: em fileira única ou fileiras múltiplas de células colunares revestindo um espaço preenchido por líquido (Fig. 18-14, *C*). Nas áreas menos diferenciadas, as células neoplásicas estão arranjadas em camadas. Às vezes, especialmente em gatas, corpúsculos de Call-Exner estão presentes no fluido. Estes são rosetas de células da granulosa em torno de um espaço central. O estroma pode ser escasso ou abundante. Os tumores de células da granulosa na égua e na vaca são geralmente benignos, às vezes são malignos na cadela, e muitas vezes são malignos na gata; critérios prognósticos não estão bem estabelecidos.

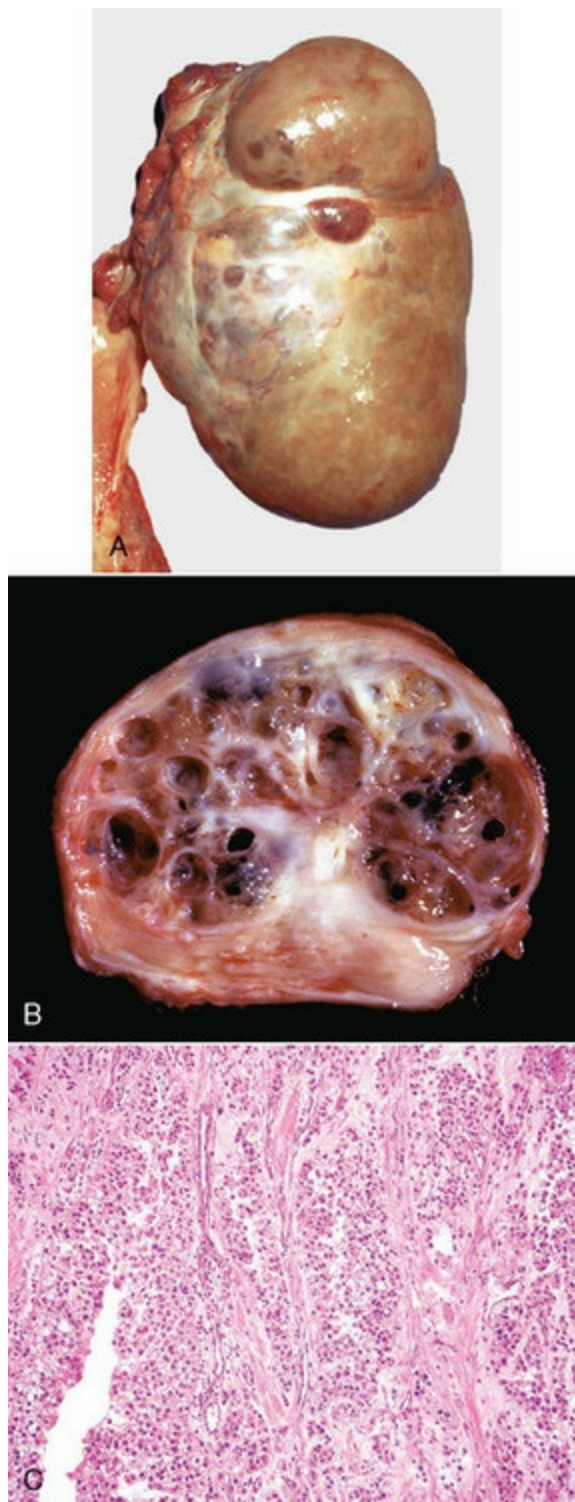



Fig. 18-14 Neoplasma do estroma gonadal, tumor de células da granulosa, ovário, vaca.

A, Este grande e lobulado neoplasma obliterou as estruturas normais do ovário. Eles podem ser sólidos (como neste caso) ou multicísticos. **B,** Múltiplos cistos preenchidos com líquido e áreas sólidas causaram este grande aumento ovariano. Os tumores das células da granulosa fazem parte de um grupo de neoplasias conhecidas como tumores do estroma gonadal. **C,** Este tumor das células da granulosa apresenta áreas sólidas e císticas. Os cistos são revestidos por células semelhantes às células da granulosa de um folículo. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B** e **C** cortesia de Dr. R.A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)*

Tecomas puros são tumores do estroma gonadal com predominância de diferenciação tecal. O citoplasma de células em um tecoma pode conter gotículas lipídicas, como fazem as células da teca interna. Áreas de luteinização nos neoplasmas de estroma gonadal ocorrem; contudo, os luteomas, neoplasmas que apresentam uma população uniforme de células luteinizadas, são raros. Células de Sertoli, células de Leydig, e tumores de células intersticiais também são relatados.

Neoplasmas epiteliais

Os ovários são cobertos pelo epitélio celomático, a mesma camada de tecido que sofre invaginação no início da vida fetal para dar origem ao revestimento da genitália tubular interna. Assim, os neoplasmas do epitélio superficial do ovário podem ser semelhantes aos inúmeros neoplasmas que acometem o endométrio. As células sobrejacentes aos ovários, embora contíguas com o mesotélio, são chamadas de *epitélio ovariano.* Neoplasmas do epitélio ovariano são adenoma e carcinoma, e esses ocorrem geralmente na cadela (Fig. 18-15, *A*). Em cães, eles se originam a partir das estruturas de subsuperfície epiteliais que são invaginações do epitélio na cápsula do ovário. Neoplasmas também surgem na *rete ovarii* do hilo do ovário, mas só muito raramente. Eles são frequentemente multifocais, não de metástases, mas de múltiplos desenvolvimentos *de novo*. Eles também podem ser bilaterais. Macroscopicamente, o ovário afetado é grande e multinodular e tem uma aparência cística ou cabeluda. Histologicamente, eles têm uma combinação de regiões papilar e cística. Quando predominantemente papilar, eles são chamados de *adenoma papilar* ou *adenocarcinoma,* e se na maior parte, cística, eles são chamados *cistadenoma* ou *cistadenocarcinoma.* Formas malignas geralmente se espalham sobre a superfície peritoneal por extensão lateral e semeadura (Fig. 18-15, *C*), ou metastatisam para os lifonodos e outros órgãos. A ascite resulta da obstrução dos vasos linfáticos diafragmáticos, que absorvem o fluido peritoneal, ou do excesso de secreção de fluido pelo neoplasma.

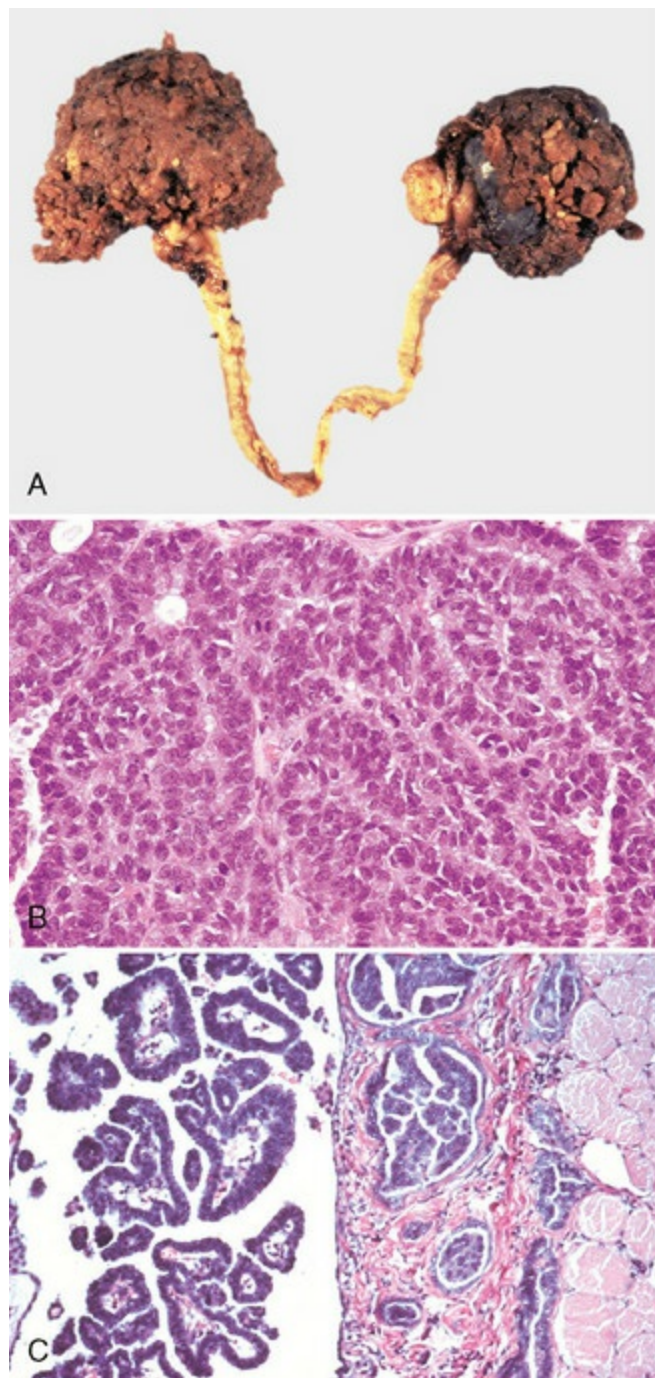



Fig. 18-15 Carcinoma papilar ovariano, ovário, cadela.

A, Os dois ovários encontram-se aumentados pelo epitélio neoplásico que formam estruturas papilares as quais fazem com que as massas apresentem uma superfície externa áspera. Normalmente, esses neoplasmas são malignos e bilaterais e espalham-se para o abdome, causando carcinomatose. **B,** As células neoplásicas epiteliais formam cordões e papilas, são pleomórficas e apresentam muitas mitoses. Coloração H&E. **C**, Este carcinoma papilar se espalhou para a cavidade abdominal, implantando-se no peritônio e invadindo o músculo do diafragma e os vasos linfáticos da subserosa adjacente ao músculo esquelético diafragmático *(à direita)*. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. R.B. Miller, Ontario Veterinary College, University of Guelph. **B** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **C**, Cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)*

Tubas Uterinas

Lesões das tubas uterinas ou são o resultado de infecção atual ou anterior ou restos císticos incidentais dos ductos embrionários.

Salpingite ou inflamação da tuba uterina é o resultado de infecção por bactérias. Acompanha endometrite, metrite ou piometra na maioria das espécies; portanto, é o resultado de infecção ascendente e é frequentemente bilateral. Salpingite é uma lesão rara no cão. Infecção descendente do ovário pode ocorrer com a infecção viral. Infecção hematogênica direta é possível. Lesões macroscópicas são mínimas. Elas podem ser hiperemia, espessamento da mucosa e pequenas quantidades de exsudato luminal. A inflamação do infundíbulo da tuba uterina acompanha periooforite. Microscopicamente, a inflamação varia de mediana à severa e de aguda à crônica. As lesões iniciais são perda dos cílios e descamação do epitélio na extremidade das dobras da mucosa. Quando severa, a salpingite envolve outras partes da mucosa e às vezes a camada muscular. Exsudato está presente no lúmen. Quando se formam aderências entre as erosões e a mucosa adjacente, o tubo se torna cístico, reepiteliza ou é substituído por tecido de granulação. A obstrução da tuba uterina combinada com inflamação supurativa resulta em piossalpinge, que é um tubo uterino dilatado e cheio de pus. Os neutrófilos predominam e formam grandes grupos no lúmen ou no interior de cistos na mucosa derivados das glândulas da tuba. Tal como acontece com piometra, o epitélio está ausente ou é hiperplásico ou desenvolve metaplasia escamosa.

Hidrossalpinge é um tubo uterino dilatado e cheio de fluido. Obstrução da tuba uterina impede a existência de fluidos normais do útero. Obstrução resulta de salpingite anterior e cicatrização, de trauma em bovinos após a palpação retal agressiva ou expressão manual de um corpo lúteo, hematoma de ovário ou de dilatação cística de remanescentes embrionários ou aplasia segmentar. Macroscopicamente, há dilatação do tubo com fluido claro que se torna rodeado por uma parede fina, tortuosa e parece ser mais comprida do que o normal.

As lesões comumente encontradas em cadelas e gatas são ductos remanescentes na mesossalpinge, mais frequentemente com origem nos ductos mesonéfricos (estruturas tubulares simples revestidas por células colunares baixas a cuboidais) do que com origem nos ductos paramesonéfricos (revestidos por uma dobra de mucosa semelhante à da tuba uterina). Remanescentes dos ductos paramesonéfrico e mesonéfrico são descritos na discussão sobre cistos periovarianos na seção Ovário.

Gravidez ectópica dos seres humanos ocorre quando o concepto se desenvolve na trompa de Falópio (uterina). Isso não é relatado em mamíferos domesticados. A gravidez ectópica em cachorros e gatos ocorre com a ruptura traumática do útero gravídico e liberação do feto para dentro da cavidade abdominal.

Útero

Inflamação

A doença uterina é uma significativa causa de infertilidade; em alguns casos, de mortalidade. Primeiramente, estão as doenças inflamatórias, normalmente resultado da infecção do útero por bactérias.

A maioria das infecções uterinas é resultado de uma infecção ascendente que surge quando a cérvix encontra-se aberta — no estro, no parto ou na involução pós-parto. Ocasionalmente, a infecção pode ocorrer via descendente do ovário e tuba uterina ou por via hematógena, particularmente na gestação, quando a interface uteroplacentária é o local preferencial dos organismos como *Coxiella, Chlamydia* e *Ureaplasma* spp. A placenta é o alvo e o endométrio é secundariamente acometido; contudo, a interface entre esses dois sistemas é uma área na qual há um ambiente favorável para a multiplicação de inúmeros agentes infecciosos. A resistência do útero à infecção é influenciada por fatores físicos, condições hormonais e pelos mecanismos imunes inatos ou adquiridos previamente discutidos.

A endometrite é a inflamação restrita ao endométrio, normalmente devido a líquido seminal e infecção bacteriana em animais não gestantes. Em vacas, infecções por herpesvírus também são uma causa. Durante a gestação, os organismos que causam placentite, infecção fetal e abortamento também causam inflamação do endométrio. Certo grau de endometrite pós-parto ocorre mesmo após gestação e parto normais, mas a endometrite é especialmente comum e mais severa após um parto anormal ou falha na involução uterina. O lóquio, líquido e debris liberados do útero após o parto, é um excelente meio de cultura para o crescimento bacteriano.

Casos leves de endometrite aguda não são detectados visualmente. Em casos mais severos da endometrite aguda, a mucosa encontra-se edemaciada e apresenta uma superfície rugosa, geralmente com fragmentos aderentes de fibrina e debris necróticos. Ao exame microscópico, neutrófilos são encontrados no estroma endometrial e nas glândulas, com alterações superficiais que variam da descamação de poucas células epiteliais à necrose severa difusa do endométrio. As lesões leves se curam completa ou incompletamente com alterações residuais, glândulas císticas e fibrose periglandular. As endometrites agudas severas geralmente se tornam crônicas, e o endométrio necrótico é substituído por tecido de granulação; posteriormente, este tecido se transforma em tecido fibroso. Liberação de $PGF_{2\alpha}$, na endometrite aguda em animais de grande porte com quatro ou cinco dias de exposição à progesterona provoca regressão prematura do corpo lúteo e encurtamento do ciclo estral. A perda do endométrio (que produz $PGF_{2\alpha}$) em casos de

endometrite crônica pode resultar na redução na síntese da $PGF_{2\alpha}$, especialmente em égua e vaca, e resulta na persistência do corpo lúteo.

A endometrite persistente induzida pela cobertura é um problema em éguas. Os animais acometidos não conseguem debelar a endometrite aguda que se segue após a cobertura. Isso é normal, pois a inflamação que ocorre após a cobertura, provavelmente em função dos efeitos locais do fluido seminal, dura de 24 a 36 horas em éguas. Éguas com contratilidade uterina reduzida não conseguem limpar essa inflamação e acumulam fluido uterino e seminal no útero, desenvolvendo edema persistente. A reduzida contratilidade uterina, que é o resultado de uma disfunção intrínseca ou da liberação de óxido nítrico no endométrio, é proposta como a causa. Acredita-se que uma maior suscetibilidade ocorra em função de gestações repetidas, perda de condição corporal, e genética. A posição do útero também influencia; em éguas normais o útero apresenta uma posição mais horizontal, que permite maior drenagem de fluidos do que éguas suscetíveis que apresentam o útero mais vertical ou caído.

Na égua, a biópsia endometrial é utilizada como uma ferramenta de manejo de cobertura, pois a severidade da endometrite está diretamente correlacionada com a inabilidade do útero em levar a gestação a termo. Para um prognóstico com base nas características do endométrio, o estágio do ciclo, o número e a presença de células inflamatórias, o conteúdo das glândulas e a frequência e severidade da fibrose periglandular são quantificados (Fig. 18-16). O endométrio da égua é classificado como probabilidade alta, reduzida ou baixa de levar a gestação a termo.

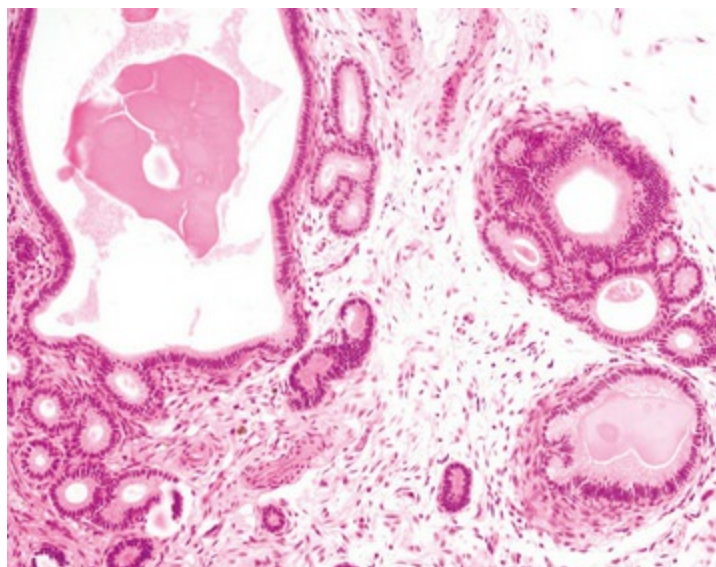



Fig. 18-16 Fibrose endometrial, biópsia endometrial, égua.

A fibrose causada por inflamação e edema endometriais resulta na formação de ninhos *(à direita)* e cistos nas glândulas endometriais *(à esquerda)*. Essa fibrose resulta em fertilidade reduzida em função da ausência da fixação do concepto, ou falha na formação dos microcotilédones normais e uma reduzida área placentária. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Metrite é a inflamação de todas as camadas da parede uterina (Fig. 18-17). É uma forma mais severa e avançada da endometrite. Durante a fase aguda, a serosa apresenta-se escura, finamente granular, com hemorragia petequial e finos feixes de fibrina aderidos. Microscopicamente, há edema e neutrófilos no endométrio, nas camadas musculares e na serosa.

Fig. 18-17 Metrite pós-parto, útero, vaca.

O útero encontra-se distendido e repleto por um fluido marrom-escuro e fétido. O endométrio apresentava-se vermelho-escuro e opaco, indicando endometrite secundária à infecção bacteriana. Essa vaca desenvolveu metrite severa imediatamente após o parto.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Piometra (acúmulo de pus no lúmen uterino) ocorre como uma sequela de endometrite ou metrite. É uma infecção aguda ou crônica do útero com acúmulo de pus no lúmen (Fig. 18-18). O fechamento do colo do útero nem sempre é completo, e se não, exsudato é descarregado na vagina. Nas vacas, endometrite e piometra impedem a liberação de prostaglandinas e o corpo lúteo é mantido, assim imitando a gravidez. Na cadela e gata, a piometra é subsequente à endometrite, que requer um corpo lúteo para o seu desenvolvimento (ver a seção sobre hiperplasia endometrial cística neste capítulo) (Fig. 18-18, *A* e *B*). A coloração e a consistência do exsudato variam de acordo com a bactéria envolvida. O exsudato é viscoso e marrom nas infecções por *Escherichia coli*, e cremoso e amarelado nas infecções por estreptococos. O útero pode se encontrar completamente distendido, mas não necessariamente uniforme. Macroscopicamente, áreas necróticas, ulceradas e hemorrágicas estão presentes no endométrio, juntamente com áreas císticas, espessadas, brancas e secas. Microscopicamente, as áreas brancas ressecadas apresentam alterações como

hiperplasia e metaplasia escamosa da superfície epitelial, uma ocorrência comum na inflamação crônica de qualquer membrana mucosa. As áreas císticas são causadas pela hiperplasia endometrial cística (Fig. 18-19). Lesões fora do trato genital secundárias à piometra incluem hematopoese extramedular disseminada e glomerulopatia por imunocomplexos e são comuns em cadelas.

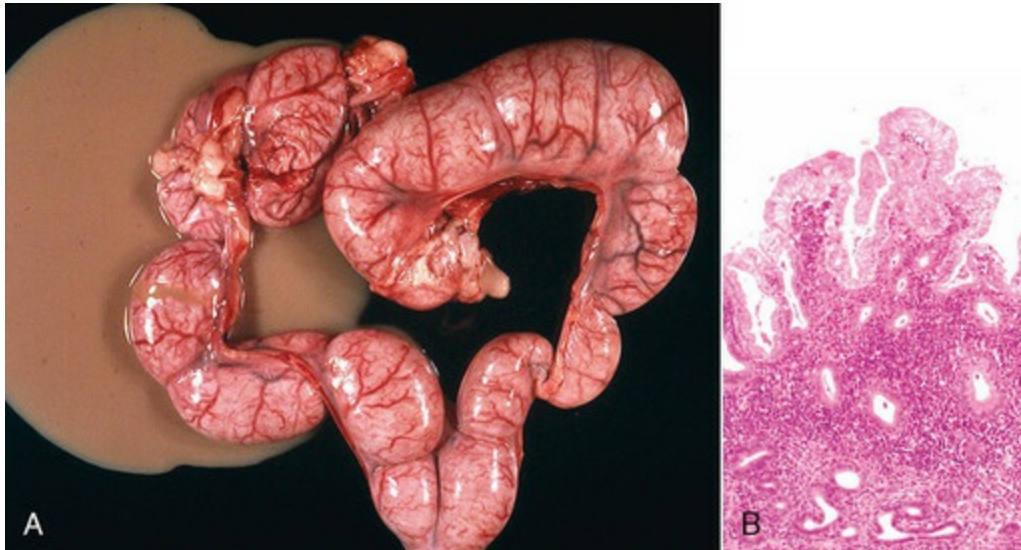



Fig. 18-18 Metrite-piometra-hiperplasia endometrial, útero, cadela.

A, A piometra ocorre semanas após o estro. As bactérias se multiplicam no útero e induzem uma resposta supurativa. O útero se enche de pus e se distende. **B**, Endometrite e piometra. Presença de um grande número de linfócitos e plasmócitos no estroma endometrial. A superfície do epitélio está hiperplásica e papilar. As células do epitélio luminal estão bastante vacuolizadas. O pus no lúmen uterino foi removido durante o processo de corte histológico. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. J. Wright, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. R.A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)*

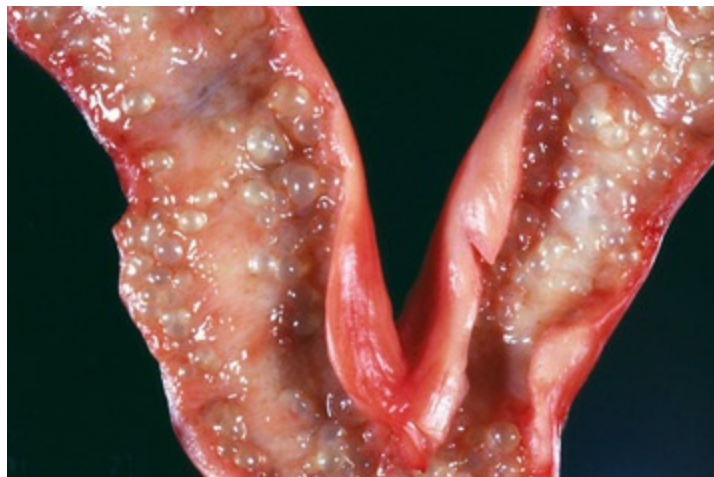



Fig. 18-19 Hiperplasia endometrial cística, útero, cadela.

Observe os cistos na mucosa do endométrio. Essa alteração ocorre sob a influência da progesterona após o estro. A hiperplasia cística pode fornecer um ambiente favorável para o crescimento bacteriano

e causar a piometra, ou a hiperplasia cística pode ser secundária à infecção uterina e endometrite.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Doenças não Inflamatórias

A torção do útero ocorre nas fêmeas gestantes, principalmente em vacas. Ocorre com menor frequência em cadelas e gatas (Fig. 18-20) mas pode ocorrer quando o útero está aumentado por causa de uma piometra ou mucometra (acúmulo de muco no lúmen uterino). A rotação ocorre ao redor do mesométrio e tende a acontecer na região da cérvix na vaca e na égua, e na junção entre o corpo e os cornos uterinos na cadela e na gata. A torção compromete a circulação sanguínea e causa um infarto venoso. As veias, por apresentarem uma menor pressão e paredes mais finas, são comprimidas e ocluídas antes das artérias. A parede uterina e a placenta se tornam congestas e edematosas. O feto morre e mumifica ou apodrece caso a cérvix esteja aberta o suficiente para permitir a entrada de bactérias ou fungos. A parede uterina encontra-se friável e propensa a rupturas.

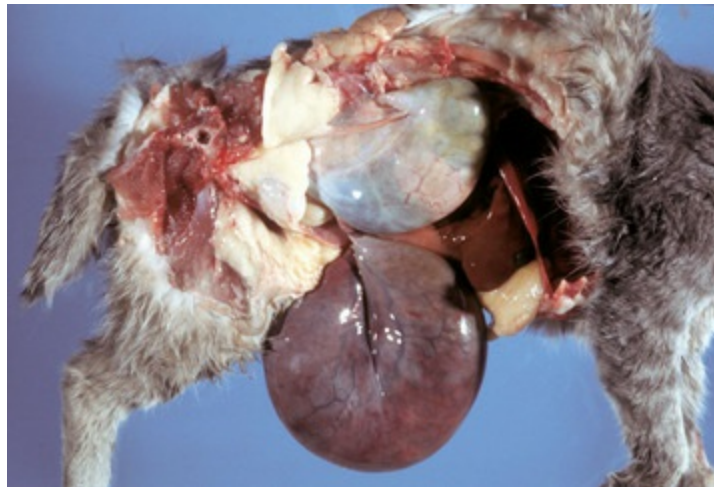



Fig. 18-20 Torção uterina, gata.

A estrutura vermelho-escura e preta *(centro e abaixo)* é o corno uterino torcido contendo o feto. Esta coloração é resultado do infarto venoso.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

A ruptura uterina ocorre como uma sequela da torção, nos casos de distocias severas e durante o tratamento das doenças uterinas por meio de infusão de fármacos e fluidos. As torções e as rupturas associadas às distocias são mais prováveis de ocorrerem na porção caudal do útero, e são geralmente fatais em função da hemorragia ou infecção. A ruptura que se segue à infusão vigorosa de medicamentos no útero ocorre na curvatura menor do corno uterino, a dissecção ocorre abaixo da

serosa e no interior do mesométrio, resultando na inflamação ao redor do útero (perimetrite).

O prolapso uterino após o parto apresenta uma importância em ovelhas, vacas e porcas. A flacidez e a distensão excessiva do útero são condições predisponentes. Fatores que causam inércia uterina como a distocia prolongada, hipocalcemia e ingestão de plantas estrogênicas geralmente contribuem para a ocorrência do prolapso uterino. As estruturas anatômicas prolapsadas podem estar restritas ao corno uterino onde se encontrava o feto, a cérvix ou a vagina, ou podem acometer todas as estruturas uterinas, a bexiga e, às vezes, uma pequena porção do intestino delgado. Com o prolapso dessas estruturas, há um comprometimento vascular resultando em congestão e edema (Fig. 18-21). A constrição causada pelos tecidos vaginal e vulvar exacerba estes sinais por comprimir mais os vasos sanguíneos, e conforme um edema se desenvolve, os tecidos expostos ao ambiente externo continuam a inchar, e, ainda pendem, secam e ficam traumatizados. Isso agrava ainda mais o inchaço. A distensão contínua e os efeitos da gravidade sobre os tecidos prolapsados contribuem para o estiramento das estruturas internas, como os ligamentos e os vasos sanguíneos. Hemorragia e choque podem causar morte mesmo se o útero for manualmente retornado à sua posição anatômica normal na cavidade abdominal. Se o animal sobrevive, a secagem que intervém, o trauma, o infarto venoso e a infecção que ocorrem, podem impedir a fertilidade futura.

Fig. 18-21 Prolapso uterino, vulva, vaca.

O útero, a cérvix e parte da vagina sofreram prolapso. O útero encontra-se edemaciado em função do edema dependente e do fluxo venoso reduzido. A mucosa do útero e as carúnculas uterinas estão exteriorizadas e expostas ao ambiente, e assim se tornam ressecadas e apresentam traumas.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

A retenção das membranas placentárias após o parto por um período maior do

que o normal é comum, principalmente em vacas. Nas vacas, as membranas são consideradas retidas se não forem eliminadas 24 horas após o parto e aproximadamente três horas na égua. Em bovinos, onde isso é mais estudado, existem muitos processos e mecanismos que se acredita que ajam para causar a separação da interface feto-materna (cotilédone e endométrio). Isso inclui o seguinte:

1. Os efeitos de aumentar a relaxina e diminuir as concentrações de progesterona no aumento da atividade da colagenase para favorecer a quebra enzimática de ligações de colágeno.
2. Aumento da expressão de MHC-1 pelos trofoblastos e uma resposta imune materna para permitir que os leucócitos (principalmente neutrófilos) e citocinas promovam a separação.
3. Efeitos mecânicos da contração uterina induzida pelo aumento da concentração de prostaglandina e estrógeno de receptores de oxitocina.
4. A renovação de células epiteliais maternas da carúncula na gravidez normal, onde, como nas abordagens de parto, há uma perda gradual e achatamento das células.

Os trofoblastos são compensados pela hiperplasia. A separação normal entre o cotilédone e a carúncula envolve redução na proliferação celular e aumento da apoptose no tecido placentário. Acredita-se que o parto antes que haja “amadurecimento” completo do epitélio resulte em retenção de restos placentários. É comum a retenção nos casos em que a cesariana é medicamente necessária antes da época de parto normal, pois pode haver insuficiência de tempo para a maturação completa ocorrer. Fatores infecciosos, nutricionais, hormonais, circulatórios, hereditários e climáticos podem inibir esse processo de “maturação”. As membranas retidas podem funcionar como um meio de cultura para o crescimento de bactérias contaminantes e para o desenvolvimento de uma severa endometrite a partir da endometrite branda e transitória após o parto. A endometrite bacteriana pode levar a doenças sistêmicas como a toxemia, septicemia ou a coagulação intravascular disseminada (CID).

Subinvolução de lugares da placenta é uma doença única da cadela. Esta é a persistência maior do que o normal dos locais placentários no útero após o parto, além do normal de 12 semanas. Na placenta canina normal, os trofoblastos são encontrados no endométrio e ao redor dos pequenos vasos sanguíneos do miométrio; contudo, degeneram rapidamente durante o período pós-parto. A subinvolução do local placentário é caracterizada clinicamente por uma excessiva descarga vaginal sanguinolenta que perdura por semanas ou meses após o parto além do período

normal de uma a seis semanas. Macroscopicamente, esses locais subinvoluídos apresentam o dobro do tamanho quando comparados a locais placentários normais no mesmo período pósparto, mas a aparência é idêntica à normal, com exceção da presença mais proeminente de fibrina (Fig. 18-22). Dessa maneira, múltiplos segmentos espessados da parede do corno uterino são identificados na superfície serosa. A superfície luminal de cada local é uma placa de hemorragia e fibrina elevada, áspera, com superfície irregular e uma coloração de marrom a acinzentada. Microscopicamente, a parte luminal da placa consiste em debris celulares, hematoma, trombos e endométrio em regeneração. Nas áreas mais profundas, as alterações são uma abundância de matriz eosinofílica, hemorragia, distensão e diminuição das glândulas endometriais. Os trofoblastos parecem ser mais numerosos nos locais de subinvolução do que nos locais placentários que involuem normalmente, e mais abundantes na porção mais profunda da matriz eosinofílica; essas células podem invadir o miométrio e penetrar a parede uterina completamente espessada atravessando o útero. Os animais afetados têm uma descarga prolongada sangrenta e podem tornar-se anêmicos, e os cães com distúrbios de coagulação, como a doença de von Willebrand, podem exsanguinarem. O útero está propenso a desenvolver infecção ascendente, endometrite e piometra aberta.

A

B

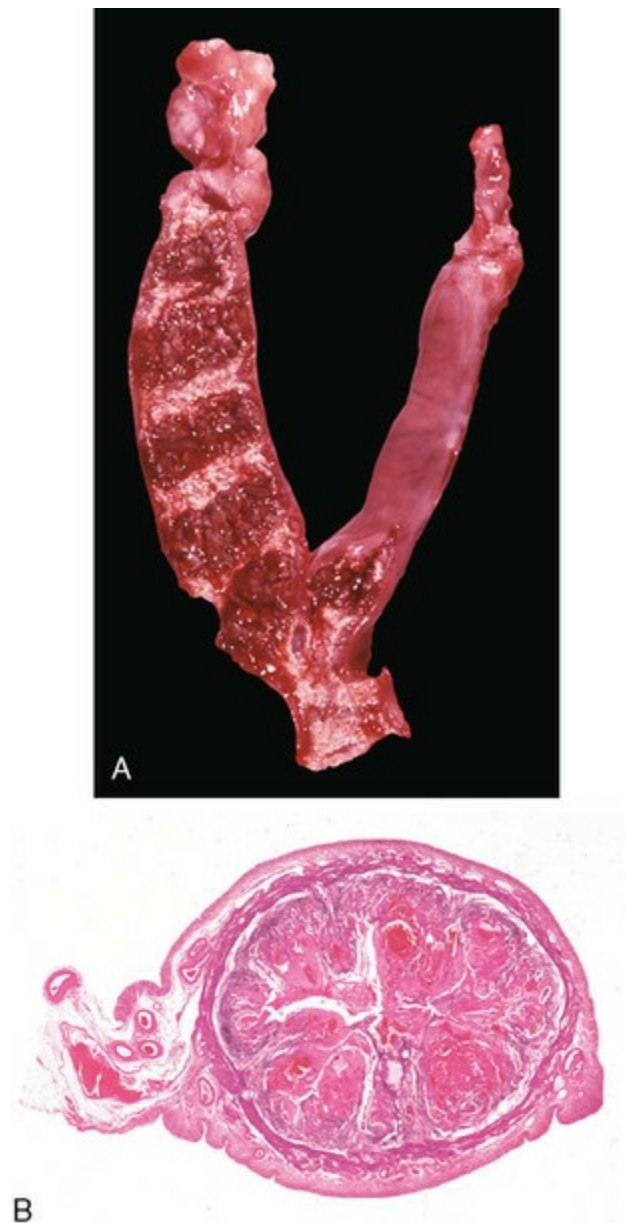



Fig. 18-22 Subinvolução dos locais placentários, útero, cadela.

A, Locais placentários com involução incompleta. As faixas transversais avermelhadas são locais placentários com hemorragia, fibrina e debris necróticos. Elas são maiores do que os locais normalmente observados durante a mesma fase do puerpério e permanecem por um longo período, quando os locais normalmente já teriam desaparecido (12 a 15 semanas após o parto). **B,** Corte transversal do útero no local placentário subinvoluído. As duas camadas externas róseas são o miométrio e o estroma endometrial subjacente, ambos normais. Grande parte do lúmen distendido encontra-se preenchido por grandes coágulos sanguíneos irregulares, fibrina e debris necróticos, ao redor dos quais estão o epitélio endometrial e trofoblastos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, The University of Tennessee.)

A pseudogestação é uma forma exagerada de um processo fisiológico normal. Toda cadela não castrada apresenta uma fase luteal prolongada, e esta situação tem sido referida como *pseudogestação oculta* ou *pseudogestação fisiológica.* Alguns cães, especialmente das raças miniatura, desenvolvem uma reação exagerada. O mecanismo é mal compreendido, mas prolactina ou seus receptores desempenham

um papel. A presença de progesterona é necessária para que as mudanças ocorram. As cadelas com pseudogestação evidente apresentam concentrações elevadas de prolactina ou maior sensibilidade ao hormônio. Isto pode acontecer a partir de um declínio na concentração de progesterona mais rápido do que o normal quando cadelas são castradas durante a fase de diestro. A hiperprolactinemia que ocorre em resposta a estímulos visuais da presença de neonatos adotados resulta em desenvolvimento mamário, lactação, comportamento maternal e outras alterações clinicamente aparentes de pseudogestação. Alterações uterinas na pseudogestação podem incluir a formação de estruturas que se assemelham a locais de placenta (agora chamada de *hiperplasia endometrial localizada da pseudogravidez* ou *hiperplasia endometrial pseudoplacentária*) e mucometra; obviamente não há fetos.

Atrofia do endométrio é geralmente o resultado da perda da função ovariana. Ela ocorre (1) em anestro, (2) com uma debilidade tal como desnutrição ou caquexia e (3) em DDS. Atrofia endometrial focal com causa desconhecida pode ocorrer em éguas. Endométrio atrófico é macroscopicamente fino. Nas éguas, as dobras longitudinais não são distintas, e em vacas as carúnculas encontram-se achatadas. O útero da égua tem sido mais estudado microscopicamente, pois os dados de biópsia uterina são frequentemente utilizados para o manejo de cobertura. O endométrio de éguas em anestro apresenta um epitélio luminal cuboidal e glandular, com glândulas curtas e retas.

Os pólipos endometriais são lesões comuns em cadelas e gatas em idade avançada. A causa é desconhecida, mas eles geralmente ocorrem com hiperplasia endometrial cística. Eles são localizados e, muitas vezes, nódulos pedunculados hiperplásicos do estroma endometrial e glândulas que variam de microscópicos até vários centímetros de comprimento (Fig. 18-23). Eles podem causar obstrução do lúmen uterino e mucometra.

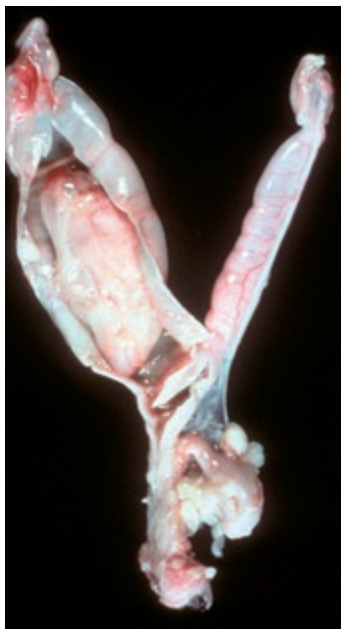



Fig. 18-23 Pólipo endometrial, gata.

O corno uterino à esquerda encontra-se distendido por um sólido pólipo cilíndrico, que está ligado ao endométrio por um estreito pedúnculo.

(Cortesia de Dr. G. Foley, Pfizer Inc.)

A hiperplasia endometrial pode ser localizada ou generalizada, sendo uma importante lesão em ovelhas, cadelas e gatas; é rara em éguas. Cistos foliculares, tumores da célula da granulosa e estrogênio de plantas são as causas de hiperplasia endometrial em vacas. Em ovelhas, é causada por hiperestrogenismo prolongado. Trevos estrogênicos ingeridos, como o trevo subterrâneo (*Trifolium subterraneum*) e vermelho (*Trifolium pratense*), são as fontes de estrogênio mais prováveis para as ovelhas. Em ovelhas, a hiperplasia endometrial resulta em redução de fertilidade, distocia e prolapso uterino em função da hipotonicidade do útero. Glândulas do tipo endometrial podem se desenvolver na mucosa da cérvix. Mesmo quando não gestantes, as ovelhas apresentam aumento da glândula mamária. Cistos endometriais se desenvolvem ao lado e abaixo da carúncula, têm cerca de 1 cm de diâmetro e são cheios de um fluido claro. A micotoxina zearalenona obtida de alimentos mofados é a causa de sistos endometriais em suínos. Em cadelas, e provavelmente em gatas, a hiperplasia endometrial cística (HEC) é uma resposta uterina comum (Fig. 18-19) que ocorre no diestro. Essa doença pode ser reproduzida por meio da exposição de cães ao estrogênio seguida pela administração de progesterona, mas este pode não ser o mecanismo fisiológico. As bactérias estão quase sempre presentes no útero de cadelas com HEC e provavelmente são a causa. Concentrações elevadas de progesterona no final do estro ou no início do diestro e função hormonal anormal podem alterar a expressão de receptores hormonais. Isto pode predispor o útero, assim a inflamação ou irritação causada pelas bactérias (ou outras substâncias como material de sutura

ou óleo) estimula o útero a sofrer hiperplasia e o tipo de mudanças observado durante a gestação inicial (a chamada *reação decidual*).

A hiperplasia endometrial simples pode não ser percebida ou ser visualmente reconhecida quando um espessamento leve e desigual ou difuso acomete o endométrio. Quando é cística, a lesão é facilmente reconhecida no momento da cirurgia ou em necropsia. Microscopicamente, o principal componente da hiperplasia endometrial é o aumento no tamanho e número de glândulas sem alterações no estroma, com exceção do edema. O epitélio glandular apresenta uma aparência progestacional (*i. e.*, as células são colunares, hipertróficas, hiperplásicas e com citoplasma claro vacuolizado) (Fig. 18-18, *B*). À medida que as glândulas se tornam císticas, a pressão do líquido retido aumenta e o epitélio da glândula se torna achatado e do tipo escamoso simples (atrofia de compressão). A mucometra e a hidrometra são o acúmulo de muco e fluido claro no interior do útero, respectivamente (Fig. 18-24, *A* e *B*). A causa é congênita ou uma obstrução adquirida do fluxo do fluido e/ou muco produzidos pelo endométrio e liberados quando o colo do útero se abre. No entanto, hidrometra e mucometra podem se desenvolver com a produção excessiva no hiperestrogenismo. A hidrometra e a mucometra ocorrem durante a pseudogestação e regridem espontaneamente.

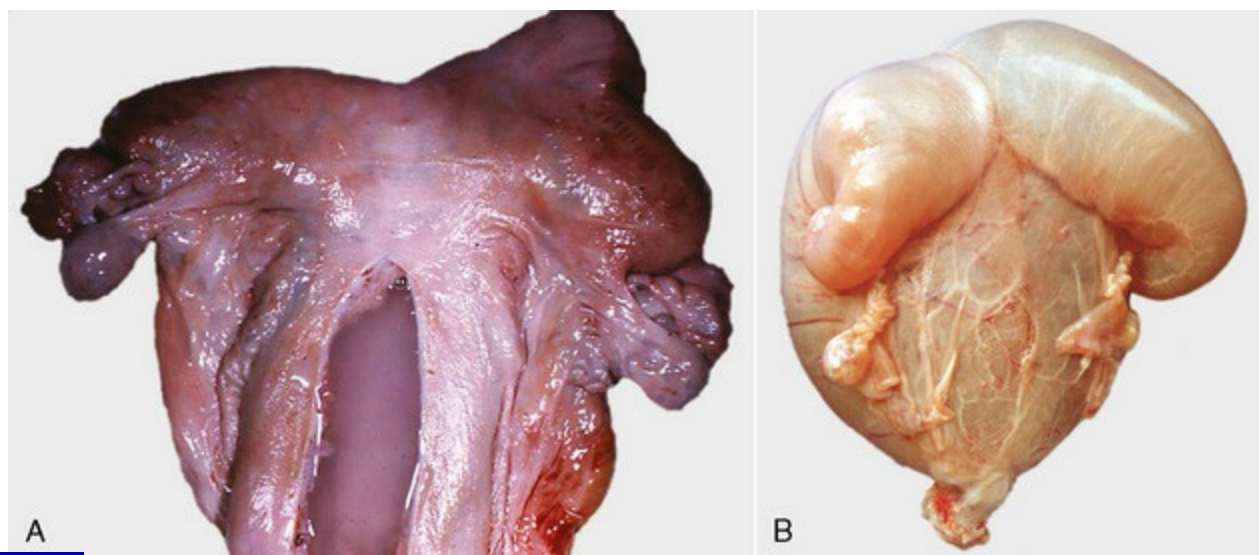



Fig. 18-24 Mucometra e hidrometra, útero.

A, Mucometra, égua. Observe o acúmulo de muco no corpo do útero distendido e aberto. **B,** Hidrometra, cabra. Cornos e corpo uterinos são preenchidos com fluido aquoso claro.

*(**A** cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois; e do Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B,** Cortesia de Dr. P. W. Ladds, James Cook University of North Queensland.)*

A adenomiose consiste na presença de aglomerados de tecido endometrial no interior do miométrio, e o efeito geralmente é negligenciado nos animais domésticos,

os quais não apresentam a menstruação. Adenomiose é encontrada na vaca, cadela e gata. Acredita-se que o endométrio seja forçado no miométrio pela pressão de gravidez ou piometra, ou que o epitélio "migra". Nos primatas, a adenomiose é considerada parte da *endometriose*, que é um termo geral em que o endométrio é encontrado em locais ectópicos. Endometriose, em que endométrio é encontrado em superfícies serosas, ao redor do ovário, ou no peito, não é relatada em espécies domésticas. Alterações macroscópicas em adenomiose são principalmente espessamento localizado do miométrio. Em casos dramáticos, há cistos formados no miométrio. Às vezes, em cadelas, o útero sofre um aumento simétrico difuso ou um aumento assimétrico focal próximo à cérvix (Fig. 18-25). Microscopicamente, glândulas endometriais, estroma ou ambos estão dentro do miométrio.

Fig. 18-25 Adenomiose, corpo uterino, cadela. Espécime fixado com formalina.
O miométrio *(porção mais externa)* encontra-se infiltrado e expandido por múltiplos cistos do estroma e glândulas endometriais. Muitas dessas glândulas estão repletas de pus, e o endométrio está expandido em função da inflamação secundária a uma infecção bacteriana.

(Cortesia de Dr. R.B. Miller, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Neoplasmas

Os neoplasmas uterinos não são comuns nos animais domésticos. Carcinoma na vaca e leiomioma na cadela são os mais frequentes. Linfoma, que afeta múltiplos locais do corpo, é um neoplasma comum na vaca.

Carcinoma do endométrio é bem conhecido no gado e é encontrado no momento da inspeção da carne. A causa é desconhecida. A lesão microscópica inicial é encontrada mais frequentemente nas regiões mais profundas das glândulas endometriais dos cornos uterinos e menos frequentemente nas glândulas do corpo uterino. Com o aumento do tamanho, este neoplasma causa um espessamento da parede uterina sem qualquer alteração do epitélio luminal. Uma resposta esquirrosa, deposição de grandes quantidades de tecido fibroso, é uma lesão característica e torna o neoplasma firme e duro, formando faixas localizadas de constrição na superfície serosa. O neoplasma pode ser pequeno e em forma de anel ou envolver uma grande área da parede uterina. Microscopicamente, o neoplasma é facilmente

distinguido do endométrio normal pelo seu tamanho aumentado, pleomorfismo e desarranjo das células epiteliais glandulares com concomitante reação esquirrosa. As metástases ocorrem para os linfonodos regionais (ilíacos) e pulmões, e semeiam para a superfície serosa do abdome.

Em vacas, o linfossarcoma na forma enzoótica é causado pelo retrovírus da leucemia bovina e comumente acomete um grupo de três órgãos: coração, abomaso e útero, bem como os linfonodos. No útero, assim como em outros locais, a infiltração das células neoplásicas pode ser focal, multifocal ou multifocal a coalescente e com até 3 cm de espessura (Fig. 18-26). As áreas acometidas apresentam uma coloração amarelo-clara, são pouco friáveis e ocasionalmente com centro necrótico e espessado, ou podem substituir todas as camadas da parede uterina. Um útero extensivamente acometido pode sustentar uma gestação, mesmo em uma fase mais avançada da doença.

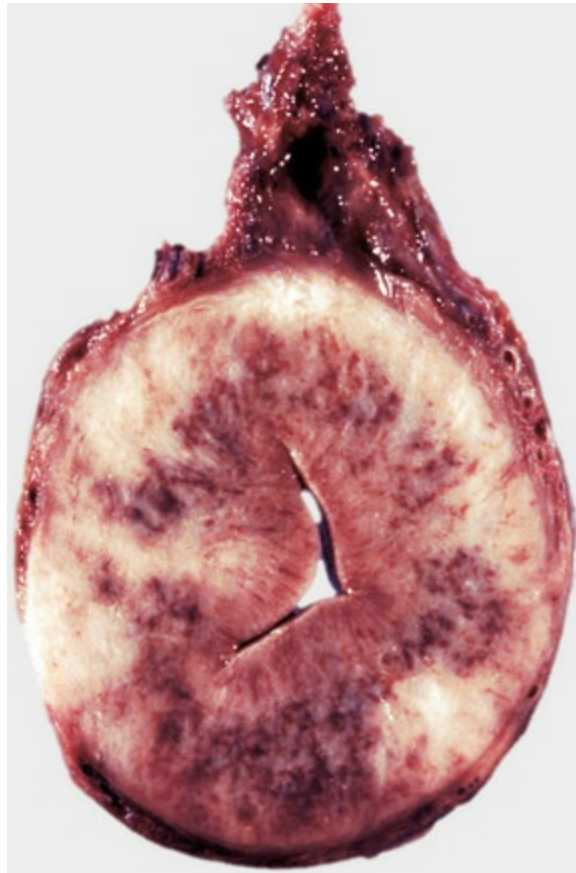



Fig. 18-26 Linfoma (linfossarcoma), útero, corte transversal, vaca.
A mucosa, a lâmina própria e o miométrio são expandidos pelos linfócitos neoplásicos. As regiões com uma coloração vermelho-escura a marrom são áreas de necrose e hemorragia.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Leiomiomas uterinos na cadela são muitas vezes neoplasmas múltiplos e podem ocorrer na cérvix e na vagina (Fig. 18-27, *A* e *B*). O estrogênio provavelmente

desempenha um papel na causa e manutenção desses neoplasmas. Em outras espécies domésticas, no entanto, esses neoplasmas são raros e tendem a ser solitários. Eles são bem demarcados, não encapsulados, esféricos e variam de tamanho. Se eles são pequenos, estão confinados na parede da vagina, da cérvix ou do útero ou podem se projetar para o lúmen, para a superfície serosa do útero ou para o interior do canal pélvico. Alguns neoplasmas luminais, especialmente aqueles localizados na vagina, são pedunculares, o que os tornam suscetíveis a traumas ou torções. Eles são geralmente firmes, róseos ou brancos, e ocasionalmente calcificados ou edematosos. A coloração está relacionada à quantidade de tecido fibroso ao longo das células musculares lisas espirais; nos neoplasmas brancos, o tecido fibroso é o componente predominante.

A

B

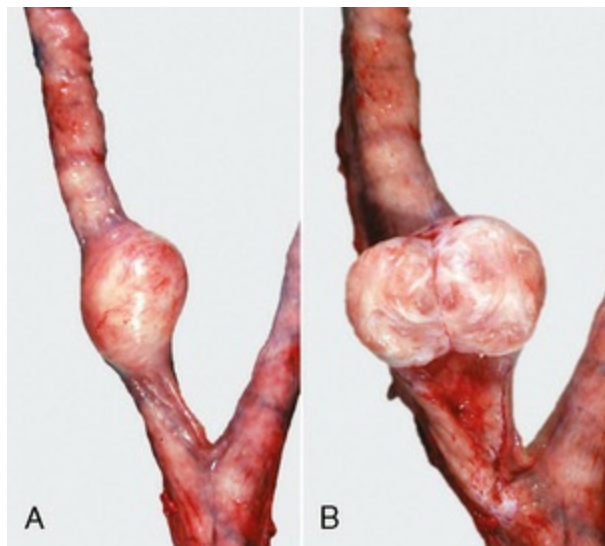



Fig. 18-27 Leiomioma, útero, cadela.

A, Observe uma massa firme e bem circunscrita no corno uterino esquerdo. **B,** A superfície de corte do leiomioma mostra um conteúdo gelatinoso com bandas de músculos lisos e tecido conjuntivo. Esta massa está localizada no miométrio, de onde surge.

(Cortesia de Dr. D. D. Harrington, College of Veterinary Medicine, Purdue University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Placenta e Feto

Falhas na Gestação

A manutenção da gestação é um daqueles eventos miraculosos que geralmente desafiam a lógica, e provavelmente há mais dúvidas do que certezas sobre os fenômenos envolvidos na gestação e no desenvolvimento embrionário e fetal. O feto é alogênico e, portanto, considerado estranho à mãe. Ainda assim ele sobrevive, mesmo que ambos sejam capazes de montar uma resposta imune um contra o outro. É necessária tolerância ou supressão do sistema imune materno, mas esses mecanismos ainda não foram completamente elucidados, e ainda há pouca concordância sobre como isso realmente ocorre. Mecanismos em roedores e primatas são estudados em detalhe e envolvem vários processos em potencial, incluindo:

- Um papel ativo de sistemas como o sistema ligante Fas/Fas em que as células imunes ativas sofrem apoptose quando em contato com o trofoblastos expressando o ligante Fas.
- A supressão da imunidade material no endométrio pela produção de indolamina 2,3 dioxigenase (IDO), que inibe o triptofano, um aminoácido necessário para o crescimento e o desenvolvimento dos linfócitos T.
- A falta de expressão MHC em trofoblastos.
- Alteração do equilíbrio de linfócitos T_H e supressores.

As considerações imunológicas são apenas uma parte da manutenção da gravidez. Existem influências hormonais, especialmente a manutenção da concentração de progesterona sérica e uterina pelo corpo lúteo e placenta. Estressores e citocinas sistêmicas, tais como prostaglandinas, podem causar luteólise do corpo lúteo e terminar a gravidez durante o tempo quando a prenhez é dependente do corpo lúteo (toda prenhez em vacas, cabras, porcas e cadelas, e até 50 dias de gestação em éguas, ovelhas e gatas).

Acredita-se que o feto seja capaz de induzir o próprio parto. Condições de doença imitam o parto normal, de forma que em condições de estresse fetal, tais como doenças maternas ou fetais, hipertermia e hipoxia, o feto secreta ACTH hipofisário, que resulta na produção de glicocorticoides pela glândula adrenal fetal. O corticosteroide aumenta a síntese de estrogênio na placenta, que causa aumento da expressão dos receptores de oxitoxina no miométrio e a síntese e liberação da $PGF_{2\alpha}$ pelo endométrio. A $PGF_{2\alpha}$ inicia a contração miometrial e causa luteólise e uma diminuição da produção de progesterona. Lise do corpo lúteo resulta em secreção de

relaxina e uma nova redução na concentração de progesterona. A secreção de relaxina e a redução de progesterona promovem a separação da placenta do endométrio por meio da promoção de atividade da colagenase. O início do nascimento por este processo resulta em um feto fresco (não autolisado), enquanto uma morte fetal rápida resulta na perda da gestação por meio de outros mecanismos, e o feto, por passar um tempo maior sob a temperatura corporal, estará autolisado.

O concepto é o produto da concepção, sendo composto pelo embrião, a parte que dará origem ao adulto, e as membranas. O momento em que os embriões tornam-se fetos é discutido; alguns acreditam que é o momento em que o embrião desenvolve características que permitem que a espécie e o sexo sejam determinados fenotipicamente, e outros consideram que seja quando o embrião começa os movimentos espontâneos. Em grandes animais, este momento ocorre com aproximadamente 35 a 45 dias de gestação.

A perda gestacional é dividida em fases baseadas no desenvolvimento fetal e potencial viabilidade, como se segue:

- Mortalidade embrionária precoce ocorre na fase embrionária, geralmente menos de 35 a 45 dias em animais de grande porte e cerca de 20 dias em cães e gatos.
- Perda fetal (aborto) ocorre na fase de desenvolvimento fetal, quando o feto não é independentemente viável.
- O natimorto ocorre quando o feto é potencialmente viável.

O resultado exato da mortalidade embriônica precoce e fetal é imprevisível e é influenciado, entre outras coisas, pela causa da falha na gestação, espécie, fase da gestação e número de fetos. Os resultados principais são as seguintes:

1. Morte embrionária e retorno ao estro no intervalo normal
2. Morte embrionária e retorno atrasado ao serviço
3. Perda fetal sem autólise
4. Perda fetal com autólise
5. Mumificação
6. Maceração
7. Natimorto

A mortalidade embrionária ocorre em todas as espécies, e as causas são descritas na próxima seção. Perda fetal sem autólise é a norma em cavalos, ovelhas e cabras. Na cadela e gata, a vida útil do corpo lúteo é longa no animal não grávido e

semelhante à gravidez. Quando a morte embrionária ou fetal ocorre em carnívoros domésticos, o corpo lúteo e os produtos do concepto podem ser retidos até aproximadamente o período normal do parto. Portanto, a autólise fetal é comum.

A mumificação é um dos possíveis resultados da morte fetal. Em vez de ser expelido logo após a morte, o feto é retido e progressivamente desidrata, tornando-se uma massa firme e seca, marrom a enegrecida, em função da degradação da hemoglobina, e a pele coriácea recobre os outros órgãos desidratados (Fig. 18-28). A causa de morte pode ser infecciosa ou não infecciosa, e os organismos que promovem a lise do tecido morto devem estar ausentes e o colo do útero deve ser fechado para evitar a entrada de organismos putrefativos. As situações em que a mumificação ocorre mais comumente são listadas na Tabela 18-2. Na gravidez gemelar na égua, o feto mumificado e o feto que sobrevive mais abortam juntos antes do termo. Nas infecções por parvovírus em porcas, os fetos mumificados são retidos e nascem no momento do parto juntamente com os fetos viáveis. Em qualquer espécie com gestação de um único indivíduo, o feto mumificado pode ser eliminado em qualquer momento ou permanecer retido indefinidamente.

Fig. 18-28 Falha na gestação, feto mumificado, porca.

Este feto morreu ainda dentro do útero, e o fluido foi reabsorvido. A morte do feto no útero seguida de desidratação normalmente demora mais de 1 semana para ocorrer.

(Cortesia de Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Tabela 18-2 Falhas na Gestação

GUIA PARA AUTÓLISE FETAL*	
Tempo desde a Morte	**Alteração**
12 h	Córnea turva, fluido amniótico tingido de sangue

24 h	Fluido nas cavidades corporais
36 h	Fluido gelatinoso no subcutâneo
72 h	Olhos desidratados
144 h	Carcaça desidratada, sem conteúdo abomasal

CAUSAS COMUNS DA MUMIFICAÇÃO FETAL	
Égua	Gestação gemelar
Vaca	Infecção por vírus BVD, tricomoníase
Cadela	Herpesvírus canino
Gata	Torção de um corno uterino
Porca	Infecção por Parvovírus
AGENTES ABORTOGÊNICOS COMUNS A TODAS AS ESPÉCIES	
Brucella sp.	
Campylobacter sp.	
Chlamydophila abortus	
Coxiella burnetii	
Herpesvírus	
Leptospira interrogans	
Listeria monocytogenes	
Mycoplasma e Ureaplasma spp.	
Neospora caninum	
Salmonella sp.	
Toxoplasma gondii	

BVD, Diarreia viral bovina.

* Fonte: Dillman RC, Dennis SM: *Am J Vet Res* 37: 403-407, 1976.

Maceração é quando o feto se torna liquefeito (Fig. 18-29). Esse processo requer bactérias no útero, as quais podem ser aquelas causadoras da morte fetal ou podem ser organismos putrefativos que entraram no útero pela cérvix. Além da

desintegração do feto (Fig. 18-29), o útero também apresenta lesões. Endometrite ou piometra pode estar presente; o tipo de lesão depende de se a cérvix encontra-se aberta ou fechada. A endometrite e a piometra tendem a se tornar severas e crônicas. Enfisema ocorre quando as bactérias são formadoras de gás, tais como clostrídios. Toxemia e morte materna são prováveis se as bactérias produzem exotoxinas potentes. Os ossos fetais resistem ao processo de maceração, e caso o útero mantenha o tônus muscular, esses ossos podem causar perfurações.

Fig. 18-29 Falha na gestação, feto macerado, cordeiro.

Ossos e pelos fetais e uma massa pastosa de coloração marrom preenche o útero. A ovelha era infértil.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

O índice geral de diagnóstico publicado pelos laboratórios de diagnóstico de veterinária para a determinação da causa da falha esporádica de gravidez é de cerca de 50%. A identificação da causa da perda embrionária é muito baixa porque raramente há tecidos embrionários ou placentários para examinar. Acredita-se que o embrião se dissolve, mas o concepto é tão pequeno que pode não ser encontrado. Existem causas infecciosas reconhecidas para a mortalidade embrionária inicial, e a infecção geralmente ocorre no momento ou próximo ao momento do coito ou da concepção. Micro-organismos como *Campylobacter, Tritrichomonas* e *Ureaplasma*, e infecções endometriais não específicas são exemplos comuns. Aparentemente, as anormalidades cromossômicas respondem pela maioria das causas não infecciosas.

Embora a taxa de sucesso global de diagnóstico na perda fetal esporádica (aborto) seja de cerca de 50%, a taxa de sucesso é maior em surtos. Muitas das causas reconhecidas são infecciosas, pois as infecções são geralmente de fácil identificação (Tabela 18-3). Esta situação leva a uma abordagem geral para determinar se a perda da gestação é infecciosa ou não.

Tabela 18-3 Ocorrência das Causas de Falhas Esporádicas da Gestação nas Diversas Espécies Domésticas

Causas	Equina (%)	Bovina	Ovina	Caprina	Suína
Não diagnosticadas	40	60	60	52	53
Não infecciosas	26*	3	5	10	1
Infecciosas	34	37	35	38	45
Placentite	12	5	9	3	7
Viral	9	3	0	0	20
Bacteriana	10	16	25	31	32
Protozoária	0	16	10	7	0

*Ver o Quadro 18-5.

Exame do feto e da placenta

A despeito da espécie envolvida, a investigação da falha na gravidez requer um bom senso a respeito do que pode ser alcançado. Dependendo da situação, essa investigação pode apresentar um impacto econômico, zoonótico, ou pode simplesmente apelar para nossa curiosidade científica. Fatores maternos, fetais e placentários devem ser considerados. Existem causas infecciosas comuns a todas as espécies (Tabela 18-2), causas que são espécies-específicas, e aquelas que são geograficamente importantes (Tabela 18-4).

Tabela 18-4 Doenças Específicas ou Regionalmente Importantes que Causam Falhas na Gestação

Espécies	Causa
Equina	Progesterona sérica insuficiente
	Herpesvírus equino tipo 1
	Toxicose por ervas (*Neotyphodium coenophialum*)
	Hiperplasia da tireoide/síndrome musculoesquelética
Bovina	*Brucella abortus*
	Aborto pelo sopé da montanha
	Aborto pelo pinheiro Ponderosa
	Campylobacter fetos
	Tritrichomonas foetus
Ovina	*Listeria monocytogenes*
	Brucella ovis

	Doença de Wesselsbron
	Febre do vale Rift
	Vírus do Cache Vale
	Salmonella sp.
	Deficiência de iodo
Caprina	*Brucella melitensis*
	Deficiência de iodo
Suína	Leptospirose

Estas não são as mais comuns em todas as áreas. As causas comuns estão listadas na Tabela 18-3.

O exame do feto e da placenta e a amostragem de tecido são basicamente para responder à pergunta: existe alguma anormalidade fetal ou placentária para explicar a falha da gravidez? Alguns insucessos em determinar as causas estão na falha em submeter amostras apropriadas. Quando possível, encaminhar ao laboratório todo o feto e as membranas. Quando isso não é possível, o sucesso em excluir fatores fetais ou placentais depende do envio de amostras corretas, e em parte depende do conhecimento sobre quais amostras devem ser encaminhadas. Cada laboratório diagnóstico apresenta uma lista de amostras para maximizar o sucesso do diagnóstico.

Cada espécie e cada raça de animal apresentam taxas esperadas de desenvolvimento e tamanho ao nascimento. Variações nesse desenvolvimento normal indicam uma anormalidade que precisa ser explicada. Peso fetal e placentário, tamanho fetal, incluindo o comprimento craniocaudal, e grau de desenvolvimento em relação ao tempo de gestação são parâmetros básicos e mudanças que podem indicar nutrição materna aumentada ou inadequada, doenças concomitantes ou suficiência placentária.

O grau de autólise fetal e de evidências de sofrimento fetal fornece informações úteis. Quando em sofrimento ou em hipoxia, o feto engole e aspira conteúdo amniótico, e o mecônio é liberado para o líquido amniótico. A pigmentação da pele por mecônio pode ser visível (Fig. 18-30). Escamas de queratina e mecônio do fluido amniótico serão encontradas nos pulmões quando for realizada uma avaliação histológica. Quando o feto fica preso no canal do parto por um determinado período de tempo, há o desenvolvimento de edema localizado, como na língua e face (Fig. 18-30). A pressão do canal de nascimento restringe o fluxo venoso e linfático, e qualquer parte fetal aprisionada exteriormente ao canal do parto é edematosa. A autólise fetal

foi estudada em ovelhas e fornece o tempo aproximado da morte fetal antes de sua expulsão. De forma geral, acredita-se que o feto autolisado morre tão rapidamente que não consegue iniciar o próprio parto, como ocorreria nos casos de septicemia ou viremia. Um feto sem autólise inicia seu próprio parto.

Fig. 18-30 Distocia, cordeiro.

Este cordeiro grande morreu durante o parto. Ficou preso no canal do parto pelos ombros e o membro anterior direito, que estava flexionado (dobrado para trás). O cordeiro ficou com hipoxia e defecou o mecônio, visível como manchas amareladas na pele caudal aos ombros. A cabeça e o membro anterior esquerdo ficaram edemaciados e a pele, ressecada. A pele do restante do corpo está úmida por causa do líquido amniótico (e mecônio), indicando que esta parte do corpo estava na vagina e no útero.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

A resposta do feto a uma doença é similar à observada nos indivíduos adultos (Fig. 18-31), especialmente próximo ao parto; entretanto, muitas respostas serão rudimentares, dependendo da fase da gestação. Até onde sabemos, o feto é estéril, não apresentando flora ou fauna. A exposição a agentes patogênicos ou ambientais ocorre a partir do contato com o ambiente externo ou com as infecções maternas. Muitos desses patógenos apresentam uma afinidade pelo trato reprodutor e podem infectar e/ou iniciar a falha da gestação em diversas espécies. Agentes comuns a todas as espécies estão listados na Tabela 18-2. Alguns deles são discutidos a seguir.

Fig. 18-31 Deficiência de iodo, bócio, feto caprino.

Este feto apresenta um grande aumento das glândulas tireoides, em ambos os lados, alopecia *(seta)*, e mixedema evidente no tecido subcutâneo do tórax e abdome, que são as lesões clássicas de um hipotireoidismo severo.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Falha da Gravidez em Animais Domésticos

Cada espécie apresenta causas conhecidas e comuns e perfil de lesões e condições que determinam falhas na gestação. A Tabela 18-3 lista os prováveis sucessos de diagnósticos laboratoriais e os tipos de doenças e condições esperados.

Na maioria das espécies, as causas conhecidas de falha da gravidez são as doenças infecciosas e, portanto, um dos processos de diagnóstico inicial é separar as causas em infecciosas e não infecciosas. Causas não infecciosas afetam o feto ou a placenta, ou ambos. Conhecer a anatomia normal, portanto, é essencial, e algumas das estruturas originais de cada espécie são listadas a seguir. Lesões fetais não infecciosas são relativamente uniformes em todas as espécies. Anomalias afetam o feto principalmente, a menos que sejam suficientemente graves ou grandes para causar distocia e morte materna subsequente. Alguns exemplos são hidrocefalia, fetos com hidropisia e artrogripose. Essas são encontradas esporadicamente em todas as espécies.

Muitas das causas conhecidas de falha da gravidez são infecciosas, e alguns desses agentes infecciosos afetam todas as espécies (Tabela 18-2). Micro-organismos do mesmo gênero produzem lesões semelhantes em espécies diferentes.

Doenças virais

Vírus importantes são o herpesvírus e o pestivírus. Herpesvírus causam a falha de prenhez em vacas, éguas, porcas, e, menos frequentemente, em outras espécies domésticas. Geralmente, as lesões macroscópicas nos fetos são focos múltiplos distribuídos aleatoriamente de necrose aguda, de cinza pálido a branco, mais comumente vistos no fígado (Fig. 18-32, *A*). Geralmente, o fígado do feto aumenta de tamanho, e os focos de necrose são áreas brancas visíveis, atingindo dimensões de 1 a 2 mm (Fig. 18-32, *B*). Os focos podem ser vermelhos por hemorragia. Lesões semelhantes ocorrem com menor frequência em outros órgãos, incluindo pulmões, rins, cérebro ou virtualmente qualquer outro órgão. A placenta pode ser edematosa, mas na maioria das espécies domésticas, não há outras mudanças. Pestivírus em bovinos (vírus BVD), ovinos (vírus da doença de fronteira) e suínos (vírus da peste suína clássica) produzem um espectro similar da doença. Eles causam morte fetal ou malformação, dependendo da cepa viral, da idade fetal e do estágio de desenvolvimento do sistema imunológico fetal. As lesões placentárias e fetais podem estar ausentes ou ser apenas infiltrados linfocíticos microscópicos no coração e cérebro. Malformações fetais causadas por estes são discutidos na próxima seção e em outros capítulos, especialmente do sistema nervoso.

Fig. 18-32 Infecção por herpesvírus equino tipo 1, feto equino abortado.

A, As alterações típicas de um abortamento por herpesvírus incluem pulmões borrachentos sólidos, múltiplos focos de necrose no fígado. **B**, Múltiplos focos brancos de 1 mm aleatoriamente distribuídos no fígado são característicos de uma necrose causada pela infecção por herpesvírus. Este caso é mais corado do que a maioria.

*(**A** cortesia de Dr. RB Miller, Ontario Veterinary College, University of Guelph.) **B**, Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)*

Doenças bacterianas

São inúmeras as espécies bacterianas capazes de causar inflamação da placenta e septicemia fetal. Quase qualquer organismo que provoca bacteremia e septicemia pode infectar o útero grávido; exemplos comuns são *Brucella, Salmonella, Listeria* e *Campylobacter* spp. A entrada no corpo é muitas vezes depois de transmissão fecal-oral e, em seguida, disseminação hematogênica. Alguns entram por transmissão venérea. Gêneros importantes estão listados na Tabela 18-2. Em todas as espécies de animais domésticos, *Salmonella, Campylobacter* e *Listeria* sp. causam doença intestinal, e se ocorrer bacteremia, podem causar infecção placentária e fetal. Algumas bactérias têm uma afinidade especial para o trato reprodutor, e há gêneros que infectam praticamente todas as espécies de animais domésticos. *Brucella, Leptospira,*

Chlamydophila e *Coxiella* spp. são particularmente importantes. Causas bacterianas comuns ou importantes de falha da gravidez são descritas para aquelas espécies nas quais elas são especialmente importantes.

Doenças de protozoários

Os protozoários de importância são o *Toxoplasma gondii* e o *Neospora caninum*. *Toxoplasma gondii* pode causar a falha da gravidez em praticamente todas as espécies, exceto em bovinos. Da mesma maneira, a lista de animais domésticos afetados por *Neospora caninum* está crescendo. Existem também casos esporádicos de aborto por *Sarcocystis* sp. As lesões vistas com esses protozoários incluem necrose placentária multifocal e focos microscópicos de necrose e inflamação em muitos órgãos fetais, especialmente o cérebro.

Falha na Gestação em Equinos

Falha não infecciosa da gestação

Qualquer falha da gestação sem uma causa infecciosa é colocada na categoria de falha de gestação não infecciosa. A lista potencial é muito longa, e as condições específicas variam com as espécies domésticas. Todas as espécies domésticas têm anomalias fetais esporádicas, hiperplasia tireoidiana e bócio, e distocia.

Os equinos são os únicos que apresentam um grande número de causas não infecciosas de abortamento (Quadro 18-5), relacionadas à aparente falta de reserva placentária e sua placentação microcotiledonária.

Quadro 18-5 Causas não Infecciosas de Falhas na Gestação de Equinos

Gestação gemelar

Anomalias no cordão umbilical

- Comprimento excessivo
- Torção
- Muito curto

Desenvolvimento inadequado das vilosidades

- Fibrose endometrial

Hiperplasia da tireoide e doença musculoesquelética

Descolamento prematuro da placenta

Gestação no corpo uterino

Anomalias fetais geralmente são raras e esporádicas em equinos. Em algumas regiões, especialmente onde a qualidade alimentar durante o inverno é insuficiente, potros são perdidos por causa de hiperplasia da tireoide e doenças musculoesqueléticas (TH-MSD). A lesão da tireoide é uma hiperplasia microscópica, mas não há aumento macroscópico das glândulas. Exame histológico de rotina da tireoide é, portanto, necessário para fazer este diagnóstico. Doenças musculoesqueléticas vistas nesta síndrome incluem prognatia, deformidade flexural, frouxidão articular e rupturas de tendão, presumivelmente pelo hipotireoidismo.

A avaliação de lesões placentárias requer um conhecimento da anatomia normal do tecido, e existem muitas características e estruturas que são normais, mas que aparentam ser uma lesão (Quadro 18-6). É importante avaliar a placenta equina para o seguinte:

- Tudo o que reduz a área placentária, tal como as regiões avilosas.
- Lesões da estrela cervical (Fig. 18-33).
- Comprimento excessivo (o normal é 36-83 cm) e torção (Fig. 18-34) do cordão umbilical.
- Lesões da membrana amniótica (placas amnióticas [Fig. 18-35, *A*]).

Quadro 18-6 Estruturas Normais da Placenta Equina Confundidas com Lesões

Placas amnióticas

Regiões sem vilosidades:

- Bolsas corioalantoides
- Grandes vasos
- Inserção do cordão
- Localização na tuba uterina
- Estrela cervical

Hipomane

Bolsas alantoides

Remanescente do saco vitelino

Fig. 18-33 Placentite bacteriana, estrela cervical, égua.

O córion na estrela cervical está espessado pelo edema, e apresenta fibrina, debris necróticos e exsudato supurativo na superfície.

(Cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)

Fig. 18-34 Torção do cordão umbilical, feto equino.

Este feto abortado envolto em seu âmnio apresenta um longo e torcido cordão umbilical. Os cordões torcidos são geralmente maiores do que 83 cm, um fator de risco para a torção.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

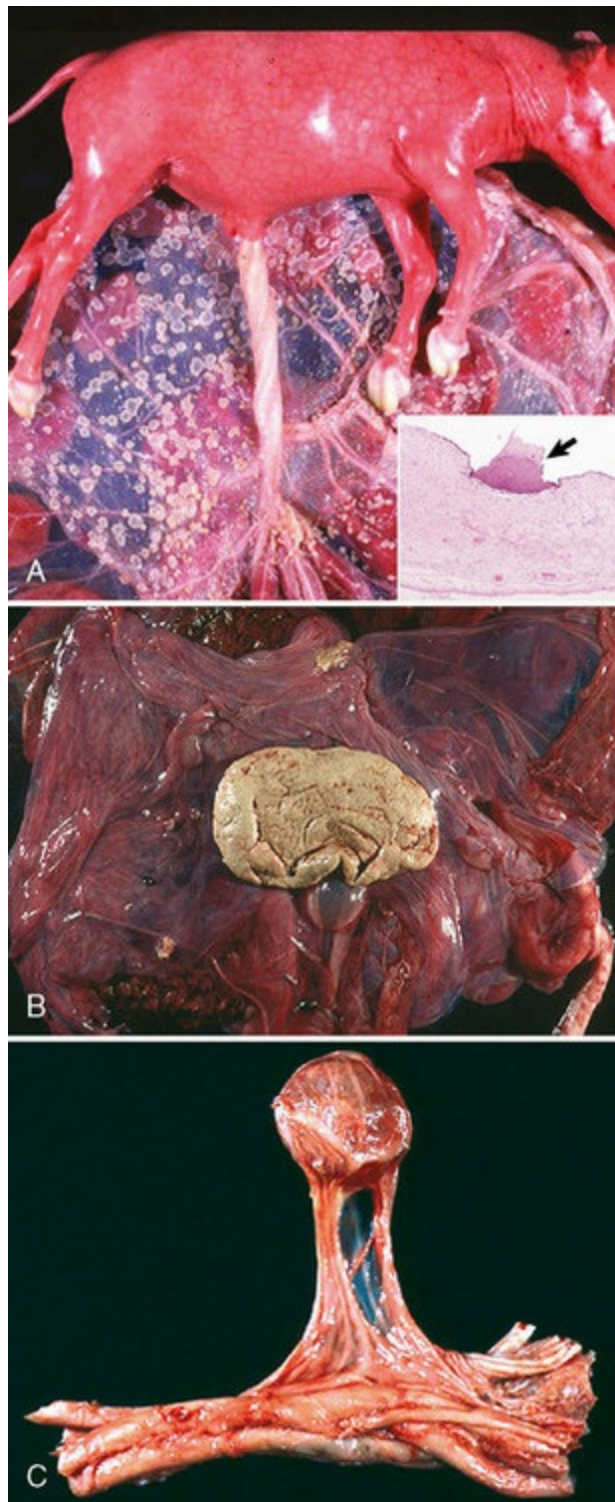



Fig. 18-35 Estruturas incidentais, placenta.

A, Placas amnióticas, feto e placenta de bovino. Múltiplas placas brancas elevadas circundadas com até 1,5 cm de diâmetro estão presentes no lado fetal do âmnio. Elas são estruturas incidentais normais compostas por epitélio escamoso estratificado queratinizado. *Inserção,* uma placa amniótica *(seta)*. Coloração H&E. **B,** Hipomane, alantoide, placenta equina. Estes discos flexíveis achatados com até 10 cm de diâmetro são o resultado final da agregação de sedimentos do fluido alantoide de cavalos e outros equídeos. São achados incidentais. **C,** Remanescente do saco vitelino mineralizado, cordão umbilical, feto equino. Os remanescentes do saco vitelino observados na porção alantoide do cordão umbilical são estruturas incidentais. Observe que, neste caso, o saco vitelino é conectado por uma haste contendo vasos sanguíneos e está localizado na junção do cordão umbilical e do alantoide.

*(**A** cedida pelo Department of Veterinary Biosciences,The Ohio State University, e Noah's Arkive, College of Veterinary*

Medicine, The University of Georgia. ***Inserção*** *cortesia do Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, The University of Tennessee.* ***B*** *cortesia de Dr. M. McCracken, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.* ***C,*** *Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)*

Normalmente, as vilosidades coriônicas desenvolvem-se onde é feito o contato entre o endométrio e o córion. Regiões pequenas e insignificantes da placenta avilosa ocorrem no seguinte:

- Na área de contato entre córion e endocérvice (estrela cervical).
- Em locais dos cálices endometriais (bolsas corioalantoicas).
- Onde há dobras do córion.
- Sobre vasos de grande porte no corialantoide.
- No local da inserção do cordão umbilical.

Duas outras estruturas que causam confusão são o hipomane e o saco vitelino remanescente. Quase todas as éguas apresentam em sua placenta hipomane na cavidade alantoide. Essas estruturas são concreções flexíveis de precipitados alantoides com coloração que varia de branco a levemente avermelhado (Fig. 18-35, *B*). O remanescente do saco vitelino é o tecido remanescente do saco vitelino que é uma estrutura cística circular encontrada na porção alantoide do cordão umbilical, da junção entre o âmnio e o cordão até a junção com o corialantoide. Ele pode estar circundado por vasos umbilicais ou se estender do tecido do cordão umbilical por meio de um pedúnculo (Fig. 18-35, *C*). Geralmente este remanescente é mineralizado, e, quando aberto, apresenta um centro preenchido por líquido e uma parede ossificada. A superfície externa é lisa; contudo, a superfície interna apresenta um padrão semelhante à calvária. Às vezes é confundido com o crânio de um gêmeo ou um *amorphus globosus* (ver a seção Falha da Gestação em Ruminantes; Fig. 18-36). O achado normal comum final são sacos alantoides. Esses são evaginações do alantoide na cavidade alantoide para formar um pequeno pólipo. Por vezes, esses têm um longo pedúnculo.

Fig. 18-36 Monstro acardíaco (*amorphous globosus* bovino).

Esta estrutura, coberta por pelos, é o remanescente de um feto gêmeo e está ligado à placenta do gêmeo normal por um pedúnculo. É um achado raro em bovino e geralmente não apresenta maiores consequências.

(Cortesia do Dr. J. Edwards, College of Veterinary Medicine, Texas A&M University, e do Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

A gestação gemelar é uma causa não infecciosa comum de abortamento em éguas. As vilosidades coriônicas não se desenvolvem sobre a área de contato entre as duas placentas. Dessa maneira, a área funcional do córion dos dois indivíduos é apenas um pouco maior do que em uma gestação de um único potro. Fetos de gestação gemelar geralmente apresentam retardo no crescimento. Fetos equinos gêmeos abortados normalmente aparentam ter morrido em momentos diferentes. Acredita-se que a morte seja causada por uma insuficiência placentária. Quando o espaço disponível no útero é divido igualmente, o que ocorre em aproximadamente 80% dos casos, os dois indivíduos morrem e são abortados na fase intermediária da gestação. Nos casos em que há uma grande diferença na divisão desse espaço, o gêmeo favorecido apresenta uma chance de sobrevivência, enquanto o outro morre e sofre mumificação.

Existem inúmeras anormalidades que acometem o cordão umbilical de equinos, incluindo comprimento excessivo ou comprimento inadequado, e torção. Na torção do cordão umbilical, a medula é geralmente maior do que o normal e excessivamente torcida (mais de três voltas completas). Para um cordão torcido ser qualificado como funcionalmente significativo, deve haver comprometimento dos vasos umbilicais e úraco. A parede do úraco é mais fina e flexível do que as artérias ou veias umbilicais, sofrendo constrição com mais facilidade. Distensões locais no úraco podem ocorrer entre as torções em qualquer região ao longo de seu trajeto do umbigo até a cavidade alantoide. Nesses casos, o cordão se encontra edematoso e hemorrágico, além de apresentar uma alternância de segmentos congestos e distendidos vermelhos com

segmentos constritos, torcidos e pálidos (Fig. 18-34). Na superfície das regiões afetadas do cordão umbilical geralmente observa-se fibrina.

Em éguas, uma fibrose endometrial, normalmente decorrente de endometrite prévia, reduz a área de endométrio disponível para a formação da interface maternofetal (Fig. 18-16). Vilosidades coriônicas-microcotilédones não se desenvolvem onde não há endométrio com glândulas. Nas grandes áreas de fibrose endometrial, o córion não desenvolve os microcotilédones e suas vilosidades. As éguas severamente acometidas são capazes de emprenhar, mas não conseguem levar a gestação a termo, pois a área funcional da placenta está muito reduzida.

O descolamento precoce da placenta em éguas tem sido descrito de duas maneiras. A primeira ocorre próximo ao momento do parto, fazendo com que o corioalantoide apareça pela vulva com a estrela cervical intacta. Isso é conhecido como exposição do "saco vermelho", porque o córion exposto é de uma cor vermelho-brilhante. Embora a porção caudal do corialantoide esteja descolada da parede uterina, a porção cranial permanece fixa, causando rompimento do corialantoide pelo corpo da placenta mais do que da estrela cervical. A outra maneira ocorre em algum momento antes do parto. De forma prematura, as áreas descoladas se tornam desidratadas e com uma coloração marrom.

Outra doença placental equina é chamada de *gestação de corpo*. Morte fetal e aborto ocorrem como resultado de insuficiência placentária e desnutrição fetal. O lugar de fixação embrionária fetal inicial é no corpo do útero em vez de na bifurcação dos cornos uterinos. O feto ocupa o corpo uterino em vez de um dos cornos, e é observado um subdesenvolvimento da placenta nos cornos. Alguns fetos se expandem em tamanho de modo que a placenta se estende até a cérvix, onde ela é avilosa e torna-se infectada com organismos vaginais.

Falhas infecciosas da gestação

Vírus

O herpesvírus equino 1 (EHV-1) é uma das mais importantes causas de falha da gestação em éguas. O EHV-1 infecta o epitélio respiratório, mas após o envolvimento linfonodal, o vírus é transportado para o útero (e outros tecidos) em leucócitos nos quais a infecção de células endoteliais uterinas arteriolares ocorre. O vírus também está localizado entre a interface maternofetal e em microcotilédones. O dano microvascular resultante leva a edema, trombose, hemorragia e infarto dos microcotilédones. O endométrio tem linfócitos perivasculares, neutrófilos e histiócitos. O fluido que escapa através do endométrio danificado separa as camadas materna e fetal, permitindo assim que o vírus do endométrio entre na placenta e no feto. As células endoteliais fetais e as células da maioria dos órgãos são, então,

infectadas com o vírus. A lesão clássica, como na maioria dos herpesvírus, é a necrose hepática focal. A necrose focal ocorre microscopicamente em muitos outros órgãos também. Morte do epitélio bronquiolar e exsudação de fibrina produzem pneumonia difusa. Focos de fibrina na traqueia são formados em alguns casos, e esta é uma lesão característica. EHV-3 (exantema coital equino) e EHV-4 produzem uma lesão semelhante, mas com muito menos frequência.

O vírus da arterite viral equina (um arterivírus) é a causa de abortamento em éguas; contudo, na maioria dos casos não se observam lesões no feto. Nesta espécie, o mecanismo provável é a anoxia fetal devido a uma compressão dos vasos sanguíneos uterinos em função de uma miometrite induzida pelo vírus. Entretanto, poucos casos de arterite no córion e no miocárdio de fetos abortados foram descritos.

Bactérias

Na égua, a maioria dos patógenos bacterianos entra no útero grávido através da cérvix (Fig. 18-33), e várias bactérias estão envolvidas, incluindo os estreptococos hemolíticos, especialmente *Streptococcus zooepidemicus* (frequentemente cultivados de órgãos fetais, placentas e descargas uterinas), *Escherichia coli* e outras bactérias gram-negativas. A inflamação da corialantoide é mais grave na estrela cervical, oposta à cérvix. Expulsão do feto e morte ocorrem por causa de uma redução na área placentária causada por placentite e/ou sepse fetal, que é provavelmente mais importante. Em virtude de muitos casos terem apenas uma pequena área da placenta afetada, a estrela cervical deve ser examinada com cuidado para identificar placentite. As regiões da placenta afetadas estão edematosas e marrons, cobertas por uma pequena quantidade de exsudato fibrinonecrótico. Lesões fetais macroscópicas atribuíveis à infecção são raras. Microscopicamente, as lesões incluem neutrófilos e restos celulares na superfície do microcotilédones afetados e inflamação grave do estroma de microcotilédones e descamação do trofoblasto. As lesões fetais microscópicas são raras, apesar da facilidade de se isolar bactérias de inúmeros órgãos fetais.

Falha da Gestação em Ruminantes (Bovinos, Ovinos e Caprinos)

O processo de diagnóstico para determinar a falha da gestação em ruminantes é semelhante ao de outras espécies. Existem muitas similaridades na patogenia e morfologia das lesões de falha da gestação em ruminantes porque todos eles têm uma placenta cotiledonar. Existem diversas estruturas anatomicamente normais que são confundidas com lesões. Estas são placentação adventícia, mineralização das membranas e placas amnióticas.

No gado, a placentação adventícia é a formação de placentônios adicionais (Fig. 18-37). Mais é visto em vacas com maior taxa de parição. Isso também é considerado uma resposta hiperplásica a uma imperfeição da área superficial do placentônio. A redução na área dos placentônios em função da perda de carúnculas pode ocorrer como resultado de endometrite, remoção dos cotilédones durante uma manipulação agressiva, retirada de membranas placentárias retidas e placentite crônica. Compensação para uma área reduzida de placentônio é também alcançada pelo aumento da carúncula materna funcional existente. A placentação adventícia também é observada nos casos de hidroalantoide ou quando os fetos são resultados de clonagem. Inicialmente, essas áreas adventícias se formam de modo adjacente aos placentônios, mas podem se expandir e envolver uma região maior da superfície coriônica.

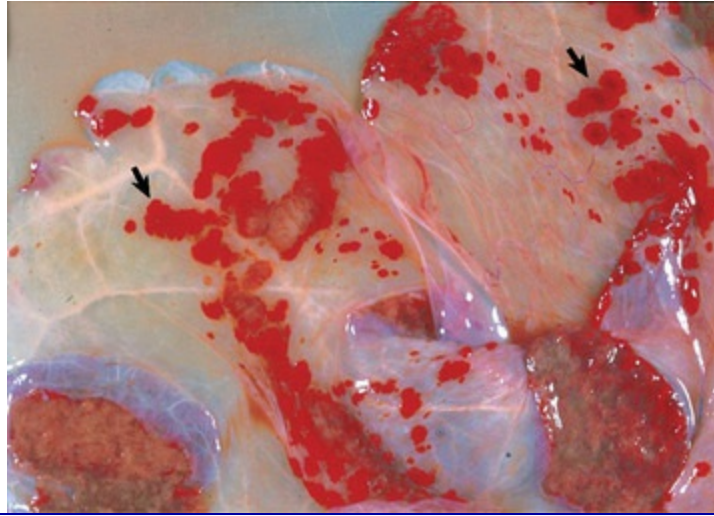



Fig. 18-37 Placentação adventícia, placenta, córion, vaca.

Locais adicionais de placentação são visíveis no córion intercotiledonário. Eles aparecem como placas vermelhas (*setas*) às vezes com vilosidades, que se estendem do cotilédone. Há uma alteração correspondente no endométrio.

(Cortesia de Drs. W. Crowell e Tyler, College of Veterinary Medicine, University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia.)

Todas as espécies apresentam placas amnióticas (Fig. 18-35, *A*). Elas são pequenas placas elevadas de tecido epidérmico, e algumas podem apresentar crescimento de pelos. Nos ruminantes, essas placas apresentam até 2 cm de diâmetro e somente estão presentes no âmnio localizado no mesmo lado do feto. Os ruminantes, em particular, apresentam normalmente mineralização da placenta, que aparecem como laços brancos localizados especialmente no córion.

Em virtude de a placentação em ruminantes ser classificada como cotiledonária, esta apresenta um grande espaço entre os placentônios, onde potencialmente podem

acumular-se micro-organismos e exsudato. Assim, a placentite crônica centralizada na área pericotiledonária e na porção intercotiledonária do córion é comum. As lesões são estereotipadas e incluem as seguintes:

1. Edema da placenta e fibrose
2. Sangria do cotilédone
3. Exsudato na superfície coriônica
4. Necrose coltiledonária

A maioria dos agentes causa uma alteração similar e o diagnóstico etiológico depende de exame microbiológico. A lista de possíveis agentes infecciosos é longa, embora existam espécies de bactérias e fungos que são mais prevalentes em alguns locais geográficos e em algumas espécies de ruminantes (a seguir).

Amorphous globosus é um achado raro e incidental, especialmente em placentas bovinas. É um tipo de monstro acardíaco, e consiste em um segundo feto severamente anômalo. Macroscopicamente, é normalmente esférico, coberto de pelos, e ligado à placenta por um cordão (Fig. 18-36). Histologicamente, vários órgãos podem ser identificados na estrutura.

Falha não infecciosa da gestação

Há uma considerável variação geográfica nos tipos de falhas não infecciosas da gestação. Anomalias fetais não relacionadas a agentes infecciosos podem assumir formas inumeráveis. Alterações no eixo hipofisário-adrenal, como a hipoplasia ou aplasia das glândulas adrenais ou anormalidades na hipófise anterior, determinarão um prolongamento da gestação. Um exemplo clássico de gestação prolongada é o caso de ovelhas que ingerem plantas da espécie *Veratrum californicum* no 14° dia de gestação. Além da ciclopia (Fig. 18-38) e da holoprosencefalia que ocorrem, a hipófise pode estar ausente.

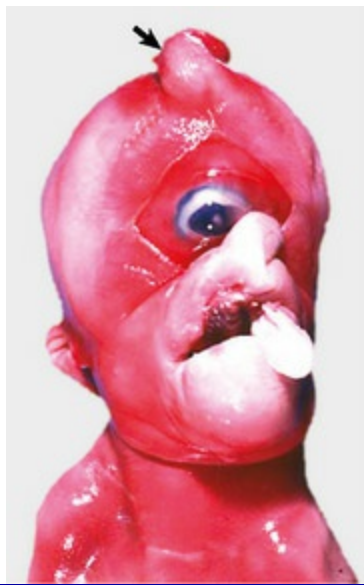



Fig. 18-38 Ciclopia, feto suíno.

Um defeito no desenvolvimento ocular e cranial resultou na fusão dos olhos (ciclope) e uma probóscide *(seta)* acima do olho. A ciclopia pode ocorrer em cordeiros nascidos de ovelhas que ingeriram a planta *Veratrum californicum* no 14° dia de gestação.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

O hidrâmnio e o hidralantoide referem-se ao acúmulo excessivo de fluido nas bolsas amniótica e alantoide, respectivamente. Essas lesões ocorrem principalmente na vaca, mas poderiam ocorrer em qualquer espécie. O volume e a composição dos fluidos placentários são principalmente regulados pelas membranas (âmnio e alantoide), e a natureza da desregulação em hidrâmnios e hidralantoides não é conhecida. Hidrâmnios também ocorrem com algum músculo facial fetal e anormalidades esqueléticas em que o comprometimento de reflexos de beber do feto reduz a remoção do fluido amniótico pelo feto. Parte do fluido alantoide é formada pela urina fetal que chega através do úraco; portanto, micção excessiva está implicada. Em bovinos, o hidralantoide ocorre em conjunto com a placentação adventícia e em algumas gestações gemelares. A composição do fluido alantoide sofre alterações, passando de normal para uma composição semelhante ao fluido extracelular materno ou fetal. Quando essas membranas são retidas após o parto, algumas vezes o fluido continua a se acumular.

No Brasil existem duas plantas tóxicas, *Tetrapterys multiglandulosa* e *Ateleia glazioviana,* que também são causas de aborto em bovinos no sudeste e no sul, respectivamente.

Falhas infecciosas da gestação

Doenças de bovinos

Em bovinos, *Neospora caninum* e bactérias estão entre as causas mais comuns de falha

da gestação, de acordo com os resultados de laboratórios de diagnóstico em todo o mundo.

Doenças bacterianas

Brucella abortus está erradicada de alguns países, mas é uma doença clássica ainda importante. Bovinos são infectados pela exposição à infecção de fluidos placentários por várias rotas, mas na maioria das vezes através do trato digestivo. Infecção via conjuntiva ou inalação são duas possibilidades. Após a exposição, a bactéria é encontrada em macrófagos em linfonodos de drenagem. Após a bacteremia, ocorre a infecção sistêmica e localização no útero grávido, testículos (em touros) e na glândula mamária. O tropismo da *Brucella abortus* para o útero grávido está relacionado com o eritritol e hormônios esteroides. As bactérias entram no trofoblasto eritrofagocítico do órgão hemofágico do placentônio, na base da vilosidade coriônica. Elas se replicam no retículo endoplasmático rugoso dos trofoblastos periplacentários e interplacentários, um mecanismo único de parasitismo intracelular. Lesões macroscópicas da placenta são as de uma típica placentite crônica e incluem espessamento e edema do corialantoide intercotiledonário, um revestimento fibrinonecrótico do córion intercotiledonário, e escavação dos cotilédones. Não existem lesões únicas, mas histologicamente um grande número de bactérias está no trofoblasto e há uma vasculite em ambos os tecidos, materno e fetal, uma lesão que poderia ser uma resposta à endotoxina liberada a partir dos organismos *Brucella*.

A *Brucella abortus* é uma doença que ocorre em todo o Brasil. Apesar da existência de um programa de controle e erradicação, ela se torna importante pelo tamanho e distribuição do rebanho nacional, bem como pelas taxas de prevalência da infecção.

A maioria dos fetos apresenta um quadro de pneumonia que varia de mínima à severa. Microscopicamente, a pneumonia pode ser uma broncopneumonia crônica com numerosos macrófagos e linfócitos e poucos neutrófilos ou uma pneumonia fibrinosa. Granulomas microscópicos que apresentam células gigantes multinucleadas ocorrem em diversos órgãos, como pulmões, fígado, baço e linfonodos.

Outras causas bacterianas de placentite produzem lesões semelhantes e muitas vezes idênticas. *Bacillus licheniformis* é um exemplo comum. A patogênese de *Bacillus licheniformis*, com base em estudos experimentais, sugere que há localização nos placentônios após bacteremia. Necrose cotiledonar e inflamação supurativa ocorrem, com infecção fetal a partir de bacteremia fetal ou pela ingestão de fluido amniótico contaminado. Campilobacteriose é uma doença esporádica, a menos que seja recém-introduzida em um rebanho. *Campylobacter fetus* var. *venerealis* pode habitar por um

longo período o prepúcio de touros. Ele é transmitido por via venérea e pode sobreviver por um período na mucosa vaginal, mas a vaca deve ficar gestante para que a doença se estabeleça no útero. A perda embrionária inicial é a manifestação mais provável da campilobacteriose, e geralmente a única anormalidade clínica é um ciclo estral irregular ou o retorno do estro de animais supostamente gestantes. O abortamento ocorre com menor frequência na fase final da gestação. As vacas se tornam resistentes a posteriores infecções pela bactéria. As lesões placentárias macro e microscópicas são semelhantes às descritas na brucelose (edema do corioalantoide intercotiledonário e necrose dos cotilédones com inflamação microscópica em ambos), mas são menos severas e com menor carga de bactérias nos trofoblastos descamados.

Leptospirose é outra doença em que a falha de gestação é um resultado comum. Resultados de estudos sorológicos indicam que uma grande porcentagem de bovinos esteja infectada, contudo a maioria dos animais não apresenta sinais clínicos. Inúmeros sorovares diferentes estão associados ao abortamento, em especial a *Leptospira interrogans* sorovar Hardjo. Nos animais adultos, as bactérias se localizam nos rins após a fase de bacteremia. Vacas gestantes abortam semanas após a fase de bacteremia, geralmente no último trimestre. Lesões placentárias são normalmente limitadas a edema, em que as lesões fetais geralmente são leves e obscurecidas por autólise. Alguns fetos mortos eliminados próximo ao momento esperado do parto apresentam lesões macroscópicas como ascite e peritonite fibrinosa. As lesões microscópicas incluem nefrite intersticial e hepatite necrosante. As leptospiras podem ser demonstradas no fluido presente na cavidade peritoneal e pleural por meio de microscopia de campo escuro e também no lúmen tubular renal por meio de coloração por prata ou técnicas de imuno-histoquímica. A dosagem de anticorpos antileptospiras nos fluidos fetais (soro, fluido das cavidades) é o principal método de diagnóstico.

O abortamento epizoótico bovino (AEB), também conhecido como *aborto do sopé da montanha*, ocorre na Califórnia e nos estados adjacentes. O agente causador, conhecido como o *agente da AEB,* é transportado pelo carrapato *Ornithodoros coriaceus*. Um novo *Deltaproteobacterium* é o agente suspeito. A doença fetal é crônica, com notáveis lesões microscópicas 50 dias após a exposição das fêmeas aos carrapatos. As lesões apresentam especificidade suficiente para o diagnóstico em fetos cuja idade gestacional é superior a 100 dias. Dentre as lesões macroscópicas estão petéquias na conjuntiva e na cavidade oral, fígado nodular aumentado e ascite (provavelmente em função de uma falência cardíaca secundária a uma miocardite), e linfonodos e baço aumentados. Os folículos linfoides estão hiperplásicos e apresentam grande número de histiócitos. O timo encontra-se atrofiado em função da perda dos

linfócitos corticais. O parênquima e o interstício do timo contêm muitos histiócitos. Focos de necrose aguda estão presentes em diversos órgãos, especialmente nos linfonodos e baço. Frequentemente, esses focos se desenvolvem em piogranulomas. Vasculite ocorre em diversos órgãos. Depósitos de IgG e IgM estão presentes nas lesões vasculares.

Ureaplasma diversum causa falha da gestação em momentos diferentes de gestação em bovinos. A lesão característica de abortos é amnionite, uma alteração apenas ocasionalmente vista em outras infecções bacterianas ou fúngicas. Existe vermelhidão focal ou difusa especialmente do âmnio e também do corialantoide. Há espessamento e descoloração amarela do âmnio (Fig. 18-39). As lesões são crônicas e ocorrem com fibrose, edema, inflamação, e necrose do âmnio ocorre concomitante à inflamação local e necrose dos cotilédones e do corioalantoide intercotiledonário. Muitos fetos têm broncopneumonia crônica com grandes folículos linfoides perto dos brônquios.

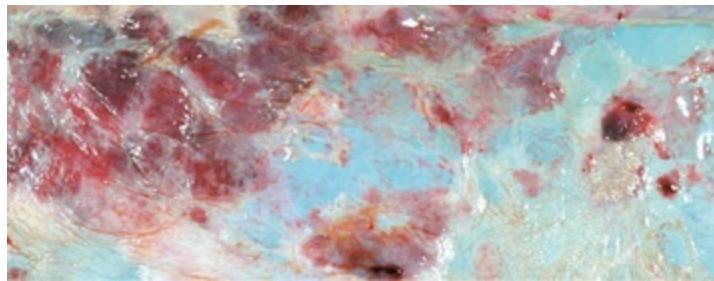



Fig. 18-39 Amnionite, infecção por *Ureaplasma diversum,* vaca.

O âmnio apresenta grandes áreas de tecido de granulação opacas vermelhas e brancas e tecido fibroso, respectivamente *(metade esquerda da imagem)* Amnionite sem placentite em bovinos é um bom indicador de infecção por *Ureaplasma* sp.

(Cortesia de Dr. R.B. Miller, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Qualquer bactéria com uma fase de bacteremia em vacas pode causar lesões na placenta e no feto. *Salmonella, Mannheimia* e *Pasteurella* spp. e *Histophilus somni* são, portanto, potenciais causas de placentite, pneumonia fetal, hepatite ou outras lesões, e falha da gestação.

Doenças causadas por protozoários

Atualmente, o *Neospora caninum* é reconhecido como a principal causa de abortamento em vacas. Fetos têm idade gestacional de 3-9 meses e não têm lesões graves, exceto em casos raros em que ocorre insuficiência cardíaca fetal a partir de miocardite. Existem lesões macroscópicas da placenta. No cérebro do feto, múltiplos focos de necrose ou proliferação de células microgliais são geralmente observados adjacentes aos capilares. Aglomerados de zoítos de *Neospora caninum* no interior ou

ao redor desses focos podem ser observados na região extracelular ou no interior das células gliais ou endoteliais. No coração, as lesões são epicardite multifocal, miocardite, endocardite e presença do protozoário nas miofibras ou nas células endoteliais. Também são observados hepatite portal linfocítica, necrose hepatocelular multifocal e trombos de fibrina nos sinusoides hepáticos. Focos de linfócitos estão presentes em outros órgãos, incluindo a placenta.

Tritrichomonas foetus causa vaginite transitória, cervicite e endometrite e, portanto, a infertilidade. Ela pode causar mortalidade embrionária precoce, mas apenas ocasionalmente provoca aborto. Lesões macroscópicas são normalmente ausentes. Microscopicamente, há edema da placenta e uma corionite linfocítica e histiocítica leve e necrose focal de trofoblastos. Um grande número de tricomonas está presente. Pneumonia fetal com neutrófilos intrabronquiolares, macrófagos e algumas células gigantes multinucleadas pode ocorrer em metade dos casos. O diagnóstico é confirmado quando as tricomonas são vistas no conteúdo do abomaso fetal ou nos tecidos fetais e da placenta. Endometrite pode ser severa e resultar em piometra.

Doenças fúngicas

Aborto fúngico causado por *Aspergillus* spp. e o Zigomicetos (*Absidia, Mortierella, Rhizopus* e *Mucor)* em bovinos é uma das principais causas em algumas localidades geográficas, mas é esporádico na maioria dos lugares. Os fungos se espalham na placenta hematologicamente porque os placentônios estão primeiramente envolvidos e não há envolvimento multifocal. Em alguns casos, as lesões ocorrem na placenta, na ponta do corno, com o grau de fibrose sugerindo movimento caudal; isso sugere disseminação intrauterina descendente. As mudanças placentárias são aquelas de placentite necrótica crônica quando os cotilédones estão com dimensões aumentadas, marrons e friáveis, e o corioalantoide intercotiledonário fica com um aspecto coriáceo e coberto por um exsudato marrom (Figs. 18-40 e 18-41). Em um pequeno número de casos, o âmnio pode ser espesso, branco ou amarelo, com áreas coriácea que lembram as lesões causadas por *Ureaplasma diversum*. Dermatite fetal pode estar presente, com elevadas placas pequenas, brancas, na pele do feto, muitas vezes ao longo do pescoço e ombro. Microscopicamente, as lesões incluem um grande número de neutrófilos, macrófagos e linfócitos no âmnio (se afetado) e corialantoide, e necrose e descamação de trofoblastos. Os vasos na base dos cotilédones têm vasculite e invasão vascular fúngica. Lesões no feto podem incluir dermatite superficial perivascular e hiperqueratótica e broncopneumonia. Hifas fúngicas, septadas nos *Aspergillus* e não septadas nos Zigomicetos, são abundantes nas lesões da placenta. Os fungos podem ser isolados a partir do estômago fetal, provavelmente em função da deglutição de

líquido amniótico.

Fig. 18-40 Placentite micótica intercotiledonária, vaca.

Edema marcante, fibrose e espessamento da placenta intercotiledonária causaram sua opacidade. O cotilédone *(C)* da direita está necrosado.

(Cortesia de Dr. R.A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

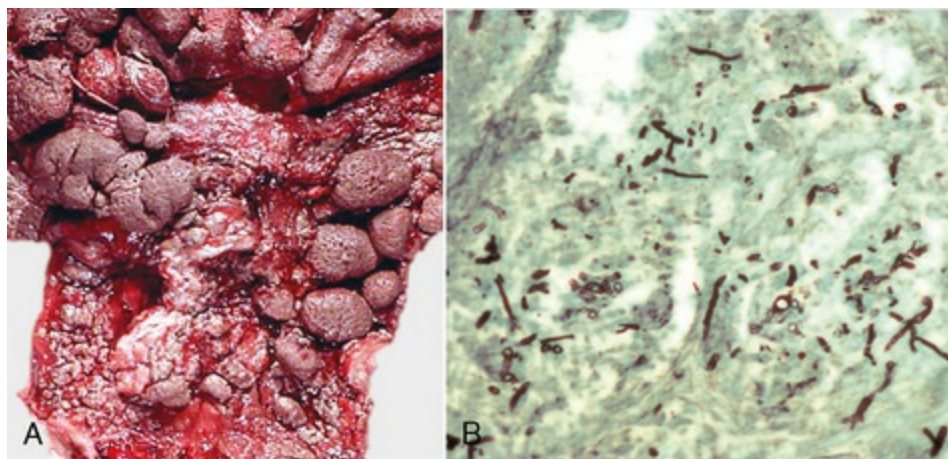



Fig. 18-41 Endometrite micótica, útero no pós-parto, vaca.

A, A superfície endometrial da porção mediana e inferior deste útero está irregularmente espessada e enrugada. As carúnculas são pequenas ou ausentes. **B,** A placenta está necrótica, e as numerosas hifas fúngicas *(em preto)* apresentam diferentes diâmetros, não apresentam uma septação regular e ramificações em angulações estranhas, todas características típicas do *Aspergillus* spp. e Zigomicetos. Coloração pela prata metenamina de Gomori.

*(**A** cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B** cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)*

Doenças virais

A frequência de causas virais de falha da prenhez em bovinos é provavelmente subnotificada, especialmente aquelas causadas por vírus BVD. Raramente existem lesões macroscópicas ou microscópicas de infecção pelo vírus da BVD no feto e na placenta, e o vírus não pode ser encontrado. A patogênese da BVD é descrita nos

Capítulos 4 e 7.

O herpesvírus bovino 1 (BoHV-1) é uma causa esporádica de abortamento em bovinos. Autólise fetal geralmente está presente por causa da morte rápida do feto. Lesões fetais são típicas de infecção por herpesvírus em outras espécies com necrose multifocal e hemorragia (discussão anterior). Normalmente não existem lesões macro ou microscópicas da placenta, embora necrose endotelial vascular e necrose das vilosidades com neutrófilos no tecido necrótico ocorram na infecção experimental. Fora isso, BoHV-1 causa uma endometrite necrosante aguda no corpo uterino e na porção caudal dos cornos uterinos de vacas, especialmente durante o período pós-parto. Microscopicamente, as lesões podem variar de uma endometrite linfocítica focal moderada até uma metrite necrosante difusa severa.

Buniavírus, como o vírus Akabane, e os vírus da língua azul causam infecção e aborto e produzem uma variedade de lesões durante o desenvolvimento do sistema nervoso central do feto, como a hidranencefalia, microencefalia, hipoplasia cerebelar e diminuição dos neurônios nos cornos ventrais da medula espinal. A perda de neurônios do corno ventral causa atrofia muscular por desnervação, que leva à artrogripose (fixação das articulações dos membros) e a deformidades esqueléticas, como torcicolo e escoliose.

Doenças de ovinos

Doenças bacterianas

Em ovinos, muitos casos de falha da prenhez são causados por bactérias, incluindo *Chlamydophila abortus, Campylobacter fetus* e *Brucella ovis*.

O aborto enzoótico em ovinos é causado pela *Chlamydophila abortus*, e é um dos agentes abortivos mais comuns na espécie ovina. Esta doença ocorre em todos os países criadores de ovinos, causando abortamento na fase final da gestação. Ele ocorre de duas maneiras: na forma de surtos, quando rebanhos suscetíveis entram em contato com o vírus, ou como uma condição enzoótica em cordeiras. Infecção se origina da placenta e fluidos para a cavidade oral, e ovelhas são imunes à reinfecção após o primeiro aborto, mas podem permanecer portadoras. As ovelhas infectadas antes da 5ª ou 6ª semana de gestação abortam na fase final da gestação; contudo, animais infectados após esse período irão abortar somente na gestação subsequente. A patogênese de falha da prenhez envolve a infecção de animais suscetíveis e persistência de *Chlamydophila abortus* em um lugar desconhecido do corpo. Após cerca de 90 dias de gestação, há proliferação da *Chlamydophila abortus* no placentônio e

depois nos trofoblastos na placenta intercotiledonária. Isso leva a uma cascata de citocinas e quimiocinas, com inflamação e trombose de vasos da placenta e aborto subsequente. A placentite é semelhante ao descrito em termos gerais na placentite de bovinos (ver a discussão sobre a doença bacteriana na seção Doenças de Bovinos). Infecção por *Coxiella burnetii* (ver a seção Doença de Caprinos) e *Brucella ovis* induzem uma placentite idêntica. Os micro-organismos causam distensão nos trofoblastos, mas dificilmente são visualizados sem uma coloração especial como o Ziehl-Neelsen modificado ou coloração de Gimenez. No feto, focos de linfócitos e macrófagos podem estar presentes no fígado, pulmões e músculos.

Ovelhas desenvolvem coxielose, mas é mais comum em cabras e é descrita na seção Doenças de Caprinos.

Em ovinos, a *Brucella ovis* é provavelmente transmitida de modo venéreo a partir de um carneiro com epididimite, que eliminaria grandes quantidades de bactérias no sêmen. As lesões placentárias macroscópicas são similares àquelas produzidas pela *Brucella abortus* em bovinos. Não há lesões fetais específicas. Placas calcificadas sobre os cascos são relatadas, mas esta não é uma alteração específica. Microscopicamente, como em infecções por *Brucella* sp. em outras espécies, grande número de cocobacilos é encontrado nos trofoblastos e livre no mesênquima coriônico. A vasculite acomete os vasos coriônicos maiores. As lesões no feto, quando presentes, são broncopneumonia, linfadenite, nefrite intersticial e pericolangite. Em fetos mais jovens, estão presentes infiltrados de monócitos e macrófagos, enquanto fetos mais desenvolvidos apresentam nódulos bem formados de linfócitos e plasmócitos.

Campylobacter fetus spp. *fetus* e *Campylobacter jejuni* são habitantes principalmente intestinais. Essas bactérias têm transmissão fecal-oral ou por placentas infectadas ou fluidos para a cavidade oral. A falha da prenhez ocorre em surtos e continua a se espalhar por todo o rebanho como organismos que se espalham de um aborto para uma ovelha não infectada. A infecção de útero gravídico resulta em abortamento na fase final da gestação ou no nascimento de cordeiros vivos, porém doentes. Ovelhas tornam-se imunes após a primeira infecção. A placentite resulta em um corialantoide intercotiledonário edematoso e friável, cotilédones amarelos, como vistos em outros casos de placentite aguda. Na necropsia, cerca de 25% dos fetos apresentam múltiplos focos hepáticos amarelos, bem circunscritos, de até 20 mm de diâmetro, com centros vermelhos deprimidos que são áreas de necrose. Microscopicamente, as lesões são as de uma placentite aguda neutrofílica e necrótica, como ocorrem com outras bactérias, incluindo *Brucella ovis*. O corialantoide e especialmente os cotilédones têm neutrófilos e trofoblastos necróticos ao longo da superfície. Organismos *Campylobacter* são abundantes entre as células inflamatórias, dentro de trofoblastos, e pode haver êmbolos densos de bactérias nos capilares das

vilosidades coriônicas. A lesão hepática é uma hepatite necrotizante multifocal com abundantes bactérias intralesionais. *Flexispira rappini* causa lesões semelhantes na placenta de ovinos e no fígado fetal, mas as infecções são menos comuns e esporádicas.

A listeriose, causada pela *Listeria monocytogenes*, é responsável pelo abortamento esporádico em muitas espécies, incluindo bovinos, ovinos e caprinos, e por surtos de abortamento em ovinos. Embora tanto a forma nervosa quanto a reprodutiva da doença ocorram em um mesmo rebanho, essa situação é rara. O abortamento devido à listeriose ocorre no último trimestre da gestação. Algumas fêmeas que abortam apresentam septicemia e endometrite. As lesões placentárias, como outras placentites bacterianas, incluem uma placentite necrosante e supurativa difusa severa nos cotilédones e nas áreas intercotiledonárias. Existem múltiplos focos brancos ou amarelos de 1 mm em vários órgãos, mas eles são facilmente vistos em grande número no fígado. Esses focos amarelados são áreas de hepatite necrosante multifocal aguda em que os organismos gram-positivos *Listeria* são numerosos. As lesões microscópicas na placenta são idênticas às de campilobacteriose e brucelose, exceto que os trofoblastos, especialmente nas áreas intercotiledonárias, são cheios de bacilos gram-positivos listeriais.

Doenças virais

Língua azul, doença da fronteira, Cache vale, e vírus Akabane são causas importantes de falha da prenhez em algumas regiões geográficas. O vírus da língua azul *(Orbivirus)* é uma importante infecção viral de fetos ovinos, em áreas onde a língua azul ocorre.[*] Fetos de cordeiros com essa infecção podem desenvolver hidranencefalia. Eles apresentam antígenos virais nas células neuronais imaturas nas áreas de necrose na zona periventricular dos hemisférios cerebrais. A língua azul é discutida em outra seção. Os pestivírus de ovelhas é o vírus da doença de fronteira (BDV), e produz uma doença em ovinos prenhes idêntica à do vírus da BVD em bovinos prenhes (ver a seção Doenças de Bovinos). O vírus Cache vale e vírus Akabane produzem uma doença idêntica; doença viral Akabane é descrita na seção Doenças de Bovinos.

Doenças causadas por protozoários

Toxoplasma gondii é uma importante causa de aborto em ovelhas. Ovelhas suscetíveis comem alimentos contaminados por fezes de gato que contêm oocistos. Lesões macroscópicas na placenta são os focos de necrose branca característica com 1 a 2 mm nos cotilédones (Fig. 18-42). Pode haver edema do corialantoide intercotiledonário. Microscopicamente, as lesões cotiledonárias são distintas, e

consistem em múltiplos focos de necrose com raros agregados do organismo *Toxoplasma* no interior dos trofoblastos. Imuno-histoquímica é muitas vezes necessária para detectá-los. Uma pequena porcentagem de fetos abortados devido à toxoplasmose apresenta leucoencefalomalacia cerebral, que provavelmente é um efeito não específico da anoxia fetal secundária a um quadro de placentite.

Fig. 18-42 Placentite ovina causada por protozoários, toxoplasmose, abortamento, placenta, carneiro.

Os cotilédones *(C)* apresentam centenas de focos brancos de necrose, uma lesão característica do abortamento induzido pelo *Toxoplasma gondii* em ovelhas e cabras.

(Cortesia de Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Doenças de caprinos

A infecção por *Coxiella burnetii* é extremamente importante em cabras especialmente, mas também em ovinos e, potencialmente, em todas as espécies. A *Coxiella burnetti,* causadora da febre Q em seres humanos, é responsável pelo nascimento de cordeiros e crianças mortas ou fracas. O abortamento ocorre em animais expostos pela primeira vez, e uma segunda infecção com abortamento é possível. *Coxiella* é adquirida pela ingestão ou por inalação. É eliminada nas descargas vaginais no momento do parto e no leite. Em placentas afetadas, o corioalantoide intercotiledonário está espessado, com aspecto coriáceo, amarelado e coberto por um exsudato (Fig. 18-43). Não há lesões fetais macroscópicas. Microscopicamente, as lesões placentárias são mais graves nas áreas intercotiledonárias nas quais há restos necróticos inflamatórios na superfície coriônica, e neutrófilos, macrófagos e linfócitos no estroma coriônico. Os trofoblastos hipertróficos estão repletos de *Coxiella*. As lesões fetais, quando presentes, consistem em agregados linfocíticos peribronquiolar, medular renal e portal hepático.

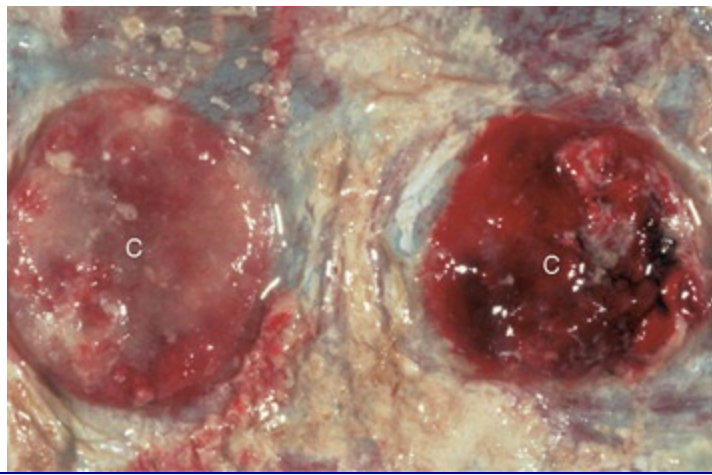



Fig. 18-43 Placentite intercotiledonária *(Coxiella brunetti),* cabra.

Observe a opacidade da placenta intercotiledonária causada pelo espessamento originado por inflamação e fibrose. Os cotilédones *(C)* apresentam variadas áreas acinzentadas, indicando necrose e exsudato inflamatório. A aparência macroscópica das lesões da placentite tende a ser similar, independentemente do agente etiológico identificado no exame microbiológico.

(Cortesia de Dr. R.A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Cabras também desenvolvem clamidofilose e campilobacteriose como descrito para ovelhas. A infecção de caprinos (e ovinos) por *Brucella melitensis*[*] ocorre principalmente nos países mediterrâneos. Há uma fase inicial de bacteremia e, posteriormente, a inflamação está localizada nas glândulas mamárias e no útero grávido. Os caprinos apresentam uma doença febril e um quadro de mastite mais severo do que os ovinos. As lesões são semelhantes às causadas por *Brucella abortus* em bovinos e *Brucella ovis* em ovinos. Toxoplasmose de cabras é comum, mas menos do que em ovinos.

Falha da Prenhez em Porcos

Os princípios de diagnóstico utilizados em outras espécies se aplicam aos porcos (doença da mãe, feto ou placenta; doenças infecciosas e não infecciosas); no entanto, a abordagem na produção intensiva de suínos é diferente e mais epidemiológica por natureza. Biossegurança estrita tem eliminado muitas doenças em potencial.

Para a maioria das causas, não há lesões fetais ou placentárias e os testes de agentes infecciosos são mais microbiológicos e moleculares (*i. e.*, a reação em cadeia da polimerase [PCR]) por natureza.

Falhas não infecciosas de prenhez

Há muitas causas potenciais não infecciosas de falha na prenhez. Anomalias fetais e bócio são facilmente identificados, mas a maioria das outras não o são. Frequentemente não existem lesões na mãe, placenta ou feto. A infertilidade sazonal

em que há falha da prenhez em uma época regular de cada ano é muito comum em grandes unidades de produção. Pode ser no verão, quando o calor está implicado, ou no outono ou com o início do tempo frio. Esse diagnóstico é baseado na história adequada e na falha de identificação de outras causas.

Falhas infecciosas da gestação

Vírus

Doenças virais são as causas infecciosas mais importantes de falhas reprodutivas em suínos. O vírus da síndrome reprodutiva e respiratória suína (PRRS), parvovírus suíno (PPV), o vírus da pseudorraiva (PRV) e o circovírus suíno 2 (PCV-2) são os mais importantes.

O vírus PRRS, um arterivírus, é transmitido horizontalmente através de fluidos do corpo e verticalmente para os fetos das fêmeas sem imunidade. Infecção transplacentária de fetos de suínos provoca o aborto, geralmente nos estágios mais avançados da prenhez, mas raramente há lesões macro e microscópicas nos fetos ou nas placentas. O diagnóstico é baseado em evidências de exposição do rebanho, sorologia materna e isolamento do vírus. Lesões, quando presentes, são hemorragia segmentar ou difusa no cordão umbilical, como resultado de arterite necrosante umbilical. Ascite, hidrotórax e edema do tecido perirrenal, ligamento esplênico e mesentérico são vistos em alguns fetos. Microscopicamente, uma arterite segmentar ocorre no umbigo, nos pulmões, no coração e nos rins do feto. Septos alveolares nos pulmões estão espessados por linfócitos e histiócitos e proliferação de pneumócitos tipo 2. Agregados de linfócitos, plasmócitos e macrófagos estão presentes nos vasos sanguíneos no coração, trato portal e substância branca cerebelar. Endometrite e miometrite também ocorrem com edema e linfócitos e histiócitos no interstício e ao redor dos vasos uterinos.

PPV é uma importante causa de perda embrionária e fetal e provoca a morte e a mumificação dos fetos afetados (Fig. 18-44). As porcas geralmente não estão doentes, mas os fetos são infectados e morrem em diversos estágios – todos em uma única prenhez. Isso sugere a transmissão feto a feto dentro do útero. Os achados característicos em fetos, portanto, são alguns fetos frescos, e, em seguida, vários estágios de autólise e mumificação, com a maioria dos fetos mumificados sendo menor. Isso indica que a morte fetal ocorreu em etapas diferentes da gestação. Microscopicamente, os fetos que foram infectados após a imunocompetência tinham desenvolvido presença generalizada de linfócitos e plasmócitos no fígado, pulmões, rins e cerebelo.

Fig. 18-44 Natimorto, mumificação, morte embrionária e infertilidade (SMEDI) abortamento, fetos suínos.

Vírus, como o parvovírus e o enterovírus suíno, induzem a síndrome SMEDI. Esses vírus acometem os fetos em diferentes graus e em diferentes fases da gestação. Os fetos que morrem no início da gestação são normalmente mumificados *(feto de baixo)* ou reabsorvidos.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

PCV-2 é capaz de causar falhas reprodutivas em qualquer fase da gestação. O vírus atravessa a placenta e replica-se nos tecidos linfoides. A morte e a expulsão do feto ocorrem sem lesões macro ou microscópicas. Algumas ninhadas afetadas têm fetos frescos, autolisados e mumificados. Edema intersticial do coração, uma miocardite linfocítica intersticial, ascite e congestão hepática pela insuficiência cardíaca podem ocorrer.

O herpesvírus suíno (PHV) está erradicado em muitas jurisdições. Embora possa causar lesões típicas do herpes em fetos, é um dos poucos em que corpos de inclusão típicos são vistos no córion.

Bactérias

Numerosas bactérias estão envolvidas como causadoras de falhas reprodutivas. Todas as bactérias que se tornam bacterêmicas podem se localizar na placenta e causar falha na prenhez; elas são listadas na Tabela 18-2. As bactérias que são especialmente importantes são *Brucella suis* e *Leptospira* sp.

Brucella suis causa falha da prenhez, mas a doença em porcos difere em vários aspectos da brucelose em ruminantes. Endometrite supurativa, granulomas focais e vários nódulos linfoides hiperplásicos podem ocorrer no endométrio de porcas não gestantes. As glândulas endometriais se tornam distendidas com neutrófilos, e o

epitélio luminal está parcialmente descamado e apresenta metaplasia escamosa focal. Na prenhez, o lúmen do útero entre placentas tem exsudato mucopurulento, nos quais os trofoblastos contêm bactérias intracelulares. O corialantoide tem edema e algumas hemorragias focais. Microscopicamente, há muitos neutrófilos no tecido, restos necróticos na superfície coriônica e perda de trofoblastos.

A leptospirose é uma importante causa de falha da prenhez. A patogênese é semelhante à do gado e é discutida nos Capítulos 4 e 11. *Leptospira interrogans* serovar *pomona* é comumente isolada. As porcas abortam após uma fase de bacteremia, e não há lesões placentárias. Fetos tornam-se septicêmicos, morrem e são autolíticos. Alguns desenvolvem nefrite e/ou neutrófilos podem ser encontrados na serosa peritoneal.

Falha da Prenhez em Cães

Muito menos está escrito sobre a falha da prenhez em cães do que com animais de produção, em que a importância econômica do fracasso da prenhez constitui um incentivo para identificar a causa e prevenir a doença ainda mais. Algumas causas tradicionais incluem as seguintes.

Falhas infecciosas da gestação

Vírus

O herpesvírus canino é capaz de causar falha de prenhez, embora seja muito mais provável que cause a mortalidade de filhotes de até oito semanas de idade. As lesões de infecção por herpesvírus em filhotes são semelhantes às mudanças estereotipadas do herpesvírus discutidas em outras espécies. Em filhotes, a infecção é adquirida no período perinatal de recrudescimento do vírus na cadela. O resfriamento dos filhotes e a subsequente temperatura inferior do corpo facilitam a replicação viral e a disseminação virêmica. Hemorragia multifocal do rim é uma mudança característica, e microscopicamente há necrose focal e hemorragia generalizada com típicos corpúsculos de inclusão intranucleares hespesvirais.

Bactérias

Brucella canis, como qualquer outra *brucella*, é adquirida pelo cão através da ingestão ou transmissão venérea. Os cães que adquirem a bactéria por ingestão inicialmente desenvolvem linfadenite da cabeça e pescoço e bacteremia. As lesões nos machos incluem epididimite e degeneração testicular, e nas fêmeas prenhes observam-se placentite e endocardite, pneumonia e hepatite fetal. Microscopicamente, trofoblastos do hematoma marginal e a placenta zonária são embalados com organismos de *Brucella* e pode haver neutrófilos no córion. Outras possíveis lesões

fetais incluem hemorragia renal, inflamação do tecido conjuntivo pélvico e linfadenite.

Existem relatos de *Salmonella* sp., *Campylobacter jejuni, Streptococcus canis* e sorovares de *Leptospira* que causam aborto em cães. Doença materna e bacteremia resultam na infecção da placenta, mas as lesões são moderadas e, muitas vezes, são limitadas a uma placentite neutrofílica.

Protozoários

Toxoplasma gondii e *Neospora caninum* causam falhas na prenhez, embora sejam incomuns. Lesões macroscópicas nos fetos estão ausentes, e microscopicamente pode haver necrose focal de todos os tecidos, mas muitas vezes há protozoários que só podem ser encontrados por imuno-histoquímica.

Leishmania infantum é uma das causas relatadas de falha da prenhez. Lesões placentárias constituem um grande número de amastigotas dentro de trofoblastos da porção zonária da placenta. Nenhuma lesão ocorre em outros tecidos.

Falha na Gestação em Gatos

As causas da falha da gravidez de gatos incluem muitas das doenças importantes gerais de gatos, e pouco se sabe sobre os mecanismos de ação. Lesões raramente são observadas ou relatadas, a menos que haja anomalias fetais óbvias. Herpesvírus felino, vírus da leucemia felina (FeLV), vírus da panleucopenia felina e vírus PIF (peritonite infecciosa felina) são todos envolvidos, direta ou epidemiologicamente, na falha da gravidez. Os casos são originados de uma doença materna, e não de lesões placentárias ou fetais. Bactérias implicadas na doença são aquelas que causam a falha da gravidez em uma ampla gama de espécies, incluindo *Coxiella burnetii, Salmonella* e *Mycoplasma*.

Cérvix

Doenças que envolvem apenas a cérvix são raras em mamíferos domésticos porque a maioria delas são extensões de doença uterina. Existe uma considerável variação entre as espécies na anatomia da cérvix, o que apresenta um impacto na saúde uterina e da placenta. A cérvix equina é relativamente frouxa, enquanto a cérvix de bovinos e cães não o é. As respostas são idênticas às do útero, porque a cérvix é uma parte do útero. Características anatômicas e as respostas à lesão são detalhadas neste capítulo. Seres humanos e alguns primatas desenvolvem infecção pelo papilomavírus e posteriormente carcinoma cervical; espécies domesticadas, não.

Doenças não Inflamatórias

Anomalias são raras, exceto na vaca, na qual pode haver hipertrofia ou hipoplasia de toda a estrutura, aplasia de um ou mais dos usuais cinco anéis cervicais, tortuosidade e dilatação ou formação de um divertículo do canal cervical. Duas cérvix inteiras ou um colo único bifurcado são reconhecidos. Isso pode ocorrer como lesão única ou fazer parte de uma falha mais extensa de fusão adequada dos ductos emparelhados paramesonéfricos e pode ser encontrado com uma vagina dividida e dois úteros concorrentes.

Ovelhas expostas a substâncias estrogênicas presentes no trevo subterrâneo e trevo vermelho desenvolvem infertilidade permanente devido a alterações na cérvix. Os animais acometidos apresentam as dobras cervicais fusionadas e glândulas semelhantes às do útero, que produzem um muco menos viscoso. Alterações no muco cervical prejudicam o transporte dos espermatozoides, resultando em fertilidade reduzida.

Doença neoplásica da cérvix de animais domésticos é muito rara, ao contrário dos humanos, em que a displasia e neoplasia cervicais ligadas a tipos de papilomavírus humano são bem reconhecidas.

Doenças Inflamatórias

A cervicite geralmente ocorre como uma lesão menor concomitante a uma endometrite ou vaginite mais severas. Esta distribuição é observada em doenças infecciosas específicas, como na metrite equina contagiosa causada pela *Taylorella equigenitalis*, e na endometrite, metrite, cervicite e vaginite pós-parto não específicas. Como lesão única, a inflamação da cérvix pode ser resultado de uma inseminação artificial traumática malfeita. Em vacas com cervicite aguda, as dobras caudais se encontram edematosas e prolapsadas para dentro do canal vaginal. Um exsudato inflamatório cobre o epitélio cuboidal simples cervical e drena para a vagina. A mucosa cervical é relativamente fina, com epitélio e uma pequena quantidade de estroma, e a camada subjacente de tecido fibromuscular é relativamente resistente à infecção; assim, a maioria dos casos de cervicite é curada rapidamente. Infecções que seguem a distocia traumática são suscetíveis de envolver a camada muscular desde o início e podem produzir lesões graves, incluindo abscesso paracervical, peritonite local com extensões de granulação no tecido conjuntivo do canal pélvico, estenose com aderências no lúmen da cérvix nas áreas sem epitélio ou presença de cistos glandulares cervicais repletos de muco ou neutrófilos.

Vulva e Vagina

Existem poucas doenças que são únicas ou comumente afetam uma espécie domesticada, e estas são indicadas a seguir. Para a maioria das doenças, lesões

ocorrem esporadicamente e a doença em uma espécie é similar na aparência à de uma espécie diferente. As duas categorias principais de doenças da vagina e da vulva são: (1) doenças infecciosas (e inflamatórias); e (2) condições não infecciosas, incluindo anomalias, hiperplasia e neoplasias.

Distúrbios de Animais Domésticos

Doenças inflamatórias

A vulvite ou vaginite pós-parto ocorrem quando estes órgãos são lacerados e infectados durante um quadro de distocia. Trauma não relacionado ao parto, tal como durante o coito, inseminação artificial, transferência de embriões ou outra intervenção humana também poderiam progredir de forma semelhante. A inflamação da cérvix e da vagina cranial após uma distocia pode apresentar resultados mais sérios devido à possível disseminação local da infecção para a parede vaginal, podendo atingir a cavidade peritoneal.

Vulvite granular descreve a aparência clínica da vulva e vagina nas doenças inflamatórias. A inflamação causa vermelhidão (hiperemia) e exsudato, e a aparência granular é o resultado do desenvolvimento e hiperplasia dos folículos linfoides (Fig. 18-45). Assim, qualquer agente infeccioso pode ser uma causa, se houver tempo suficiente para a imunidade mediada por células ou humoral.

Fig. 18-45 Vulvite granular, vulva, vaca.

Vulvite granular é uma condição não específica resultante do desenvolvimento e hiperplasia dos folículos linfoides subepiteliais da vulva e do vestíbulo. A inflamação da vulva, nas fases iniciais, causa hiperemia. Há hiperplasia subsequente do tecido linfoide, visualizada como nódulos brancos de 1 a 2 mm de altura na mucosa vulvar. Isso é comumente observado em vacas com infecção da vulva e vagina por *Ureaplasma diversum* e resulta em uma aparência granular da mucosa.

(Cortesia de Dr. R.B. Miller, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Infecção por herpesvírus genital ocorre na maioria das espécies. O vírus é venereamente disseminado e causa necrose epitelial multifocal e apoptose e erosão na primeira exposição. Tal como acontece com a patogênese geral da infecção por herpesvírus, o vírus entra nos nervos e permanece em corpos celulares de neurônios e gânglios em estado latente até que haja recrudescimento e queda da imunidade. Lesões macroscópicas começam com o surgimento de focos brancos de 1 a 2 mm que logo sofrem erosão (Fig. 18-46). Formação de vesículas é incomum. Em algumas espécies, as lesões vão coalescer para formar úlceras grandes, até vários centímetros de diâmetro (Fig. 18-47). A pele pigmentada afetada perde pigmentação e permanece como regiões brancas de despigmentação (Fig. 18-48).

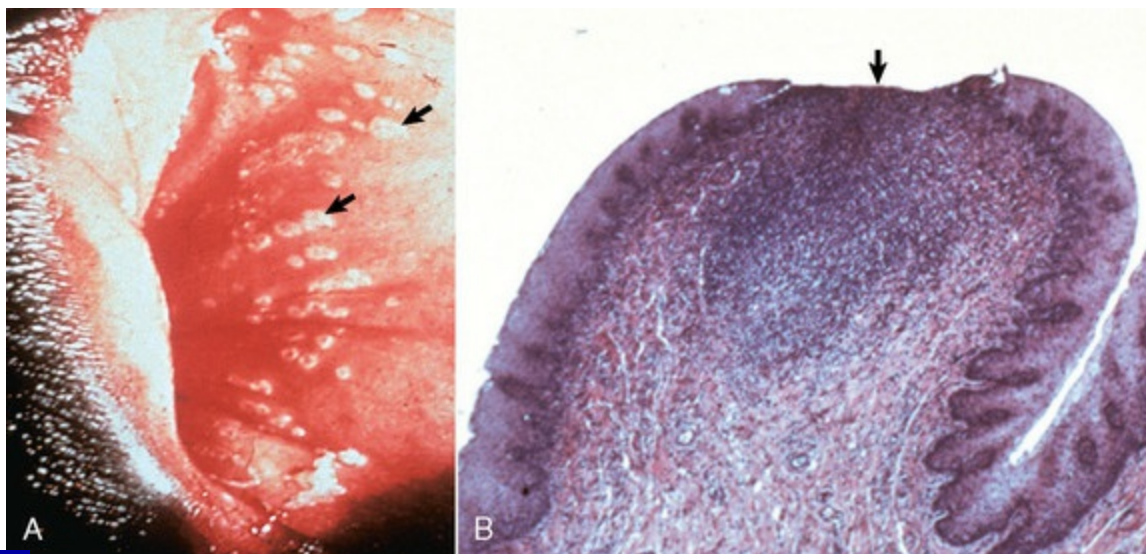



Fig. 18-46 Vulvovaginite pustular infecciosa, infecção por herpesvírus bovino tipo 1, vaca.

A, Ulceração focal da mucosa do vestíbulo. As múltiplas regiões brancas *(setas)* são áreas de epitélio necrótico e ulceração. **B,** Ulceração da mucosa do vestíbulo. Observe a úlcera *(seta)* com perda de epitélio sobre um agregado de linfócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)

Fig. 18-47 Vulvite ulcerativa, infecção por herpesvírus caprino, cabra.

A vulva *(V)* apresenta numerosas vesículas na mucosa. A pele da região perineal ao redor do ânus *(A)* e vulva apresenta múltiplas regiões circulares de necrose e erosão epitelial. A infecção por herpesvírus no trato genital apresenta essas lesões clássicas, vesículas que se rompem dando origem a úlceras, que estão irregularmente distribuídas nas áreas afetadas.

(Cortesia de Dr. P.W. Ladds, James Cook University of North Queensland.)

Fig. 18-48 Exantema coital, vulvite ulcerativa, égua.

Grandes úlceras espessadas ao redor do períneo e sobre a pele da vulva cicatrizam como áreas despigmentadas.

(Cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)

Doença não inflamatória

Inchaço da vulva é normal durante o estro. Inchaço excessivo ou persistente é anormal e ocorre comumente em cães (mais adiante). A tumefação anormal ocorre no hiperestrogenismo, como no caso de neoplasmas ovarianos produtores de estrogênio ou exposição a substâncias estrogênicas (Fig. 18-49). A mucosa vaginal se torna edemaciada e há protrusão através dos lábios vulvares, expondo a mucosa.

Fig. 18-49 Hipertrofia e edema da vulva, efeito estrogênico, porca.

A vulva deste animal está inchada com edema. Esse inchaço é típico de hiperestrogenismo secundário a micotoxicose.

(Cortesia de Dr. J. Simon, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)

Pólipos vaginais ocorrem na maioria das espécies, mas são particularmente comuns em cães (Fig. 18-50, ver também Distúrbios de Cães). Eles começam como edema local porque seu estroma é estroma vaginal normal inchado com fluido de edema ou há fibrose difusa de edema de longa data. Eles podem protruir da vulva e frequentemente ulcerar.

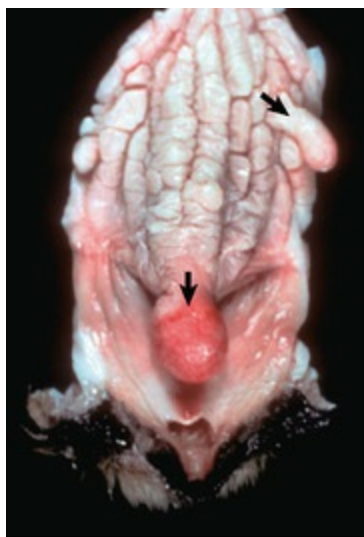



Fig. 18-50 Pólipos, vagina, cadela.

É possível observar inúmeros pólipos vaginais *(setas)* surgindo da parede vaginal. O pólipo caudal maior, adjacente à uretra, projeta-se caudalmente através dos lábios vulvares, e está ulcerado.

(Cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois.)

Os cistos na parede vaginal de vacas surgem a partir dos remanescentes dos ductos mesonéfricos (ductos de Gartner) ou das glândulas vestibulares (glândulas de Bartholin). As causas da formação dos cistos são inflamação do revestimento dos ductos ou da glândula, e hiperestrogenismo, no qual o edema estimulado pelo estrogênio é prolongado. Os ductos mesonéfricos normalmente não se abrem dentro da vagina. Quando eles se tornam císticos, formam cistos simples ou múltiplos ou um canal tortuoso no assoalho lateral da vagina entre a cérvix e a abertura uretral. As glândulas vestibulares maiores são encontradas nas paredes ventral e lateral do vestíbulo e se tornam císticas quando suas aberturas são obstruídas em função de edema, inflamação ou tecido cicatricial. Outras anomalias da vagina e vestíbulo incluem hímen persistente e septo vaginal (vagina dupla). Estreitamento ou estenose da vagina ou vestíbulo ocorre como uma anomalia congênita ou após lesão traumática durante o parto.

A neoplasia mais comum da vagina e vulva é o carcinoma de células escamosas da vulva. Leiomioma e carcinoma da vagina ocorrem esporadicamente em todas as espécies, mas são mais comuns em cães. Este assunto será discutido a seguir.

O carcinoma de células escamosas na vulva ocorre em todas as espécies, mas especialmente em vacas, ovelhas e éguas (Fig. 18-51). Exposição à luz solar é uma causa conhecida. Ovelhas submetidas à operação de Mules (cirurgia na região perineal e inguinal com a intenção de evitar que a urina molhe a lã) e ao corte curto da cauda apresentam maior exposição da vulva ao sol e maior incidência de carcinoma de células escamosas. A falta de pigmentação da vulva é um fator de risco adicional. O carcinoma de células escamosas origina-se nas regiões da pele da vulva onde não há pelos e são menos pigmentadas, e apresenta aparência e comportamento biológico de carcinomas de células escamosas dos olhos e conjuntiva, pele e outras regiões. No curso final do neoplasma, há metástase para os linfonodos ilíacos.

Fig. 18-51 Carcinoma de célula escamosa, vulva, égua.

O clitóris foi substituído por um tumor multinodular e ulcerado.

(Cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Distúrbios de Cavalos

O herpesvírus equino 3 (EHV-3) é a causa de exantema coital em equinos. É uma doença típica de herpesvírus genital da vulva, e o vírus se espalha venereamente, resultando em vesículas e erosões transitórias da genitália externa de ambos, éguas e garanhões (Fig. 18-48). Ocorre despigmentação da pele pigmentada da vulva.

Distúrbios de Ruminantes (Bovinos, Ovinos e Caprinos)

Vulvite granular em bovinos ocorre com muitos agentes diferentes, e não é um diagnóstico específico. Ele simplesmente indica uma reação imune local ao antígeno. Ela pode começar como uma vulvite aguda ou como uma doença subclínica. *Ureaplasma diversum* é uma causa clássica de vulvite granular. Durante a fase aguda, é possível observar uma profusa descarga vulvar purulenta e uma mucosa vulvar hiperêmica com grânulos elevados de 2 mm (Fig. 18-45). Essa doença pode se tornar crônica, e as lesões somem dentro de três meses. Em aproximadamente 10% das vacas infectadas, nódulos brancos, elevados, discretos, de hiperplasia linfoide folicular, de 2 a 5 mm de diâmetro, ocorrem em fileiras ou agrupamentos na parede dorsolateral da vulva. A infecção é geralmente autolimitante; entretanto, o rebanho pode apresentar infecção persistente. O prepúcio dos touros e seu sêmen podem permanecer infectados e disseminar a doença durante a cobertura ou inseminação artificial. Fertilidade reduzida com retorno do serviço ou abortamento é observado com cepas patogênicas do micro-organismo como uma sequela da infecção e inflamação do embrião ou placenta.

A vulvovaginite pustular infecciosa bovina é causada pelo BoHV-1, que é semelhante ao BoHV-1 causador da rinotraqueíte infecciosa bovina (IBR). Essas duas doenças se comportam como duas entidades diferentes, mas sua ocorrência pode se sobrepor dentro de um rebanho ou em um mesmo animal. A vulvovaginite pode ser transmitida pelo coito, inseminação artificial e possivelmente pelo contato nasovaginal. As primeiras evidências dessa doença podem ser percebidas pela hiperemia e edema da vagina e vulva; essas lesões são seguidas por hemorragias petequiais e uma leve nodularidade da superfície mucosa por causa do edema dentro das células epiteliais. A seguir ocorre uma erosão multifocal da mucosa que rapidamente coalesce (Fig. 18-46). Microscopicamente, podem ser detectadas alterações no epitélio, lâmina própria e nódulos linfáticos. O epitélio desenvolve inclusões intranucleares eosinofílicas, sofre degeneração balonosa ou apoptose,

seguidas por descamação, mas sem uma fase discreta na formação das vesículas ou pústulas. A lâmina própria é hiperêmica e edemaciada. Os nódulos linfoides subepiteliais tornam-se proeminentes e hiperplásicos. A cura da doença é rápida, e por volta de sete e 10 dias as lesões são um epitélio levemente espessado e nódulos linfoides hiperplásicos. As lesões no pênis de touros são semelhantes. Uma doença idêntica ocorre em caprinos e raramente em ovinos. O herpesvírus caprino tipo 1 causa, em cabras, lesões semelhantes às observadas na vulvovaginite bovina (Fig. 18-47).

Distúrbios de Suínos

Intoxicação de suínos pela micotoxina zearalenona encontrada em *Fusarium* sp. – que infecta grãos e milho – é uma causa de hipertrofia vaginal e vulvar, especialmente em leitoas pré-púberes (Fig. 18-49). A toxina é um estrogênio não esteroide que se liga ao receptor de estrógeno. As lesões vaginais e vulvares são edema estromal. Outros efeitos das micotoxinas são tempo alterado do primeiro estro, tanto precoce quanto tardio, número reduzido de embriões vivos, hiperplasia endometrial e desenvolvimento mamário precoce.

Distúrbios de Cães

Em cadelas, as chamadas vulvites e vaginites não específicas são comuns. As lesões variam de vaginite aguda a vulvite granular crônica (seção anterior).

Hiperplasia, hipertrofia e/ou prolapso vaginal em cadelas são doenças comuns observadas durante a fase folicular (proestro) do primeiro ao terceiro estro de fêmeas jovens, particularmente daquelas de raças braquicefálicas. Um aumento da sensibilidade ao estrogênio é assumido, e há edema excessivo dos tecidos da submucosa da vagina. A mucosa vaginal incha, prejudicando o coito. Esse inchaço, se severo, pode resultar na protrusão de tecido vaginal através da vulva, que se torna ulcerada ou descamada. A regressão espontânea durante a fase de diestro é o normal.

Os pólipos vaginais são relativamente comuns em cadelas mais velhas (Fig. 18-50). Eles geralmente são solitários, com muitos centímetros de diâmetro e presos à parede vaginal por um fino pedúnculo. A maioria está localizada no assoalho ventral da vagina. Eles são indistinguíveis dos leiomiomas macroscopicamente. A excisão é geralmente curativa.

O tumor venéreo transmissível (TVT) de cães é transmitido pelo coito e pela transferência de células neoplásticas inteiras. As células TVT têm 59 cromossomos, comparadas ao número canino normal de 78. Avaliação imuno-histoquímica sugere que esses tumores têm uma origem histiocítica. Ambos os sexos podem ser

acometidos. O neoplasma inicia como um nódulo abaixo da mucosa vaginal ou vestibular e, quando cresce, rompe a mucosa sobrejacente. A lesão geralmente tem início na parede dorsal da vagina, bem na junção com o vestíbulo. Ela se prolifera para dentro do lúmen da vagina e se projeta pela vulva como uma massa friável e ulcerada (Fig. 18-52, *A*). Microscopicamente, as células neoplásicas são grandes, com formato redondo ou oval e com tamanho uniforme (Fig. 18-52, *B*), entretanto com ocasionais núcleos grandes e bizarros. O citoplasma é de coloração pálida e pode ter vacúolos periféricos. Esse neoplasma pode desenvolver necrose multifocal e regressão espontânea. A citotoxicidade mediada por linfócitos ocorre em alguns casos e resulta na regressão de tumores. Esse neoplasma é bastante sensível à vincristina. Em países com cães vadios e cães com problemas de saúde, as metástases em outros lugares, principalmente na pele, são relativamente comuns.

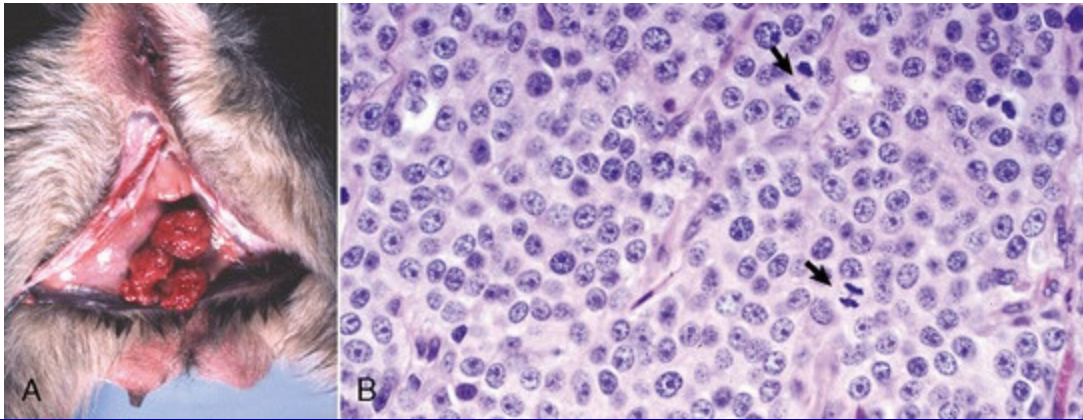



Fig. 18-52 Tumor venéreo transmissível (TVT), vulva e vagina, cadela.

A, Os tumores multinodulares marcadamente distendem os lumens da vagina e vestíbulo e são macroscopicamente característicos de TVT. **B**, As células neoplásicas são redondas e geralmente se dividem em grupos por meio de um fino estroma fibroso. Mitoses são frequentes *(setas)*. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B,** Cortesia de Dr. M. J. Abdy, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Carcinoma da vagina nas fêmeas é uma entidade reconhecida. Alguns claramente surgem a partir da uretra, especialmente quando eles se estendem desde o orifício uretral. Outros surgem do epitélio vaginal, mas pouco se sabe sobre sua causa. Eles são fenotipicamente semelhantes aos carcinomas de células transicionais. O prognóstico em longo prazo é ruim, mas a prevalência de doença metastática varia e a obstrução uretral muitas vezes é a complicação difícil de controlar.

Cadelas podem desenvolver leiomiomas múltiplos ou únicos na vagina. Essa neoplasia só ocorre em cadelas que não foram castradas, então uma causa hormonal

é proposta. A ovário-histerectomia pode ser curativa, após a indicação de uma dependência hormonal. O diagnóstico diferencial comum de leiomioma são pólipos vaginais (ver discussão anterior). Eles apresentam uma aparência semelhante, e um exame histológico é geralmente necessário para a diferenciação, pois apresentam nódulos bem circunscritos com vários centímetros de diâmetro que surgem da parede vaginal (Fig. 18-50).

Glândulas mamárias

Mastite e neoplasias mamárias são as principais doenças das glândulas mamárias. A mastite é a inflamação da glândula mamária. A maioria dos casos de mastite começa com galactoforite, que é a inflamação dos ductos mamários. A mastite é a doença da glândula mamária com maior impacto econômico, e, embora ocorra em todas as espécies, ela é um problema particular de animais utilizados na produção de leite.

Galactostasia é a retenção de leite, e não há nenhuma doença sistêmica, mesmo que as glândulas tornem-se ingurgitadas, quentes e doloridas. Ela ocorre após o desmame ou durante a pseudogestação e acredita-se que resulte da liberação inadequada de ocitocina por causa do medo, estresse ou falta de estimulação mamária.

Agalatia é uma falha da produção de leite e é rara. É uma das manifestações da infecção pelo vírus da atrite e encefalite caprina (CAEV) em cabras e infecção pelo vírus Maedi-Visna de ovelhas. Os úberes são duros, por isso são chamados de *teto duro* e nenhum leite é produzido. Geralmente inflamação microscópica intersticial está presente.

Galactorreia (também chamada de *lactação inadequada* e *lactação precoce*) também é incomum. Em caprinos, a galactorreia pode ser observada em machos de linhagens de alta produção de leite. Em cadelas, é parte de pseudoprenhez e ocorre no término do diestro, quando há aumento de prolactina em resposta a uma redução na concentração de progesterona. Ela ocasionalmente ocorre após a ovário-histerectomia durante o diestro.

Distúrbios de Cavalos

Doença mamária é esporádica em éguas, embora toda a gama de alterações de outras espécies possa ocorrer. A mastite é a doença mais prevalente das que são relatadas. Supõe-se que a patogênese da mastite em éguas seja semelhante à de outras espécies, especialmente porque os agentes são semelhantes, pelo menos no tipo. *Streptococcus zooepidemicus* é o mais prevalente, sendo os gram-negativos os mais prevalentes em segundo lugar. O desmame precoce dos potros e a alimentação sazonal diminuída estão envolvidos na predisposição da égua à mastite. Mastite ocorre em qualquer fase da lactação, geralmente é unilateral, e poderá afetar apenas uma glândula mamária (éguas têm duas ou três por mama), e resulta em dor local, inchaço e febre em cerca de 50% dos casos.

Carcinoma mamário também é esporádico e muito raro. Nenhuma causa é conhecida. Relatos de casos indicam que eles são muitas vezes metastáticos.

Distúrbios de Ruminantes (Bovinos, Ovinos e Caprinos)

Distúrbios em Bovinos

A mastite em gado de leite é uma doença de extrema importância. A maioria dos organismos responsáveis pela mastite são bactérias, e o número e a variedade de lesões que elas causam são grandes. A maioria dos casos é causada pelo *Staphylococcus aureus,* sendo casos subclínicos ou casos clínicos moderados.

Os patógenos mamários podem ser classificados em dois grupos com base na fonte de infecção. Em um grupo estão aqueles organismos tais como *Streptococcus agalactiae, Staphylococcus aureus* e *Mycoplasma* sp., para os quais as glândulas mamárias são o principal local de persistência ou reservatório. Os coliformes fazem parte do grupo de micro-organismos adquiridos do ambiente externo, como material fecal, solo, água ou instalações. Um grupo que se sobrepõe tem membros tais como *Streptococcus uberis* e *Streptococcus dysgalactiae*, capazes de persistir em qualquer local. A transmissão vaca a vaca é importante para os micro-organismos cujo reservatório é a glândula mamária, enquanto a contaminação da extremidade da teta é importante na doença causada pelos micro-organismos ambientais. As taxas de

novas infecções da glândula mamária em vacas leiteiras causadas por patógenos ambientais são maiores durante a primeira e as duas últimas semanas de um período não lactante de 60 dias. As infecções por coliformes e estreptococos adquiridos durante o período seco por organismos do ambiente estão presentes no momento do parto, causando logo depois uma mastite clínica.

Outra maneira de agrupar os micro-organismos patogênicos é por meio da doença que causam. Os três principais grupos, com base em sua virulência e efeitos, incluindo doenças sistêmicas, são os patógenos gram-negativos, os patógenos gram-positivos que determinam uma doença necrosante aguda e severa e os patógenos gram-positivos que causam uma mastite crônica supurativa. Os organismos gram-negativos, em particular a *Escherichia coli*, podem causar severa mastite com efeitos sistêmicos em função da liberação de endotoxinas. Os patógenos gram-positivos causam doenças que variam de uma mastite subclínica a uma mastite gangrenosa. Muitos induzem uma doença supurativa crônica.

As bactérias gram-negativas ganham acesso às glândulas e liberam as endotoxinas, e a liberação de citocinas resulta em necrose e severo derrame vascular (Fig. 18-53). A reação sistêmica aguda induzida pelas endotoxinas e citocinas resulta em febre, anorexia, leucopenia, hiperfibrinogenemia e hipocalcemia. Esta última pode ser confundida com a febre do leite primária. Geralmente, edema da glândula mamária e de áreas adjacentes é proeminente. As alterações locais incluem necrose e isolamento do tecido glandular, em que a glândula se torna ressecada, friável e cercada por uma borda vermelha de hiperemia e hemorragia (Fig. 18-54). A grande efusão de líquido faz com que a glândula fique bastante inchada e enrijecida e o leite se torne aquoso e/ou contendo fibrina. Fibrina pode obstruir os ductos e seios. Não apenas nessas formas de mastites que colocam a vida do animal em risco devido às endotoxinas, mas também os severos efeitos na glândula geralmente levam à redução nas defesas contra outros micro-organismos, assim patógenos secundários e piogênicos podem se proliferar.

Fig. 18-53 Mastite necrótica severa, mastite por coliforme, glândula mamária, vaca.
Exsudato seroso vaza da pele morta do quarto posterior direito afetado.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

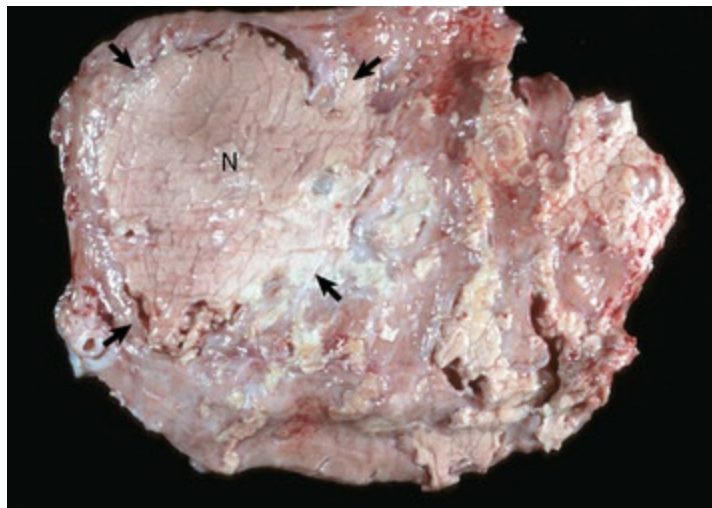



Fig. 18-54 Mastite necrótica, mastite por coliforme, glândula mamária, secção transversal do quarto, vaca.
Observe a área pálida, ressecada e branco-acinzentada típica de necrose de coagulação, à esquerda do centro (delineada por *setas*). O tecido necrosado *(N)* está parcialmente circundado por uma região de edema e por uma fina faixa acinzentada de tecido fibroso. Tecido necrótico encapsulado é denominado "sequestro".

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

A mastite aguda severa é causada quando bactérias gram-positivas necrosantes, incluindo cepas virulentas de *Staphylococcus aureus* e estreptococos, entram na glândula. Nas mastites estafilocócicas severas, os neutrófilos entram no tecido dentro de minutos a horas, e os produtos neutrofílicos contribuem para a morte do tecido glandular. Produtos associados à superfície celular (adesões, proteína A e polissacarídeos capsulares) e à secreção extracelular (leucotoxinas, enzimas

extracelular e coagulase) desses organismos contribuem para o dano ao tecido glandular. O resultado combinado é hemorragia e morte da glândula, com o resultado de que a glândula ou parte da glândula torna-se gangrenosa, dura, seca, e vermelha a preta. Quando severos, os efeitos sistêmicos da resposta de fase aguda causada pelas citocinas sistêmicas induzem a febre, anorexia, perda de peso, leucopenia e hiperfibrinogenemia.

Mastite supurativa crônica ocorre quando bactérias formadoras de pus não induzem ao grau de necrose, efeitos vasculares ou efeitos sistêmicos dos primeiros dois grupos. Essas bactérias determinam uma resposta neutrofílica que domina a lesão e resulta na formação de característicos debris necróticos leucocíticos que tipificam uma resposta supurativa. As lesões induzidas por esse grupo de micro-organismos são geralmente centradas nos ductos e seios lactíferos, resultando no preenchimento desses tubos com exsudato supurativo (Fig. 18-55). *Arcanobacterium pyogenes, Mycoplasma bovis, Streptococcus dysgalactiae* e inúmeros aeróbios e anaeróbios são os primeiros candidatos. As mastites causadas pela *Nocardia* podem também ser incluídas neste grupo. Infecções com esses organismos, especialmente *Arcanobacterium pyogenes,* podem ocorrer com preparações intramamárias de longa ação usadas em períodos sem lactação ou períodos da vaca seca. A ocorrência em vacas secas, inicialmente reconhecida nos meses de verão, levou ao nome "mastite de verão". A cultura cuidadosa revela até cinco ou seis espécies diferentes de *Arcanobacterium, Streptococcus, Bacteroides, Peptostreptococcus* e gêneros de *Fusobacterium*. Como eles podem ser encontrados em outras infecções piogênicas, pode-se assumir que são contaminantes ambientais. As vacas secas não são examinadas corretamente, assim a mastite é tipicamente crônica, com presença de um exsudato intramamário espesso e fibrose. *Arcanobacterium pyogenes* causa mastite durante a lactação, durante o período seco e em glândulas mamárias bovina imaturas, caracterizada pela presença de abscessos no tecido dos ductos lactíferos maiores e menores. Os tamanhos dos abscessos variam de microscópicos a grosseiramente visíveis. Fístulas dos abscessos podem se formar na base da teta. A fibrose da parede dos abscessos pode resultar na perda dos ductos sadios e involução

e fibrose do parênquima que eles drenam.

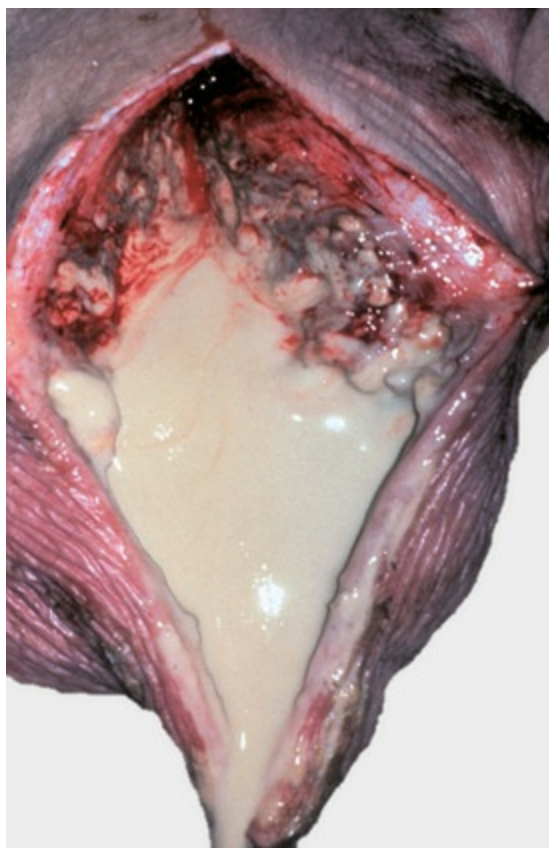



Fig. 18-55 Mastite supurativa, quarto mamário, vaca.
O seio e os ductos lactíferos estão repletos de pus viscoso e amarelado.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Mastite Estreptocócica

O Streptococcus agalactiae foi o patógeno mais importante da glândula mamária na época anterior, em que não havia higiene adequada da glândula mamária e antibióticos eficientes. A resistência de vacas à mastite causada por este micro-organismo está sujeita a uma grande variação individual; de modo geral, a resistência diminui com a idade. A mama é o único órgão afetado por esse organismo. O *Streptococcus agalactiae* não persiste no ambiente por um longo período. Entretanto, uma vez que a vaca seja infectada, o micro-organismo persiste no seio lactífero, com periódicas ondas de multiplicação, aumento da virulência e invasão tecidual. A resposta inicial à invasão do *Streptococcus agalactiae* é o edema intersticial e um influxo de neutrófilos para dentro do interstício e alvéolos. O epitélio alveolar sofre uma pequena hiperplasia ou vacuolização e então uma descamação.

Rapidamente, os macrófagos se tornam um membro da população celular do alvéolo infectado, e um quadro de fibrose rapidamente oblitera o lúmen desses alvéolos. Edema, infiltração celular e fibrose são lesões encontradas nos alvéolos infectados e nos alvéolos adjacentes, assim a pressão encontra-se aumentada no interior do lóbulo e nos lóbulos adjacentes. Esse aumento de pressão causa estagnação do fluxo de leite, com isso iniciando a involução prematura de uma parte da glândula. Após a fase aguda, ocorre fibrose periductal e tecido de granulação substitui parte do epitélio cuboidal a colunar dos ductos menores. Pólipos fibrosos podem obstruir completamente o fluxo de leite. A restauração do epitélio ductal pode ocorrer após maturação e contração do tecido de granulação. Os ductos e seios lactíferos, normalmente apresentando um epitélio colunar com duas camadas, são afetados de maneira similar, mas com menor severidade e geralmente passando por uma fase de metaplasia escamosa do epitélio.

A aparência macroscópica depende do estágio da doença; estágios diferentes ocorrem em áreas diferentes. Geralmente mais de uma mama está envolvida. Na fase aguda, é possível observar áreas hiperêmicas na mucosa dos seios lactíferos. A qualidade do leite é alterada, estando presentes estrias ou agregados de debris, ou o leite é tranformado em pus. As áreas do parênquima com edema e infiltração celular apresentam-se cinza e túrgidas. Os grupos de alvéolos, em que a secreção está retida em função da obstrução do ducto por tecido de granulação, lembram pequenos abscessos. A aparência do parênquima mamário em involução e a do parênquima fibrótico são similares, e a diferenciação macroscópica pode ser difícil. Os seios lactíferos se tornam granulares e espessados devido à projeção das áreas subjacentes do tecido de granulação e à fibrose circunjacente.

Mastite Estafilocócica

Staphylococcus aureus apresenta maior propensão do que o *Streptococcus agalactiae* de invadir o tecido intersticial entre os alvéolos, e portanto pode induzir a uma doença mais grave. As cepas de *Staphylococcus aureus* isoladas da glândula mamária bovina variam de não patogênicas a altamente patogênicas. A forma mais severa da mastite

estafilocócica é a forma gangrenosa (Fig. 18-56), normalmente observada logo após o parto e acometendo uma proporção variável do úbere. A inflamação severa aguda, classicamente quente, vermelha, edemaciada e dolorosa, progride para redução da temperatura da área afetada, coloração azul a enegrecida e exsudação de fluido, indicando morte do tecido. Microscopicamente, durante as primeiras 48 horas após a infecção por uma cepa toxigênica de *Staphylococcus aureus*, o tecido infectado apresenta edema intersticial severo que aumenta a área de estroma interalveolar. Inchaço progressivo, vacuolização e erosão focal de células epiteliais ocorrem ao longo dos ductos e são proeminentes perto da junção do epitélio escamoso estratificado e epitélio colunar do ducto papilar. As bactérias se ligam às células epiteliais, causando dano focal, e mais tarde podem ser vistas dentro e abaixo do epitélio alveolar e ductal. A fase celular da resposta inflamatória é rápida, com neutrófilos inicialmente nos tecidos subepiteliais do sistema de ductos, em seguida dentro do epitélio, e mais tarde no lúmen dos alvéolos.

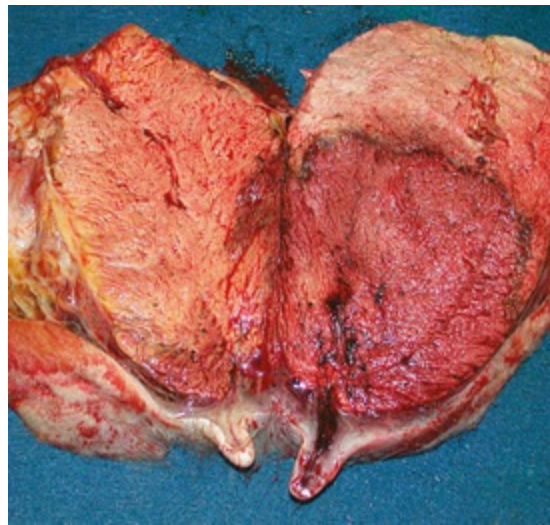



Fig. 18-56 Mastite gangrenosa (*Clostridium* sp.), glândula mamária, secção transversal do úbere, vaca.

A maioria do quarto mamário direito e parte do quarto adjacente esquerdo apresentam uma coloração vermelho-escura com hemorragia. Uma borda hiperêmica bem demarcada (vermelho-escuro) se formou na junção com o tecido glândular normal adjacente *(úbere direito)*. Há também um marcante edema subcutâneo entre a glândula e a pele.

(Cortesia de Dr. R.A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

A forma menos severa da mastite estafilocócica segue um curso similar ao da mastite estreptocócica. Inicialmente, são observados danos no epitélio dos seios

lactíferos e nos ductos lactíferos maiores. As bactérias se espalham rapidamente pelos ductos e causam inflamação aguda nos grupos de alvéolos terminais adjacentes. Nos quartos mamários com infecção crônica, os macrófagos constituem o principal tipo celular no revestimento epitelial, no lúmen e especialmente no interstício glandular. O número de linfócitos também aumenta, mas alguns pesquisadores demonstraram a ausência de aumento dos plasmócitos. Essas observações sugerem que os linfócitos das glândulas mamárias poderiam ficar hiporresponsivos à estimulação antigênica nas glândulas mamárias cronicamente infectadas. Alguns dados indicam que a função dos linfócitos mamários está comprometida; blastogênese está deprimida em linfócitos recuperados de glândulas mamárias infectadas. Alguns estudos demonstraram a prevalência de plasmócitos no estroma das glândulas mamárias nos casos de mastite crônica causada pelo *Staphylococcus aureus*; um maior número de células produz mais IgA do que anticorpos IgG, e, à medida que a doença progride, há um aumento no número de células contendo IgA. A extensão da regeneração é incerta; não está claro se o alvéolo danificado volta a desenvolver um tecido secretor ou o tecido saudável remanescente sofre uma hipertrofia compensatória, ou se ambos os processos ocorrem.

Na mastite estafilocócica crônica supurativa, formação de abscesso segue após doença aguda. Abscessos, espalhados e geralmente coalescentes, variam em tamanho, sendo alguns microscópicos e outros macroscopicamente visíveis. Às vezes, as bactérias estafilocócicas estão rodeadas por rosetas de material claviforme (o termo *botriomicose* foi aplicado a tais lesões). Um grupo de eventos igualmente importante e paralelo que ocorre nos lóbulos não invadidos por bactérias é a obstrução do fluxo de leite pelo tecido de granulação e pressão do tecido fibroso circundante, resultando na involução. Pequenos nódulos múltiplos com coloração creme a rósea, alguns contendo pus, são separados por faixas de tecido fibroso. A doença causada por cepas menos patogênicas de estafilococos, como a cepa coagulase-negativa não hemolítica, progride de modo menos dramático e não necessariamente forma abscessos. Entretanto, estão presentes os mesmos componentes do tecido de granulação e fibrose, determinando obstrução e pressão, que, por sua vez, causam atrofia dos

lóbulos adjacentes.

Mastite por Coliforme

A mastite por coliforme ocorre quando as bactérias do ambiente contaminam a abertura do ducto papilar e ascendem. As bactérias mais comuns são *Escherichia coli, Enterobacter aerogenes* e *Klebsiella pneumoniae*. Provavelmente, as bactérias do tipo coliforme danificam a vascularização por meio de endotoxinas. Na forma aguda da doença, as lesões são hiperemia, hemorragia e edema das áreas acometidas centralizadas nos ductos lactíferos. A secreção nos seios lactíferos é turva e com manchas de sangue e apresenta fibrina (Fig. 18-57). Microscopicamente, os septos interlobulares estão edematosos, e trombos de fibrina estão presentes nos vasos linfáticos. O epitélio de ductos e alvéolos é necrótico, e só um baixo número de células inflamatórias está dentro deles. Bactérias coliformes são numerosas dentro dos alvéolos e do epitélio. A severidade da doença em vacas durante o pós-parto é atribuída ao atraso do influxo de neutrófilos. A resposta da vaca à endotoxina é influenciada pela fase do ciclo reprodutor. A glândula mamária não lactante é muito menos sensível aos efeitos da endotoxina do que as glândulas lactantes.

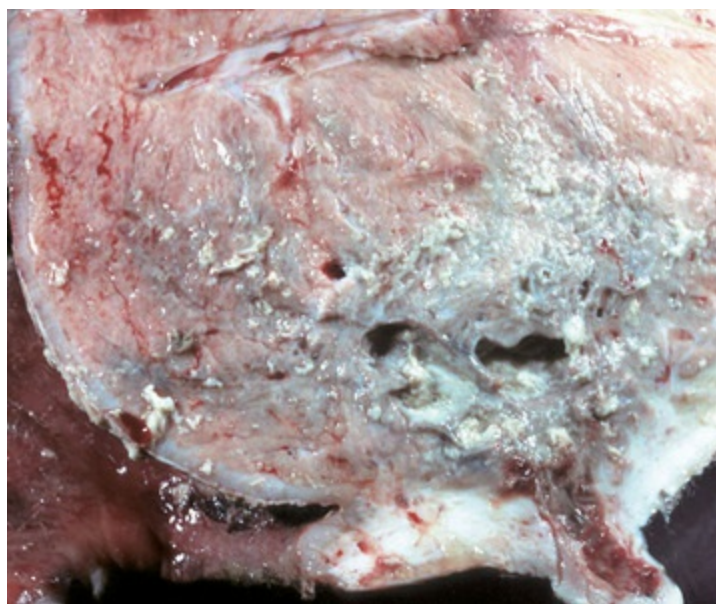



Fig. 18-57 Mastite por coliforme, glândula mamária, vaca.
Há um espessamento evidente da parede dos ductos lactíferos. Fibrina e pus de coloração esbranquiçada a amarelada se acumularam nos ductos lactíferos e na porção superior dos seios lactíferos.

(*Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.*)

Caso a vaca sobreviva ao quadro de endotoxemia, tecido mamário necrosado, que pode ser uma grande parte de um quarto mamário, separa-se do tecido viável e é sequestrado ou eventualmente degradado (Fig. 18-58). Vacas no início da lactação com mastite por coliforme menos severa geralmente desenvolvem mastite crônica com alterações como hiperplasia, desorganização e processo filiforme do revestimento epitelial do ducto papilar e dos seios lactíferos.

Fig. 18-58 Quarto mamário perdido, glândula mamária, mastite necrosante, vaca. O quarto mamário posterior direito necrosado foi recém-retirado, deixando uma úlcera coberta por um fino exsudato acinzentado. A superfície da úlcera está finamente granular, indicando a formação de tecido de granulação.

(*Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.*)

Mastite por Micoplasma

As mastites por *micoplasma* em vacas ocorrem como casos esporádicos individuais ou em surtos. Inúmeras espécies de micoplasma são capazes de causar mastite em bovinos; contudo, o *Mycoplasma bovis* é a mais prevalente. A doença causada por *Mycoplasma bovis* pode afetar uma ou todas as mamas; micoplasmas inoculados em uma mama muitas vezes se espalham para todas. A disseminação ou a contaminação hematógena da teta são, portanto, rotas pelas quais as glândulas se infectam. Inicialmente, os quartos mamários afetados estão com tamanho aumentado, firmes, com parênquima nodular e levemente marrom. Os nódulos são abscessos que podem

atingir até 10 cm de diâmetro. A exsudação de neutrófilos para o interior do interstício lobular e alvéolos é intenso durante as fases iniciais. Isso muda com a cronicidade para incluir linfócitos e macrófagos. A vacuolização e degeneração iniciais do epitélio alveolar são seguidas pela hiperplasia, e então por uma metaplasia para um revestimento epitelial com múltiplas camadas relativamente indiferenciado. As erosões focais do epitélio dos ductos estão preenchidas por tecido de granulação. Agregados de linfócitos ocorrem no interstício lobular e ao redor dos ductos. A fibrose intersticial e a atrofia lobular são observadas na fase final da doença. Os micro-organismos podem ser disseminados para os bezerros, resultando em otite, artrite e pneumonia.

Mastite Granulomatosa

Em vacas, a mastite granulomatosa geralmente ocorre quando fármacos para o tratamento ou prevenção da mastite são introduzidos pela teta e estão contaminados com *Nocardia asteroides, Cryptococcus neoformans, Micobacterium* sp. atípica (outras que não *Micobacterium bovis*) ou *Candida* spp. Esses agentes infecciosos podem também causar doenças mamárias espontâneas. A mastite causada pela *Nocardia* é a doença mais bem conhecida, pois ocorre em surtos. Vacas severamente acometidas desenvolvem pirexia que pode durar por muitas semanas. Elas se tornam letárgicas e perdem peso, sinais esperados com a liberação de citocinas sistêmicas. As glândulas estão quentes e edemaciadas e podem apresentar múltiplos abscessos ou granulomas. Pequenas partículas brancas podem ser encontradas no exsudato. As lesões nas glândulas mamárias são centralizadas nos ductos e seios lactíferos porque a galactoforite é o achado proeminente. Em função de a infecção ser crônica e ascendente, os lóbulos são afetados em diferentes graus. Microscopicamente, predominam granulomas e piogranulomas. Essas lesões são geralmente circundadas por tecido fibroso, e um extenso acometimento resulta na substituição da glândula por uma estrutura fibrosa rodeada por células inflamatórias e debris necróticos centrais (Fig. 18-59). O úbere acometido por mastite criptocócica apresenta o mesmo material gelatinoso amarelado típico de lesões criptocócicas em outros órgãos.

Fig. 18-59 Mastite crônica e galactoforite (*Nocardia* spp.), glândulas mamárias, secção transversal, vaca.

Inflamação crônica dos ductos lactíferos e glândula mamária adjacente resultou na substituição da maioria do tecido glandular por piogranulomas e abscessos contendo pus amarelado. O tecido glandular normal adjacente sofreu involução. Esta vaca foi infectada quando o medicamento para vaca seca foi contaminado por *Nocardia* spp.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Distúrbios de Ovinos e Caprinos

Existem dois agentes principais recuperados de glândulas mamárias de ovelhas: *Mannheimia haemolytica* e *Staphylococcus aureus*. Em muitos rebanhos ovinos, a principal manifestação da infecção por esses agentes é a morte inesperada, pois as bactérias são responsáveis por mastite aguda necrosante ou gangrenosa. É difícil ter certeza, mas a morbidade pode estar próxima de 5% e a mortalidade, de 20%. A mastite em caprinos é semelhante à doença em ovinos e apresenta uma patogênese similar à doença em bovinos. *Mycoplasma agalactiae* ou *Mycoplasma mycoides* spp. *mycoides* normalmente são os agentes causadores da mastite micoplásmica.

Cabras infectadas com CAEV podem desenvolver um "úbere duro". O úbere é duro, e pouco leite pode ser expresso a partir da teta. A recuperação é possível, mas a produção de leite é reduzida. Histologicamente há um grande número de linfócitos e folículos linfoides no interstício entre as glândulas. O vírus se multiplica no epitélio mamário e está presente no leite. O recém-nascido é infectado por meio do leite contaminado. A doença similar em ovelhas é vista com infecção pelo vírus Maedi-Visna. A patogênese é fornecida com mais detalhes no capítulo das doenças respiratórias; brevemente, o vírus é transmitido através de secreções respiratórias,

em vez de leite, replica-se em macrófagos e resulta em lesões progressivas lentas com um grande número de linfócitos e plasmócitos em vários órgãos, sendo as glândulas mamárias um deles.

Distúrbios de Cães

As neoplasias das glândulas mamárias são comuns em cães, sendo a espécie doméstica com as maiores incidências (Fig. 18-60). A maioria dos tumores de cães é clinicamente benigna. Há um grande interesse nas neoplasias mamárias de cães, tanto do ponto de vista de prognóstico e tratamento, quanto do ponto de vista patogenético e como uma ferramenta para oncologia comparada. Embora o fenômeno da neoplasia mamária seja bem reconhecido, a causa não o é. A ovário-histerectomia após o segundo estro aumenta muito a prevalência dessa doença. Esta “janela de suscetibilidade” é de até dois anos. O uso de dietas ricas em proteína diminui a suscetibilidade, enquanto o tratamento com acetato de medroxiprogesterona e a condição de raça pura aumentam esta suscetibilidade.

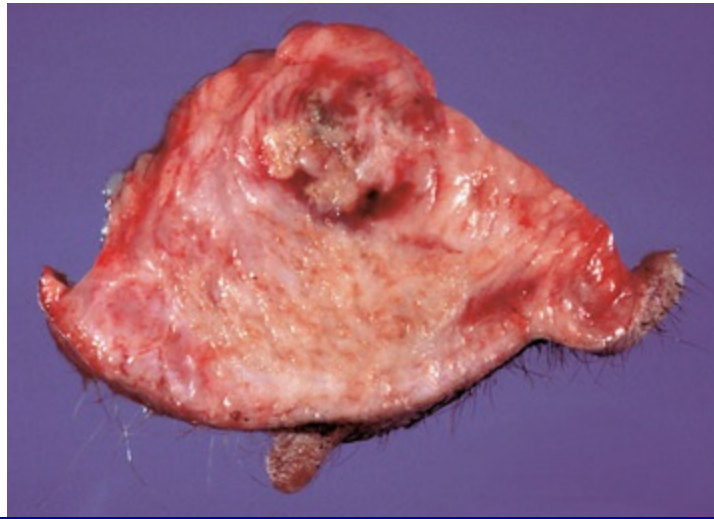



Fig. 18-60 Carcinoma mamário, glândula mamária, cadela.

Este carcinoma mamário se infiltrou e substituiu a glândula mamária normal e o tecido mole adjacente. O nódulo superior é a neoplasia, e os tecidos brancos embaixo e ao redor são compostos por células neoplásicas infiltradas e tecido fibroso, o resultado de uma reação desmoplásica.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Os neoplasmas mamários constituem um grupo diverso, que são compostos principalmente pelos tumores epiteliais e mistos, epiteliais e mioepiteliais. Sarcomas,

como o fibrossarcoma e osteossarcoma, são menos comuns, mas são particularmente agressivos e metastáticos. A embriologia das glândulas mamárias envolve uma íntima associação entre o epitélio e o mesênquima; assim, não é surpreendente que os tumores sejam geralmente combinações de estroma e epitélio, com os chamados adenomas complexos e carcinomas apresentando uma mistura de componentes epiteliais e mioepiteliais, e o tumor misto mamário apresentando esses elementos mais cartilagem e osso.

O desenvolvimento da neoplasia epitelial mamária pode progredir de uma hiperplasia ductal ou lobular para uma displasia e depois para uma neoplasia, e de um adenoma benigno para carcinoma não invasivo e para formas invasivas (Fig. 18-61). Uma vez iniciada essa progressão, o indivíduo geralmente irá continuar a desenvolver neoplasias, e o desenvolvimento de múltiplas massas mamárias é provável. O prognóstico para cada massa subsequente não depende da massa anterior, de modo que tipos diferentes de neoplasias podem ser encontrados em um mesmo animal.

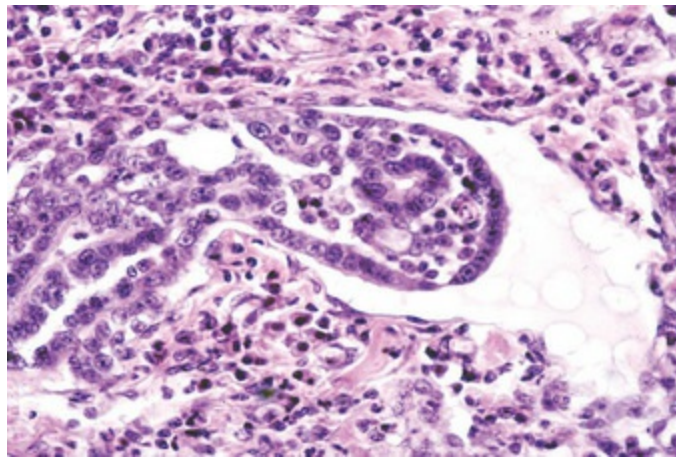



Fig. 18-61 Adenocarcinoma, invasão em vasos linfáticos, cadela.

Observe as células neoplásicas se infiltrando através da parede do vaso linfático *(acima, à esquerda)*. A invasão microscópica pelo carcinoma mamário de vasos linfáticos, como ilustrado nesta figura, é um indicador de um prognóstico desfavorável. Neste caso, há linfócitos e plasmócitos no tecido perilinfático. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. Domingo, Autonomous University of Barcelona; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, University of Georgia.)

O comportamento preditivo dos neoplasmas mamários não é uma ciência exata.

De um ponto de vista simplista e pragmático, a invasão é um indicador para um prognóstico desfavorável. Esta é a razão para que a biópsia excisional seja o melhor procedimento para o diagnóstico em cães; a citologia pode ser utilizada para identificação de inflamação e sarcomas, mas pode dar uma falsa impressão da malignidade em outros tumores epiteliais. Esses neoplasmas que se formam apresentam fenótipos variáveis, e assim existem diferentes esquemas de classificação.

Os princípios gerais da neoplasia se aplicam, e em cães, aqueles que são localmente invasivos são mais prováveis de colocar em risco a vida do animal. Esse risco aumenta com a ausência de diferenciação, e há um maior risco de metástase com carcinomas tubulopapilar, sólido e anaplásico, respectivamente. Aqueles com metástase para os linfonodos locais apresentam prognósticos desfavoráveis. Devido à existência de uma potencial progressão de benigno para maligno, os neoplasmas (tanto em função de um rápido crescimento quanto de um maior tempo de desenvolvimento) maiores que 5 cm de diâmetro apresentam um prognóstico desfavorável.

Em cães, a mastite causada por bactérias ou por *Mycoplasma* sp. ocorre no início da lactação ou durante a pseudogestação. Estreptococos, estafilococos e *Escherichia coli* são os organismos mais isolados. Assume-se que a via patogenética da mastite em cães seja a mesma daquela observada em animais leiteiros. A infecção da fissura dos mamilos e pele adjacente se espalha para o interior da glândula pelos ductos lactíferos e resulta em inflamação supurativa e/ou abscessos. As glândulas ficam inchadas, aumentadas, firmes e edematosas em função da toxina e destruição tecidual pelo agente invasor, ou as citocinas e o conteúdo dos grânulos das células inflamatórias causam uma inflamação aguda. Ela pode se sobrepor à hiperplasia ou neoplasia mamária, especialmente nos tumores dos ductos. Uma doença sistêmica é normalmente observada.

Distúrbios dos Gatos

A hiperplasia fibroadenomatosa (hipertrofia mamária) é altamente prevalente e é a doença mais comum; ocorre em gatas jovens não castradas. As gatas com menos de

dois anos de idade são mais propensas a desenvolverem aumento mamário, que normalmente ocorre na primavera e com os primeiros ciclos estrais. Muito do que se sabe sobre essa doença tem base em sua coincidência com a fase luteal do ciclo estral, gestação inicial ou após tratamento com progestágenos. As elevadas concentrações de progesterona ou substâncias semelhantes à progesterona são o elo comum. Como esperado, o tratamento de um gato ou gata mais velhos e castrados com acetado de megestrol também pode induzir esta condição. O que é difícil de explicar é a distribuição da lesão, que pode ocorrer em todas as glândulas mamárias, em apenas uma mama, ou em partes de uma glândula mamária. A lesão é a proliferação dos ductos mamários e estroma adjacente (Fig. 18-62). A superestimulação de um processo normal é provavelmente o resultado de uma desregulação local do crescimento tecidual com a estimulação dos receptores pela progesterona. Outras teorias apontam para uma resposta exagerada à prolactina. Podem ocorrer hemorragias, necrose de coagulação e/ou ulceração das áreas afetadas. Em fêmeas jovens, a cura é espontânea ou a ovário-histerectomia é efetiva. Animais mais velhos tratados com progestágenos necessitam da suspensão da terapia e, às vezes, mastectomia.

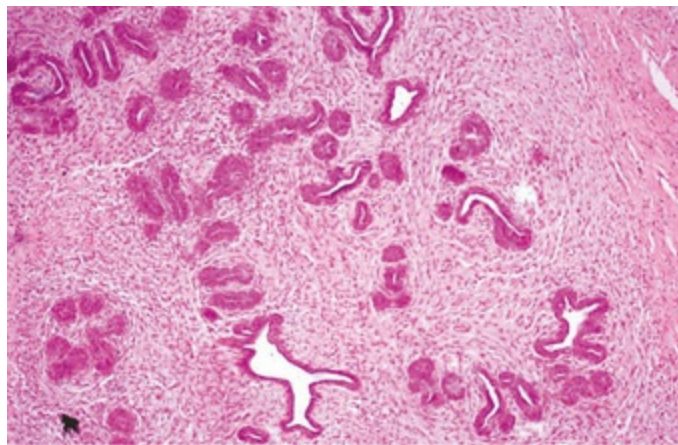



Fig. 18-62 Hipertrofia mamária (hiperplasia fibradenomatosa), glândula mamária, gata. Os ductos mamários proliferaram e estão rodeados por um abundante estroma frouxamente arranjado. Tipicamente, gatas com hipertrofia mamária são jovens e desenvolvem aumento de uma ou várias glândulas, na primavera. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Em gatos, a neoplasia mamária é relativamente incomum; por isso, estudos sobre suas causas são limitados. Aparentemente, não existe a mesma relação com a castração precoce como observada em cães. É reconhecida uma progressão de uma hiperplasia focal para um adenoma para um carcinoma; entretanto, essa progressão possivelmente é rápida, assim como muitos carcinomas são pequenos.

A grande maioria dos neoplasmas em gatos são carcinomas e tornam-se metástases. Eles geralmente são únicos e ocorrem no tecido adjacente ao mamilo; 75% a 96% são adenocarcinomas e apresentam um crescimento rápido (Fig. 18-63). Eles sofrem metástase para os linfonodos locais (tanto os axilares quanto os inguinais superficiais), para os pulmões e outras glândulas mamárias. A idade média dos animais afetados é de 11 anos, havendo um platô de risco dos sete aos nove anos. Os animais não castrados apresentam maior risco, contudo não existe um efeito benéfico da castração precoce. Os prognósticos mais desfavoráveis são de gatos mais velhos que apresentam neoplasmas com mais de 3 cm de diâmetro, com envolvimento dos linfonodos regionais, e maior presença de figuras de mitose e necrose. Tumores bem diferenciados apresentam prognósticos favoráveis. Geralmente, o intervalo entre o diagnóstico e o óbito é curto, de menos de um ano, mas a variação é grande. Não existe correlação, ou ela é bem baixa, entre as características histológicas, incluindo índices de proliferação, e o prognóstico, exceto talvez o tamanho.

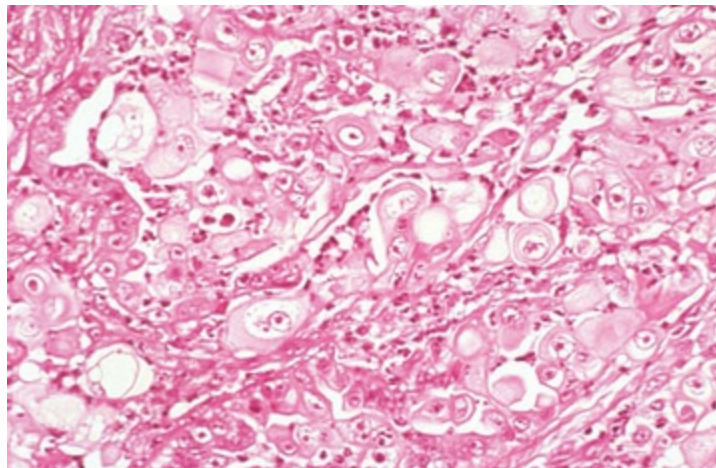



Fig. 18-63 Carcinoma mamário, glândula mamária, gata.

As células deste neoplasma aplásico não se assemelham às células do epitélio normal, mas são grandes e arredondadas. Elas são organizadas em aglomerados ou como células individuais dentro de um estroma fibroso. Também estão presentes células inflamatórias, incluindo neutrófilos e linfócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

---

* A Dra. Helen M. Acland fez contribuições para este capítulo na terceira edição.

* Nota da Revisão Científica: Há registros da ocorrência do vírus da língua azul no Brasil.

* Nota da Revisão Científica: A *Brucella melitensis* é considerada exótica no Brasil.

Capítulo 19

Sistema Reprodutor do Macho

Robert A. Foster

Considerando-se a sobrevivência de uma espécie, o sistema reprodutor é possivelmente o mais importante. Nos animais de produção, a reprodução é essencial para o suprimento contínuo dos produtos, sejam eles a carne, a lã, o leite ou qualquer outro produto. A maioria dos sistemas de produção animal conta com um pequeno número de machos classificados como reprodutores; dessa maneira, além de representar 50% na reprodução, um macho infértil ou que possua uma característica indesejável apresenta um grande impacto.

De modo geral, o sistema reprodutor do macho não recebe devidamente atenção e tempo; com algumas exceções, a substituição de um reprodutor é normalmente um procedimento mais eficiente do que tentar realizar o diagnóstico e o tratamento. Problemas de infertilidade do macho são difíceis de serem revertidos, a menos que a causa seja rapidamente descoberta e então corrigida. É nesse momento que o conhecimento sobre a doença, as respostas às lesões e o prognóstico são tão importantes.

Com relação aos animais de companhia, ainda não foram conduzidos tantos estudos quanto nos animais de produção, especialmente em touros e carneiros. O objetivo deste capítulo é enfatizar os distúrbios em todas as espécies e destacar os mecanismos e as reações do trato reprodutor do macho por meio do estudo das doenças que o acometem em cada região anatômica.

Estrutura

O trato reprodutor do macho pode ser divido em três partes principais com base não somente na localização anatômica, mas também nas características funcionais e nas doenças mais importantes. Estas são o escroto e seu conteúdo, as glândulas genitais acessórias, o pênis e o prepúcio.

O escroto e seu conteúdo

O objetivo do escroto e do seu conteúdo é fornecer espermatozoides e transportá-los para o trato reprodutor da fêmea. Embora o foco geral seja os testículos e células germinativas presente nos túbulos seminíferos, outras partes apresentam características funcionais importantes que permitem esse fornecimento de espermatozoides. O desenvolvimento testicular é quiescente até o momento da puberdade, quando tem início a espermatogênese. Portanto, os testículos são pequenos até essa fase, quando crescem atingindo o tamanho adulto. Os testículos são cobertos por uma cápsula (denominada *túnica albugínea*), que é relativamente não expansível e normalmente mantém o conteúdo testicular sob uma leve pressão. No interior dos testículos estão as regiões intersticial e intratubular. No interstício estão as células endócrinas intersticiais (de Leydig), vasos sanguíneos, vasos linfáticos e macrófagos, células dendríticas mastócitos e linfócitos T. Cada túbulo seminífero apresenta um revestimento de células mioides e uma membrana limitante. Entre essas estruturas encontra-se a membrana basal. O arranjo dos túbulos seminíferos varia entre as espécies; contudo, o resultado final é o mesmo: formação dos espermatozoides. Após a espermatogênese, os espermatozoides são transportados por meio dos túbulos retos para dentro dos ductos eferentes, e depois para o interior do epidídimo, um único tubo extremamente longo. Nesse trajeto, os espermatozoides sofrem maturação e são concentrados. O caminho para fora da área escrotal é através do ducto deferente.

O objetivo do escroto, da túnica vaginal e do funículo espermático (ducto deferente, plexo pampiniforme e músculo cremáster) é proteger e manter a espermatogênese a uma temperatura levemente menor do que a temperatura corporal. Os testículos são suspensos ou rebaixados de acordo com a temperatura ambiente pelo músculo cremáster. Existe um sistema vascular de contracorrente que permite que os testículos permaneçam a uma temperatura inferior à temperatura corporal; o responsável por esse processo é o plexo pampiniforme. Nesse processo, a natureza pulsátil do fluxo sanguíneo arterial é alterada para formar um sistema contínuo e com baixa pressão. Além disso, a pele do escroto, que é fina, geralmente sem pelos e que na maioria das espécies possui muitas glândulas sudoríparas apócrinas, ajuda a manter baixa a temperatura testicular e epididimária. A túnica vaginal, uma bolsa originada do peritônio, permite a movimentação dos testículos no interior da bolsa escrotal. O escroto é composto pela pele, dos músculos dartos e da fáscia escrotal. Ela é fusionada à camada parietal da túnica vaginal.

Tipos de Célula

A função do sistema reprodutor do macho é a produção de testosterona e a produção e transporte dos espermatozoides. Os espermatozoides são formados a partir das

células germinativas (células-tronco) por meio de um processo conhecido como espermatogênese. Esse processo ocorre em três fases: proliferativa, meiótica e espermatogênica. A fase proliferativa envolve as espermatogônias mitoticamente ativas. Elas estão presentes sobre a membrana basal na periferia dos túbulos seminíferos. A segunda fase é a fase meiótica, na qual ocorre a formação dos espermatócitos. Na fase espermatogênica são formadas as espermátides e, por fim, os espermatozoides. O espermatozoide apresenta uma cabeça, um corpo e uma cauda. Na cabeça encontram-se o núcleo e o acrossoma, que contém as enzimas necessárias para a penetração na zona pelúcida. O corpo, ou peça intermediária, contém as mitocôndrias, e a cauda é um flagelo.

As células de Sertoli fornecem apoio, nutrientes, hormônios e citocinas que permitem a espermatogenese. Durante a espermatogênese, as células passam por uma região separada e externa ao sistema imune do organismo. Essa barreira é denominada *barreira hematotesticular*, sendo formada pelas células de Sertoli (Fig. 19-1). O controle da espermatogênese é realizado por meio de fatores centrais (hormônio luteinizante [LH] sobre as células endócrinas intersticiais e hormônio foliculoestimulante [FSH] sobre as células de Sertoli) e fatores locais (fatores parácrinos e moléculas autócrinas, incluindo a testosterona); existe uma considerável comunicação entre as células germinativas, as células de Sertoli e as células endócrinas intersticiais. As modificações locais necessárias à espermatogênese são alcançadas por meio da apoptose elevada ou reduzida em qualquer fase do desenvolvimento. Muitos distúrbios e fatores que afetam a espermatogênese aumentam ou diminuem a taxa de apoptose.

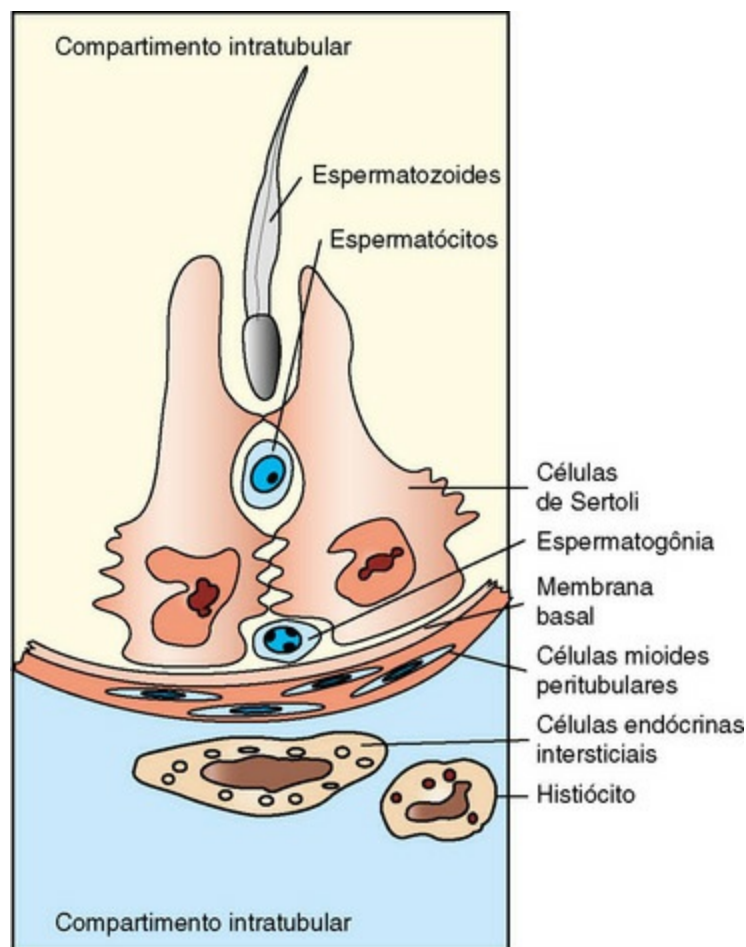



Fig. 19-1 Diagrama esquemático dos componentes normais do testículo.
As células de Sertoli, as células germinativas e as células intersticiais endócrinas estão intimamente integradas e uma considerável comunicação ocorre entre essas células. A barreira hematotesticular é estabelecida ao nível das células de Sertoli, com contribuição das células mioides e da membrana basal. As espermatogônias ficam do lado intersticial da barreira hematotesticular.

As células que revestem os diversos ductos, incluindo os túbulos retos, os ductos eferentes e o epidídimo, são células epiteliais que apresentam uma variedade de funções além da formação de uma barreira. Absorção, fagocitose e secreção são algumas de suas funções fisiológicas. A movimentação dos espermatozoides ao longo desses ductos e túbulos é realizada por meio da contração de músculos lisos e movimentos ciliares.

Nas glândulas genitais acessórias, o armazenamento de espermatozoides (particularmente nas ampolas, quando presentes) e a secreção de inúmeras substâncias são as funções principais do epitélio dessas estruturas. A partir da uretra pélvica até a uretra peniana, as células de revestimento são do tipo urotelial.

Glândulas genitais acessórias

A função das glândulas genitais acessórias é fornecer nutrientes e meio de transporte para os espermatozoides. Há quatro glândulas acessórias principais: as ampolas, as

glândulas vesiculares, a próstata e as glândulas bulbouretrais. Há uma considerável variação entre as espécies com relação ao tamanho, ao tipo e ao número dessas glândulas acessórias. Os ruminantes e os equinos apresentam todas as quatro glândulas, embora a próstata dos ruminantes seja pequena (touros) ou esteja dispersa na uretra pélvica (carneiro e bode). Os suínos não apresentam as ampolas, os cães apresentam somente a próstata e gatos possuem uma próstata pequena e as glândulas bulbouretrais. A secreção das glândulas vesiculares e da próstata é serosa; contudo, a glândula bulbouretral tipicamente apresenta uma secreção mucoide.

Pênis e prepúcio

Existem consideráveis diferenças estruturais no pênis e no prepúcio das diferentes espécies domésticas. Nos animais pré-púberes, o prepúcio encontra-se aderido ao pênis; a separação ocorre quando é atingida a maturidade sexual. O pênis do equino é erétil e está localizado no interior do prepúcio, que produz um material espesso e seboso denominado *esmegma*. Os ruminantes e os suínos possuem um pênis longo e fibroso que apresenta um pouco de tecido erétil. Para acomodar um pênis suficientemente longo, observa-se uma série de dobras chamada de *flexura sigmoide*, bem como o músculo retrator do pênis que o mantém dentro do prepúcio. Em pequenos ruminantes, é possível observar uma extensão da uretra denominada *apêndice vermiforme* ou *processo uretral*. Durante a ejaculação, este apêndice gira e joga o sêmen na cérvix. A glande do pênis do suíno tem o formato de um saca-rolhas, que permite sua penetração na cérvix. O pênis de cães e, em menor extensão, o de gatos são eréteis e apresentam o osso peniano. O gato possui projeções no epitélio peniano denominadas *espículas* ou *espinhos*; sua formação é dependente da testosterona.

Função

A função geral do sistema reprodutor do macho é fornecer o material genético à fêmea para a combinação com o material genético da fêmea para produzir uma prole com a melhor combinação genética possível. Isto é alcançado por diferentes áreas – o escroto e seu conteúdo, as glândulas genitais acessórias, e o pênis e o prepúcio.

O escroto e seu conteúdo

Os testículos são o local de preparação do material genético para a transferência na fêmea. Metade dos cromossomos é produzida pelo processo de meiose dos túbulos

seminíferos no processo de espermatogênese (consulte a seção sobre as células do sistema reprodutor do macho). Os testículos também produzem o hormônio testosterona para assegurar o desenvolvimento do fenótipo do macho e características comportamentais. Eles também fornecem os sinais que estimulam as fêmeas para entrarem no cio e se tornarem mais receptivas. Os testículos também produzem outras substâncias para a regulação da espermatogênese. Os espermatozoides deixam os testículos em um grande volume de fluidos – o fluido da *rete testis* – e entram no epidídimo. O epidídimo tem a função de apoiar e direcionar a maturação dos espermatozoides e concentrar os espermatozoides para a ejaculação. A função do testículo e epidídimo depende de requisitos específicos, incluindo a manutenção de uma temperatura abaixo da temperatura corporal, e um fluxo contínuo não pulsátil de sangue. O escroto fornece suporte, e com o músculo cremáster em conjunto com o músculo dartos da parede escrotal, a termorregulação através da elevação do testículo e epidídimo mais perto da parede do corpo. O plexo pampiniforme é um sistema contracorrente que auxilia na manutenção de uma temperatura mais baixa, e a artéria testicular longa e tortuosa remove os pulsos do suprimento arterial. O ducto deferente é o canal que leva os espermatozoides concentrados para as glândulas genitais acessórias.

Glândulas genitais acessórias

A função das glândulas acessórias é produzir um fluido ejaculatório para apoiar, nutrir e proteger os espermatozoides conforme eles são transferidos para a fêmea. A fonte de energia dos espermatozoides inclui a frutose produzida pelas glândulas acessórias, geralmente as glândulas vesiculares. As glândulas genitais acessórias também fornecem o fluido para a marcação territorial. As espécies domésticas possuem tamanho diferenciado e organização das glândulas acessórias para poder realizar isso. A quantidade e o tipo de líquido variam de acordo com as conformações únicas e o comportamento de acasalamento das espécies. O coito em ruminantes é rápido, já que eles produzem uma ejaculação pequena e altamente concentrada, que é depositada em volta do orifício externo da cérvix. Na outra extremidade da escala estão os porcos, nos quais o coito leva cerca de 20 minutos, a inseminação é intrauterina, e a ejaculação é de um volume maior (até 500 mL). Os suínos possuem glândulas vesiculares grandes, que produzem fluidos aguados, e glândulas bulbouretrais grandes, que produzem um material mucoide viscoso. A próstata de cães possui uma única glândula, e ela fornece todo o fluido seminal. Todas as espécies, com exceção do cão e porco, possuem ampolas de ductos deferentes; estas fornecem secreção e local de armazenamento de espermatozoides.

Pênis e prepúcio

O pênis é desenhado para entrar na vagina da fêmea e depositar a ejaculação em um local único de cada espécie. Os porcos e cavalos são inseminadores intrauterinos, enquanto os outros depositam o sêmen em volta do colo de útero e na porção proximal da vagina. Isto assegura a proteção dos espermatozoides, incluindo a prevenção de ressecamento. Há também adaptações e funções que asseguram que os espermatozoides do macho dominante sejam os únicos que fertilizem o óvulo. Isto explica por que porcos e cachorros têm coitos prolongados. O pênis do gato tem espículas que estimulam a vagina da gata e induz à ovulação. Pequenos ruminantes possuem um processo uretral que espalha os espermatozoides em torno da cérvix, e o suíno apresenta um divertículo prepucial para a produção de odor.

Respostas à lesão

As lesões ao sistema reprodutor do macho podem ocorrer de inúmeras maneiras, apresentando muitos alvos em potencial, incluindo a hipófise e o controle endócrino, as células endócrinas intersticiais, as células de Sertoli, as células espermatogênicas e os diferentes tipos de ductos. Fora a redundância óbvia de apresentar sistemas bilaterais, o trato reprodutor do macho possui uma reserva funcional muito pequena e não é capaz de sofrer alterações compensatórias. É possível ocorrer uma hipertrofia testicular compensatória, discutida posteriormente neste capítulo.

A formação dos granulomas espermáticos (Fig. 19-2) é uma das mais dramáticas e importantes respostas do sistema reprodutor do macho às lesões. A formação do granuloma espermático ocorre em função da ruptura de um ducto; a espermiostase e a espermatocele são normalmente as fases iniciais. Os espermatozoides são "estranhos" ao organismo. A imunidade contra os espermatozoides com formação de anticorpos antiesperma é um fenômeno bem conhecido. Os constituintes da parede celular e o alto conteúdo de cromatina tornam os espermatozoides células de difícil degradação. Qualquer agressão que os exponha aos tecidos do organismo resulta em uma grave inflamação, predominantemente do tipo granulomatosa. Esta pode ser uma resposta do tipo corpo estranho, uma resposta imunológica, ou ambas. A inflamação ocorrida é normalmente crônica e resulta em intensa cicatrização, com posterior obstrução de túbulos e ductos, levando a uma inflamação ainda maior, que então se torna autoperpetuante. Sendo assim, é fundamental evitar esses tipos de lesões.

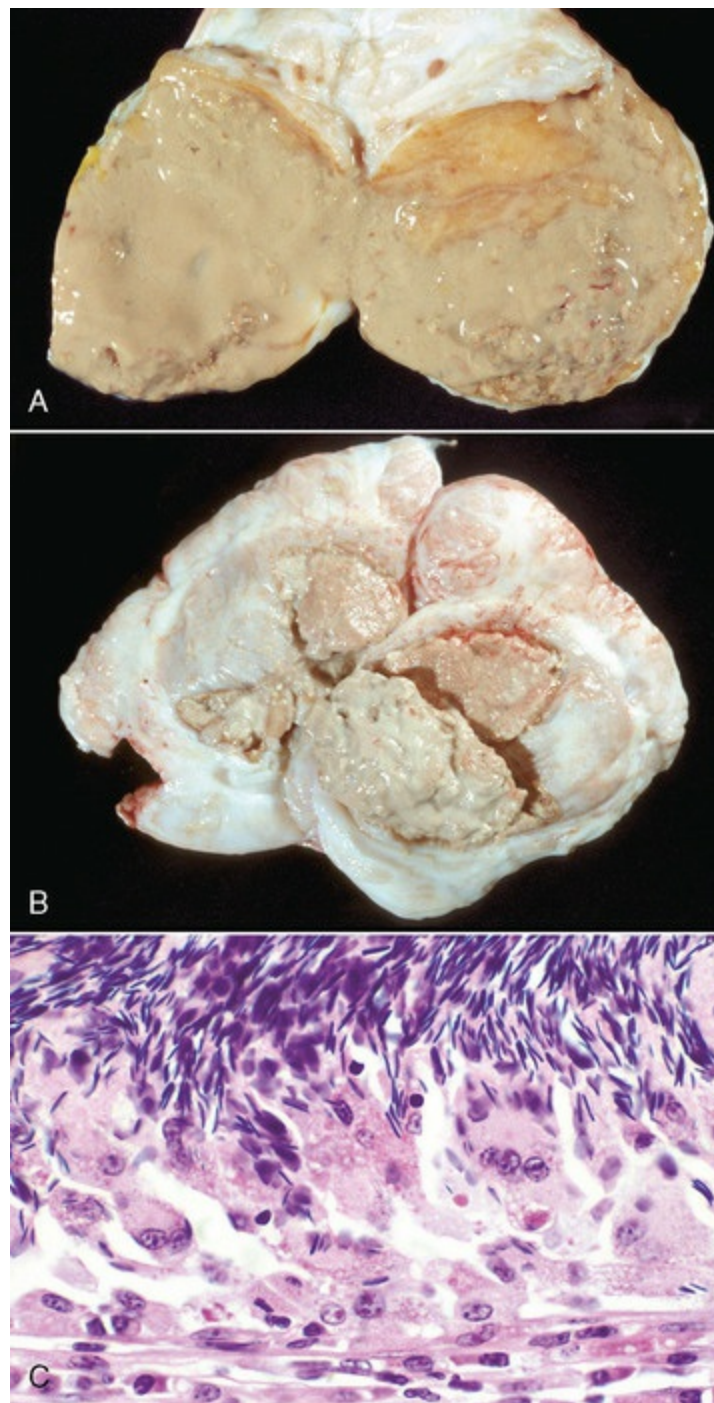



Fig. 19-2 Granuloma espermático, cauda do epidídimo, carneiro.

A, A maior parte da cauda do epidídimo (dividida e rebatida) foi substituída por um granuloma espermático amarelo-escuro e semilíquido. Esses granulomas são de qualquer cor entre o branco e o vermelho. Eles são frequente e incorretamente denominados abscessos. **B**, Granulomas espermáticos múltiplos encapsulados (crônicos) com centros caseosos esbranquiçados. **C**, Uma massa de espermatozoides livres no interstício *(metade superior da imagem)* é cercada por macrófagos epitelioides e células gigantes multinucleadas, sendo que algumas possuem um espermatozoide fagocitado. Linfócitos, plasmócitos e tecido conjuntivo fibroso circundam esses granulomas *(metade inferior da imagem)*. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de Drs. P. W. Ladds e R. A. Foster, James Cook University of North Queensland. **C** cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)*

Os danos aos testículos podem ser o resultado de um ataque primário a células-

alvo ou podem ser secundários a uma interrupção da regulação hormonal, seja sistêmica ou local. O resultado final de uma lesão pode, portanto, ser observado distante do ponto de início. Independentemente do alvo primário, a maioria das lesões resulta em degeneração e depleção das células germinativas. As células germinativas são sensíveis; entretanto, as células de Sertoli são relativamente resistentes às lesões. As lesões graves normalmente resultam em túbulos seminíferos apresentando apenas espermatogônias e células de Sertoli. À medida que as células de Sertoli se degeneram, tornam-se vacuolizadas e inchadas. A descamação de células germinativas normais também pode ocorrer. O epitélio espermatogênico responde às lesões aumentando ou diminuindo a apoptose, resultando na interrupção espermatogênica ou na completa falha da espermatogênese. Desde que as espermatogônias permaneçam, a espermatogênese pode ser reiniciada. Falhas na liberação dos espermatozoides são uma indicação inicial de degeneração. Podem ocorrer a formação de células gigantes espermáticas multinucleadas e a fagocitose de espermatozoides.

O principal efeito das lesões às células endócrinas intersticiais é a falha na liberação da testosterona. Isso pode efetivamente interromper a espermatogênese por meio do aumento da apoptose e pela inibição da maturação das espermátides. Danos diretos aos espermatozoides podem afetar a motilidade e a capacidade de fertilização. A recuperação de uma lesão é alcançada reiniciando-se a espermatogênese a partir das espermatogônias relativamente resistentes.

Os testículos são um ambiente imunológico especializado e apresentam uma sensibilidade imune reduzida, sem dúvida nenhuma em função da importância de não desenvolverem uma resposta imune contra as células germinativas. Infelizmente, caso ocorra uma resposta inflamatória no interior do testículo, é provável que seja sustentada.

Lesões no epidídimo podem apresentar efeitos devastadores e permanentes. As lesões não somente podem comprometer a função dos epidídimos – incluindo maturação e armazenamento dos espermatozoides, reabsorção de fluido e secreção de substâncias –, mas lesões graves também resultam em um processo inflamatório. Qualquer constrição do ducto epididimário resulta em espermiostase, potencial ruptura e formação de granulomas espermáticos. Como o epidídimo apresenta uma limitação muito grande na sua resposta, as alterações em sua estrutura e em sua função costumam ser permanentes e comprometem muito a fertilidade.

Os danos às glândulas genitais acessórias não são comuns e podem ser reparados, geralmente com um leve comprometimento de sua função. A reserva funcional normalmente é suficiente para a manutenção da fertilidade.

Os tecidos peritesticulares, em particular a túnica vaginal, também são

propensos a danos, seja a partir das reações peritoneais secundárias às doenças epididimárias, seja diretamente por meio de uma lesão perfurante. A reação desses tecidos é idêntica à reação que ocorre no peritônio, sendo a fibrose e a aderência, respostas comuns. As aderências podem limitar o movimento dos testículos, alterando sua capacidade de termorregulação.

Portas de entrada

Existem quatro principais modos pelos quais os agentes infecciosos e causadores de danos podem penetrar o sistema reprodutor do macho (Quadro 19-1). Dentre eles estão a penetração e a lesão direta, a infecção ascendente, a disseminação hematogênica e a disseminação peritoneal.

Quadro 19-1 Portas de Entrada

Penetração direta

- Infecção ascendente
- Disseminação hematogênea
- Disseminação peritoneal

A localização externa do pênis, do prepúcio e do escroto torna-os propensos a lesões penetrantes diretas ou por traumas contundentes. Contrariando a lógica, a ocorrência desse tipo de lesão é relativamente rara.

A infecção ascendente é relativamente comum. Em adultos, ocorre de maneira esporádica, mas curiosamente é um problema próprio dos animais pubescentes, quando as alterações hormonais tornam o sistema mais suscetível às infecções por bactérias. Essas alterações da puberdade foram demonstradas no caso do *Actinobacillus seminis* e do *Histophilus somni*, que são flora residente do prepúcio de ovelhas. As glândulas genitais acessórias são alvos particulares, mas pode haver ascensão para o epidídimo. Em função de o epidídimo apresentar um grande comprimento, o envolvimento dos testículos em uma infecção ascendente é uma situação extremamente rara. O trato reprodutor do macho é também um alvo para os patógenos que são disseminados pela atividade sexual. A disseminação a partir de fêmeas e, em algumas circunstâncias, por outros machos é bem reconhecida.

A via hematogênica é uma reconhecida porta de entrada de patógenos específicos, como as diferentes espécies do gênero *Brucella*. O epidídimo e as glândulas genitais acessórias são os principais alvos.

A túnica vaginal é uma superação da cavidade peritoneal, e qualquer processo que afete o peritôneo, seja infeccioso ou neoplásico, afeta também os tecidos

peritesticulares.

Mecanismos de defesa

O trato reprodutor do macho, particularmente a genitália interna, é tão sensível aos danos que é extremamente mais importante prevenir do que responder às lesões. O efeito combinado de uma alta antigenicidade dos espermatozoides com um sistema de ductos extremamente longo e estreito significa uma baixa tolerância a situações como a inflamação, a necrose e as lesões. Grande parte do sistema reprodutor tem sua proteção com base no isolamento para a prevenção de infecções e lesões.

Imunidade inata

Existem inúmeros fatores que evitam a infecção e os danos aos tecidos vulneráveis. Os testículos e os epidídimos estão protegidos do ambiente externo por meio de sua localização intraescrotal e por um sistema de tubos extremamente longos que os conecta ao ambiente externo. O estreito diâmetro luminal e o grande comprimento dos ductos deferentes tornam a infecção ascendente improvável. Há um fluxo praticamente contínuo de fluido através dos ductos deferentes e do epidídimo, conferindo a essa ação de lavagem um efeito protetor. Até mesmo as glândulas genitais acessórias são protegidas pela ação de lavagem do fluxo de urina e pelo comprimento da uretra de algumas espécies, como os ruminantes e os suínos.

O fluido dos testículos e do epidídimo apresenta uma propriedade antibacteriana. A elevada concentração de cloro pode ser parcialmente responsável por essa propriedade. Existem inúmeras proteínas antibacterianas no plasma seminal, dentre as quais a seminoplasmina bovina, a lactoferrina, a β-defensina e a quimiocina CXC antibacteriana e a proteína-2 CXCL6 quimiotática para granulócitos. Algumas dessas proteínas são adquiridas no epidídimo, onde se ligam aos espermatozoides. Existem também inúmeras citocinas que são normalmente sintetizadas no trato reprodutor. As células epiteliais do trato reprodutor apresentam barreiras físicas proteicas, como a mucina, que previne infecções, e receptores tipo Toll, que estimulam a inflamação.

As defesas celulares não específicas são relativamente poucas. Normalmente, os neutrófilos não estão presentes no plasma seminal, mas são capazes de se infiltrar rapidamente caso seja necessário. Os macrófagos estão presentes nos tecidos e particularmente nos testículos, onde são recrutados e mantidos pelas células intersticiais endócrinas. Sua presença inibe a resposta imune; as respostas mediadas por células, tais como células *natural killer*, células *killer* ativadas por linfócito, e

linfócitos citotóxicos T, são inibidas como parte do privilégio e tolerância imunes.

Imunidade adaptativa

Grande parte do sistema reprodutor é capaz de produzir uma resposta imune adaptativa caso seja necessário. Sua importância é maior nas regiões mais distais do trato reprodutor, particularmente nas glândulas genitais acessórias e no prepúcio. Infelizmente, o desenvolvimento de uma resposta adaptativa nos testículos e epidídimo ocorre geralmente "em pouca quantidade e muito atrasada". Também, o desenvolvimento das respostas adaptativas nos testículos é inibido por fatores imunossupressores locais. Entretanto, isto não previne que a imunidade adaptativa se desenvolva nos testículos. O epidídimo e o ducto deferente não apresentam um sistema imune de mucosas desenvolvido, mas existem evidências de que tal sistema imune exista nas glândulas genitais acessórias, particularmente na ampola e na glândula bulbouretral. Quando ocorre a infecção, há imunidade local e transferência de imunoglobulina sérica. A imunidade do prepúcio também é mediada por mecanismos locais humoral e celular. Os sistemas com base nas imunoglobulinas G (IgG) e IgA estão presentes. Pouco se conhece a respeito dos mecanismos imunes mediados por células no trato reprodutor do macho.

A utilização da imunidade local para a proteção contra doenças infecciosas, particularmente aquelas sexualmente transmissíveis, apresenta uma baixa eficiência. As respostas à vacinação são variáveis, conferindo a alguns indivíduos uma proteção imune, particularmente contra a infecção por *Campylobacter fetus* em touros. A imunidade sistêmica contra doenças reprodutivas também apresenta uma eficácia variável. Embora seja protetora contra as infecções sistêmicas, a exposição do trato reprodutor em determinadas circunstâncias aumenta a resposta à infecção, causando um dano maior do que o normal.

Inflamação

De modo geral, a inflamação do trato reprodutor do macho é semelhante à observada em outros sistemas. Uma característica única do trato reprodutor do macho é a inflamação causada pelos espermatozoides. Os espermatozoides e as células germinativas fora da barreira hematotesticular são antigênicos. Componentes antigênicos também estão presentes no plasma seminal. Os espermatozoides apresentam antígenos que atraem as células imunes, além de se ligarem às imunoglobulinas de maneira não específica. Essas reações podem apresentar um efeito direto mínimo nos tecidos e atuam por meio da aglutinação dos

espermatozoides ou por opsonização. Em determinadas circunstâncias, esse efeito pode ser bem mais exacerbado e a imunização contra os espermatozoides pode resultar em uma grave resposta inflamatória. Essa inflamação pode ser local ou os espermatozoides podem ser "atacados" nestas áreas onde a barreira tecido-espermatozoide é mais fraca. Em muitas espécies, esta é a região dos ductos eferentes e do epidídimo. Essa reação autoimune contra os espermatozoides pode ser experimentalmente induzida, mas seu correlato clínico não é frequente. Entretanto, os efeitos locais são mais evidentes. Danos diretos no parênquima testicular podem resultar em inflamação granulomatosa centralizada nos túbulos seminíferos, denominada orquite intratubular. Nos locais onde os espermatozoides são expostos aos tecidos do organismo, a reação é uma inflamação granulomatosa. Macrófagos e células gigantes multinucleadas são encontrados adjacentes aos espermatozoides (Fig. 19-2, *C*). Pelo menos no início, os linfócitos T $CD4^+$ são abundantes. São encontradas células produtoras de imunoglobulinas, particularmente aquelas que apresentam IgG. Os granulomas são formados com uma aparência característica: camadas de macrófagos epitelioides com células gigantes multinucleadas, linfócitos e plasmócitos circundados por uma camada de tecido fibroso. Nos casos mais avançados, espermatozoides aglutinados são encontrados no interior de uma cápsula fibrosa. A formação de uma cápsula fibrosa e a contração resultante levam a uma posterior obstrução de ductos e túbulos, resultando em mais espermiostase, espermatocele e na continuação da formação do granuloma espermático. Dessa maneira, essa inflamação apresenta um devastador impacto negativo sobre a fertilidade. Complicações posteriores ocorrem caso os espermatozoides sejam liberados para o interior da cavidade da túnica vaginal, pois isso acarretaria uma grave periorquite resultando em fibrose e comprometeria a habilidade de termorregulação testicular.

Distúrbios em animais domésticos (cavalos, ruminantes [bovinos, ovinos e caprinos] , suínos, cães e gatos)

Existem diferentes maneiras de abordar os distúrbios que acometem o sistema reprodutor do macho (Apêndice 19-1). Cada abordagem apresenta suas vantagens e desvantagens. Alguns desses distúrbios afetam mais de uma região do trato reprodutor, mas existem inúmeros distúrbios cuja manifestação primária ocorre em uma localização anatômica. Abordar esses distúrbios de um ponto de vista patogênico é lógico; contudo, isso nem sempre apresenta uma relevância clínica ou auxilia na correlação entre os sinais clínicos e o prognóstico. Os distúrbios são abordados com base na localização anatômica: conteúdo escrotal, glândulas genitais acessórias e pênis e prepúcio, pois essa abordagem apresenta maior relevância clínica. Antes

disso, é prudente examinar os distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS), pois eles se encaixam em uma categoria distinta.

Distúrbios do desenvolvimento sexual

Existe um grande número de anomalias do sistema reprodutor do macho (Quadro 19-2). Algumas apresentam importância clínica, outras não. É muito importante realizar a diferenciação entre elas. Algumas dessas anomalias representam doenças comuns de uma determinada espécie. Nos casos em que essa situação ocorre, a doença será abordada como um distúrbio do local anatômico de maior relevância clínica. Tentamos dividir essas inúmeras anomalias em maiores e menores, com base nos efeitos sobre a fertilidade e na futura capacidade reprodutiva do animal. Algumas anomalias possuem uma base genética, caso em que os indivíduos afetados não devem ser utilizados como reprodutores, mesmo que apresentem uma boa fertilidade.

Quadro 19-2 Anomalias Congênitas Selecionadas

Anomalias maiores

Criptorquidia

Hipoplasia testicular
Granuloma espermático da cabeça epididimal
Genitália ambígua

- Gato tricolor (quimera)
- Síndrome do ducto de Müller persistente
- Síndrome de feminilização testicular

Discinesia ciliar (síndrome dos cílios imóveis)
Aplasia segmentar do ducto mesonéfrico

Anomalias menores

Cistos de inclusão

Remanescentes dos ductos mesonéfricos

- Paradídimos interno e externo

Remanescentes dos ductos paramesonéfricos (de Müller)

- Testículos anexos
- Útero prostático cístico

Hipospadias
Banda prepucial retida

Embriologia do Macho

Machos normais possuem cromossomos sexuais XY. A diferenciação da gônada fetal bipotencial em testículo é dependente da presença de uma região determinante do sexo no cromossomo Y *(SRY),* responsável pela codificação do fator determinante testicular e de outros genes que bloqueiam a mitose das células germinativas. As células de suporte tornam-se as células de Sertoli, as células produtoras de esteroides tornam-se as células intersticiais endócrinas (células de Leydig) e o mesênquima desenvolve a aparência testicular. Desenvolvimentos futuros precisam da ativação de muitos outros genes que não estão presentes no cromossomo Y. A expressão de *SRY* ocorre brevemente em células somáticas das gônadas indiferenciadas (ou cristas genitais) Como a expressão cessa antes que as células de Sertoli sejam observadas, é proposto que o produto gênico funcional do *SRY* apresenta uma influência sobre outros genes, como o *SOX9*, que assegura a diferenciação e a manutenção das células de Sertoli. O *SOX9* apresenta aumento de expressão nos indivíduos XY momentos antes da diferenciação das gônadas. Ao longo do desenvolvimento, as células de Sertoli enviam sinais para a diferenciação das outras células de suporte precursoras. No início da diferenciação sexual, o embrião apresenta os dois grupos de túbulos. Os ductos paramesonéfricos (ductos müllerianos) são os precursores nas fêmeas, surgindo a partir da invaginação da cavidade celomática. Os túbulos mesonéfricos (túbulos de Wolff) são os precursores no macho, surgindo a partir dos rins primitivos, o mesonefro. A *rete testis* e os túbulos eferentes são derivados dos túbulos mesonéfricos. Existem aproximadamente 20 túbulos eferentes, embora o número seja variável entre as espécies. O epidídimo é derivado da parte do túbulo mesonéfrico no interior do mesonefro. Os ductos deferentes, a ampola e a glândula vesicular são derivados da parte distal do túbulo mesonéfrico, região externa ao mesonefro (Fig. 19-3).

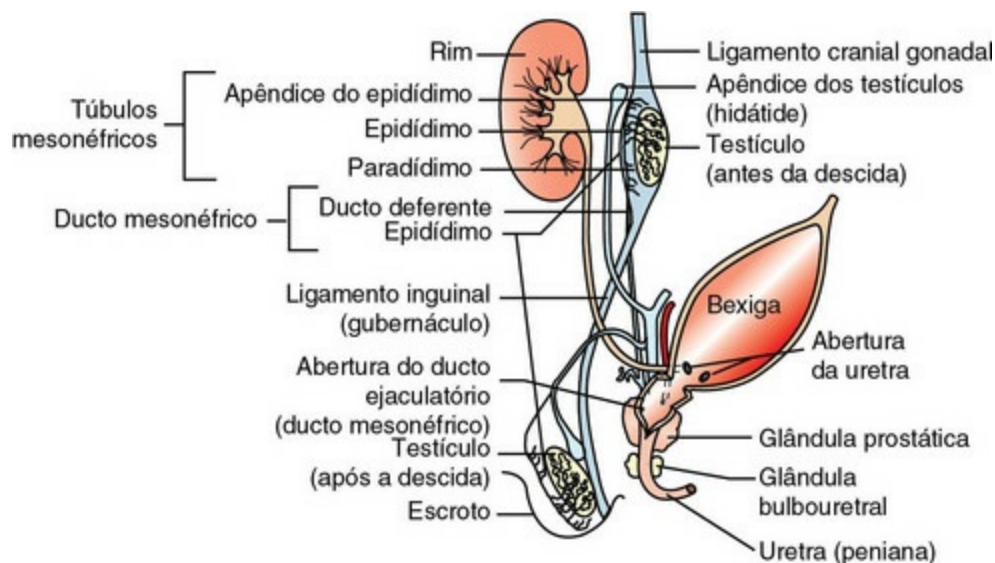



Fig. 19-3 Diagrama esquemático dos componentes normais do sistema reprodutor do macho e das estruturas embrionárias, especialmente o ducto mesonéfrico (de Wolff), o seio urogenital e o tubérculo, dos quais eles são derivados.

Os túbulos retos e os ductos eferentes são formados a partir dos ductos mesonéfricos; o epidídimo, o ducto deferente, as ampolas e as glândulas vesiculares se formam a partir ducto mesonéfrico; a próstata e as glândulas bulbouretais se formam a partir do seio urogenital; e o pênis, o prepúcio e o escroto se formam a partir do tubérculo genital e seus nódulos.

Após a migração das células germinativas do saco vitelínico e o desenvolvimento na crista genital, os testículos sintetizam dois o hormônio. As células de Sertoli secretam um hormônio polipeptídico, hormônio antimülleriano (AMH, anteriormente denominado substância inibidora mülleriana) durante o desenvolvimento embrionário e, em menor concentração, na fase pós-natal. O AMH determina indiretamente a regressão do ducto paramesonéfrico ipsolateral pela ação no tecido mesenquimal. As células de Sertoli estimulam a diferenciação das células intersticiais endócrinas a partir das células do interstício. As células intersticiais endócrinas secretam o hormônio esteroide denominado testosterona, que causa a persistência e a diferenciação dos túbulos mesonéfricos. É mais provável que a testosterona seja transportada pelos ductos mesonéfricos do que por simples difusão. Um terceiro hormônio – a di-hidrotestosterona, um metabólito da testosterona – é necessário à formação da próstata, ao fechamento das dobras uretrais e à formação do pênis e do escroto. A enzima esteroide 5α-redutase é produzida pelas células do seio urogenital, do tubérculo genital e da intumescência genital, e é responsável pela redução da testosterona em di-hidrotestosterona. Receptores funcionais para andrógenos nos tecidos-alvo são necessários à diferenciação e ao crescimento dependentes de andrógenos. Há uma diferença entre as espécies no fato de a produção da testosterona pelas células endócrinas intersticiais estar sob o controle das gonadotrofinas produzidas pela hipófise fetal ou pela placenta. As células endócrinas intersticiais fetais são substituídas por células endócrinas intersticiais pós-natais, que

são relativamente quiescentes até a fase da puberdade. A produção da testosterona é regulada pelo hormônio luteinizante (LH), que se encontra sob o controle do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) sintetizado no hipotálamo. Também, o hormônio foliculoestimulante (FSH) é controlado pelo GnRH; o FSH é produzido pela hipófise anterior. O FSH regula a atividade das células de Sertoli, podendo, dessa maneira, influenciar a produção do AMH. Sob o estímulo do FSH, as células de Sertoli produzem uma glicoproteína, a proteína ligadora de andrógenos, que garante elevadas concentrações de testosterona ao redor das células germinativas, necessárias à progressão da espermatogênese.

A genitália externa forma-se quando o tubérculo genital é masculinizado pela presença dos andrógenos. O alongamento do tubérculo forma o falo (pênis), as dobras uretrais opostas formam a uretra peniana, e as intumescências genitais fundem-se para formar o escroto.

Descida Testicular

Os testículos e os epidídimos descem de seus locais de origem para a bolsa escrotal. Há três fases principais na descida do testículo: a translocação abdominal, a migração transinguinal e a migração inguinoescrotal. As gônadas em desenvolvimento são mantidas no lugar pelos ligamentos cranial e caudal. O ligamento caudal – o gubernáculo testicular primitivo – fixa o testículo em formação na região do canal inguinal. Ele desenvolve-se em uma parte intra-abdominal e extra-abdominal, que se projeta para o interior do escroto. Evaginações do peritônio formam o canal inguinal e a túnica vaginal.

Particularmente na fase da translocação abdominal, a estimulação das células mesenquimais do gubernáculo pode ser controlada em roedores por um hormônio peptídeo semelhante à insulina, chamado INSL3. O receptor para o INSL parece ser o GREAT/LGR8. Outras moléculas também estão envolvidas. O aumento subsequente do gubernáculo e o enfraquecimento progressivo da ligação suspensória cranial ancoram os testículos para que, com o crescimento fetal, estes se mantenham em uma posição próxima do canal inguinal.

Pouco se sabe sobre a fase transinguinal, com exceção da falta de envolvimento da testosterona ou INSL3. Dilatação do canal inguinal pelo gubernáculo e pressão intra-abdominal estão envolvidas com o movimento do testículo através do canal inguinal para trazer os testículos e o epidídimo em uma localização subcutânea. A terceira e inguinoescrotal fase da descida testicular é mediada pela produção de andrógenos gonadais induzidos pelo eixo hipotalâmico-hipofisário. Tendo dito isso, os animais domésticos com falha da descida testicular no escroto raramente apresentam deficiência de testosterona ou falta do receptor andrógeno. O nervo genitofemoral e

as proteínas relacionadas ao gene da calcitonina ou locais de ligação estão envolvidos em roedores.

Anomalias Maiores

A anomalia maior mais comum e mais importante do sistema reprodutor do macho é a falha na descida testicular, ou criptorquidismo. A hipoplasia testicular e a aplasia segmentar do epidídimo ocupam a segunda colocação. Esses distúrbios e condições são discutidos na seção Distúrbios do Escroto e Conteúdo. Bem menos comuns, mas não menos importantes, são outros DDS.

Distúrbios do Desenvolvimento Sexual

Falhas no sexo cromossômico, gonadal ou fenotípico são normalmente manifestadas por anormalidades no dimorfismo sexual. A maioria das anormalidades resulta no fenótipo feminino e são mencionadas com mais detalhes no Capítulo 18. A concentração aqui é nos distúrbios que envolvem animais que possuem gônadas masculinas ou são predominantemente fenótipos masculinos. Não é possível identificar a causa da ambiguidade sexual por meio da avaliação do fenótipo ou mesmo a partir da identificação do tipo gonadal. A definição completa dos DDS exige um conhecimento dos três componentes: tipos cromossômicos, gonadais e fenotípicos.

Distúrbios Cromossômicos do Desenvolvimento Sexual

O sexo cromossômico pode ser anormal em sua estrutura ou em seu número. Dois exemplos de anormalidades estruturais de cromossomo Y são a deleção do braço curto e a formação de isocromossomo (duplicação de um braço e perda do outro). Os animais acometidos apresentam um fenótipo de fêmea e gônadas extremamente hipoplásicas. Alguns bovinos foram identificados com o isocromossomo Y. Com a duplicação do cromossomo sexual em um indivíduo com o cromossomo Y (XYY ou XXY), ou um mosaico (como ocorre com gatos machos de três cores ou malhados), a genitália externa apresenta as características de macho. A síndrome de Klinefelter (XXY) é discutida na seção Hipoplasia Testicular. Quimeras, como XX/XY, apresentam um fenótipo sexualmente ambíguo, e o grau de ambiguidade vai depender da quantidade relativa de cada cromossomo. *Freemartins* são quimeras e são discutidos no Capítulo 18.

Distúrbios XX do Desenvolvimento Sexual

Animais com o genótipo XX, tecido testicular e fenótipo masculino são denominados indivíduos de reversão sexual XX. Eles podem ser *SRY*-positivo ou *SRY*-negativo. DDS XX *SRY*-negativo é relatado em muitas raças de cães, bodes e cavalos. Indivíduos

afetados possuem ovotéstis ou testículos. Aqueles com ovotéstis ou testículo e um ovário são denominados *hermafroditas*. Alguns ovotéstis apresentam um arranjo testicular e ovariano de uma extremidade a outra, com uma clara demarcação entre eles. Outros apresentam um centro testicular com estruturas ovarianas na periferia. Os hermafroditas bilaterais apresentam ovotéstis dos dois lados; os hermafroditas unilaterais apresentam em apenas um dos lados, e os hermafroditas laterais apresentam um testículo em um dos lados e um ovário no outro. O trato genital em hermafroditas é ambíguo e pode ser do fenótipo masculino, feminino, ou várias combinações dos dois, dependendo da quantidade de hormônios, incluindo testosterona e AMH. Presume-se que os indivíduos XX *SRY*-negativo possuem uma região determinante de testículos em outro cromossomo. DDS XX *SRY*-positivo não são relatados em mamíferos domésticos.

Distúrbios XY do Desenvolvimento Sexual

Há três classificações de distúrbios XY do desenvolvimento sexual; os com distúrbios do desenvolvimento gonadal (disgenesia gonadal, ovotéstis, ou aplasia) distúrbios da síntese ou ação andrógena, e tipos diversos. Eles podem ser tanto XY *SRY*-positivos quanto XY *SRY*- negativos. DDS XY são identificados em várias espécies, incluindo cães e cavalos.

Indivíduos XY *SRY*-negativos geralmente possuem gônadas primitivas e indiferenciadas, denominadas *disgenesia gonadal,* e fenótipo feminino. Sua classificação, portanto, é disgenesia gonadal de DDS XY *SRY*-negativo. Indivíduos XY *SRY*-positivos com fenótipo feminino geralmente possuem testículos e são denominados *pseudo-hermafroditas masculinos* (Figs. 19-4 e 19-5). A diferenciação da genitália pode ser pouco ou bastante anormal. Em muitos casos, o mecanismo de diferenciação anormal é desconhecido, mas há síndromes bem reconhecidas nas quais a patogenia subjacente é conhecida. Três dessas síndromes incluem a síndrome do ducto de Müller persistente (PMDS), a insensibilidade aos andrógenos e a deficiência na 5α-redutase esteroide.

Fig. 19-4 Distúrbio XY do desenvolvimento sexual, pseudo-hemafrodita masculino, genitália externa, suíno.

Este porco possui um escroto e testículos intraescrotais, porém seu pênis é pequeno e parecido com um clitóris e possui uma abertura uretral terminal (ventral ao rabo).

(Cortesia de Dr. D. Dodd; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Fig. 19-5 Distúrbio XY do desenvolvimento sexual, pseudo-hemafrodita masculino, (síndrome da feminilização do macho), trato reprodutor, carneiro.

Este animal apresenta testículos, ductos deferentes e glândulas genitais acessórias, mas também uma vulva e um clitóris proeminentes. Defeitos nos receptores para andrógenos podem explicar essas anomalias.

(Cortesia de RA Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

A PMDS é um distúrbio raro de produção ou função de AMH. AMH pode estar ausente ou presente em seres humanos afetados, e pode ser o resultado da mutação

do gene *AMH* ou do gene do receptor para AMH. Nos animais, a síndrome é descrita nas raças Schnauzer e Basset Hounds miniatura com hereditariedade autossômica recessiva e em caprinos com uma hereditariedade desconhecida. Os cães acometidos apresentam cromossomos XY (ou XXY) e externamente são machos normais com a comum exceção do criptorquidismo uni ou bilateral. Os testículos, entretanto, estão conectados à extremidade cranial dos cornos uterinos. Quando o testículo desce para a bolsa escrotal, o corno uterino passa pelo anel inguinal. Microscopicamente, ductos deferentes podem ser observados no miométrio. A vagina cranial e a próstata normalmente estão presentes. O AMH está presente no testículo de cães machos normais até os 143 dias de idade. Em cães jovens afetados, o AMH também está presente e bioativo nos testículos. Uma mutação nos genes estruturais para receptores do AMH resulta em resistência ao AMH em cães acometidos pela PMDS. Cães com testículos escrotais uni ou bilaterais podem ser férteis. Os cães afetados podem desenvolver tumores de células de Sertoli, hidrometra e piometra. Anormalidades testiculares em PMDS, como a espermatogênese reduzida e a esclerose tubular, pode ser atribuídas à criptorquidia. Criptorquidia podem ser o resultado da interferência com a primeira fase dos gubernáculo controlada por MIS, a fase em que o testículo migra para a região inguinal.

A deficiência da 5α-redutase tipo 2, característica hereditária autossômica recessiva em seres humanos, ainda não foi documentada em animais, mas provavelmente existe. A enzima converte a testosterona em di-hidrotestosterona, necessária para a masculinização do seio urogenital, do tubérculo genital e da intumescência genital. Sem a di-hidrotestosterona, essas estruturas tornam-se a vagina caudal, o vestíbulo, o clitóris e a vulva. Internamente, formam-se as estruturas mesonéfricas (ductos deferentes, epidídimo). Os testículos podem ser retidos.

Desordens nos receptores dos andrógenos têm sido cada vez mais reconhecidas. A maioria dos casos ocorre devido a mutações no gene para receptores dos andrógenos, localizado no cromossomo X, tendo, portanto, uma única cópia. Centenas de mutações já foram identificadas em outras espécies e os efeitos variam de uma completa insensibilidade aos andrógenos com presença de uma genitália externa feminina (feminilização testicular) (Fig. 19-5) até o leve pseudo-hermafroditismo masculino. Os testículos produzem testosterona, mas a estimulação do sistema mesonéfrico não é normal devido a defeitos nos receptores dos andrógenos. O receptor normal dos andrógenos apresenta um domínio para a ligação ao hormônio e um para ligação ao DNA; uma vez ativado pelos andrógenos, o domínio altera sua forma, tornando-se capaz de ligar-se a sequências específicas do DNA e regular a transcrição de outros genes específicos, levando a uma diferenciação masculina

normal. Em seres humanos com insensibilidade aos andrógenos, o gene raramente está deletado; entretanto, inúmeros pontos de mutação no gene do receptor foram identificados, na maioria dos casos nos domínios ligadores do hormônio e do DNA. Se o resultado é uma insensibilidade parcial ou completa aos andrógenos depende da localização da mutação e da alteração na função do receptor. A di-hidrotestosterona liga-se ao receptor de andrógenos com mais afinidade do que a testosterona, e o receptor, quando atua como um fator transcricional, pode interagir com diferentes genes além do receptor ligado à testosterona. Nos animais domésticos, a insensibilidade completa aos andrógenos tem sido descrita em equinos, bovinos e felinos. Geralmente, os testículos são criptorquídicos e estão localizados na região inguinal. A primeira e segunda fases da migração testicular são normais. A terceira fase inguinoescrotal, que está sob o controle de andrógenos, não ocorre. O AMH produzido pelos testículos causa a regressão dos ductos paramesonéfricos. Na insensibilidade completa aos andrógenos, a genitália externa é feminina, com a formação de um fundo cego cranial à vagina, e nem o sistema de ductos paramesonéfrico nem o mesonéfrico estão presentes.

Criptorquidia é um DDS XY *SRY*-positivo, mas é examinada em detalhes como uma entidade separada na discussão do testículo na seção Distúrbios do Escroto e do seu Conteúdo.

Aplasia Segmentar dos Derivados do Ducto Mesonéfrico

A aplasia segmentar das estruturas da origem do ducto mesonéfrico (epidídimo, ducto deferente, ampola, ou glândula vesicular) pode envolver qualquer uma das estruturas, mas é mais comum envolver apenas epidídimo (Fig. 19-6) do que outras estruturas. A aplasia segmentar é relatada principalmente em touros, geralmente envolve o corpo e a cauda do epidídimo e é unilateral. Acredita-se que sua hereditariedade seja autossômica recessiva. Os espermatozoides ficam retidos, pois o ducto epididimário apresenta um fundo cego; secundariamente ocorre dilatação ou ruptura local, permitindo a saída dos espermatozoides e a posterior formação dos granulomas espermáticos.

Fig. 19-6 Aplasia segmentar, epidídimo, cão.

O testículo direito não apresenta a cauda do epidídimo. Esta porção do ducto mesonéfrico não se

desenvolveu. O testículo esquerdo é normal.

(Cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)

Discinesia Ciliar (Síndrome dos Cílios Imóveis)

A síndrome dos cílios imóveis, uma rara doença descrita em seres humanos, cães, suínos, camundongos e ratos, é causada por um ou mais defeitos no axonema dos cílios ao longo do corpo e do flagelo dos espermatozoides. A explicação proposta é a de uma hereditariedade autossômica recessiva. Em cães, foi relatada heterogeneidade das anormalidades ultraestruturais dos microtúbulos e de seus braços de dineína ou microtúbulos centrais. O efeito sobre o sistema reprodutor é a imobilidade ou hipomotilidade dos espermatozoides causada por lesões flagelares ou oligoespermia (concentração abaixo do normal de espermatozoides) ou azospermia (ausência de espermatozoides), provavelmente devido a defeitos nos cílios do epidídimo e dos ductos deferentes. Devido aos defeitos nos cílios da mucosa nasal, da mucosa bronquial e bronquiolar e do epêndima, as lesões associadas são geralmente rinite, bronquiopneumonia, bronquiectasia e hidrocefalia. Também está associada ao *situs inversus*, mas a patogenia da reversão da orientação esquerda e direita normais dos órgãos não está esclarecida. A infertilidade em fêmeas está associada a problemas funcionais dos cílios localizados na tuba uterina.

Anomalias Menores

Existe um grande número de anomalias menores, as quais apresentam poucas consequências, exceto quando são confundidas com outras condições nas quais há o comprometimento da fertilidade. As principais anomalias menores são os inúmeros cistos que ocorrem como resultado de duplicação ou falha na regressão dos ductos e túbulos embrionários.

Cistos do Trato Reprodutor do Macho

Geralmente, é difícil identificar a origem de um cisto ou de um grupo de cistos. Em muitas circunstâncias, a localização anatômica é o fator determinante. Muitos cistos são simplesmente denominados *cistos de inclusão* (Fig. 19-7). Estes apresentam uma parede composta de colágeno, uma fina camada de células achatadas e um conteúdo fluido límpido. Eles são encontrados nos locais onde as células mesoteliais se acham presas, adjacentes à superfície serosa. Cistos de inclusão conectados à cabeça do epidídimo constituem um bom exemplo.

Fig. 19-7 Cistos de inclusão congênitos, testículo e epidídimo, carneiro.
Estes cistos de 7 mm *(setas)* no tecido entre a cabeça do epidídimo e os testículos são descobertas incidentais e não são siginificativos

(Cortesia de Drs. P. W. Ladds e R. A. Foster, James Cook University of North Queensland.)

O testículo é derivado do cordão gonadal que se forma entre a crista gonadal, no lado medial do mesonefro, e os remanescentes dos túbulos mesonéfricos. A rete testis e os túbulos eferentes são derivados dos túbulos mesonéfricos. No mesonefro, inúmeros túbulos mesonéfricos juntam-se ao ducto mesonéfrico único. O epidídimo é derivado da porção mesonéfrica do ducto. O ducto deferente, a ampola e a glândula vesicular são derivados da porção mais caudal do ducto mesonéfrico, externa ao mesonefro. No testículo desenvolvido, cerca de 20 túbulos eferentes são encontrados, mas esse número varia entre as espécies. Os túbulos eferentes normalmente ligam-se à cabeça do epidídimo. Túbulos eferentes de fundo cego surgem quando não há conexão com o epidídimo, podendo ser reabsorvidos ou persistir e posteriormente aumentar, dando origem a um cisto ou uma ruptura. Túbulos eferentes de fundo cego podem estar presentes em número suficiente capaz de causar espermiostase, espermatocele e granulomas espermáticos. A condição conhecida como *granuloma espermático da cabeça do epidídimo* (SGEH) é então formada (ver a seção Granulomas Espermáticos e Epididimite).

Sem conexões com o lúmen do ducto epididimário e do túbulo eferente, os remanescentes dos túbulos do mesonefro podem dar origem a cistos adjacentes à cabeça do epidídimo (paradídimo externo) ou no interior da cabeça do epidídimo (paradídimo interno). Os cistos, conectados ou não ao sistema de ductos, são revestidos por um epitélio colunar ciliado. Eles tornam-se clinicamente significativos caso atinjam um tamanho capaz de causar a estase de espermatozoides nas estruturas adjacentes ou sofram uma ruptura e liberem os espermatozoides para o tecido circundante. O remanescente do ducto paramesonéfrico (denominado apêndice testicular), localizado na superfície cranial ou cranioventral do testículo (dependendo da sua orientação em cada espécie) próximo à cabeça do epidídimo, não tem

significância clínica. Às vezes, esses pequenos nódulos podem ter uma aparência cística. Uma estrutura cística similar pode ser encontrada em uma faixa de tecido entre as ampolas. É denominada *útero cístico masculino* (Fig. 19-8). Alguns cistos prostáticos em cães apresentam uma origem semelhante.

Fig. 19-8 Útero prostático cístico, glândulas genitais acessórias, carneiro.
Este animal apresenta um cisto com 1 cm, de paredes finas, no tecido entre as ampolas dos ductos deferentes *(seta)*.

(Cortesia de Drs. P. W. Ladds e R. A. Foster, James Cook University of North Queensland.)

Distúrbios do escroto e do seu conteúdo

O diagnóstico das doenças do conteúdo escrotal é baseado em uma abordagem clínica em que a pele escrotal, a túnica vaginal, os testículos e o epidídimo são examinados em sequência. Os distúrbios mais importantes economicamente são os que afetam os testículos e o epidídimo, embora a importância dos distúrbios da pele escrotal e túnicas não deva ser esquecida. Eles afetam diretamente a termorregulação e podem ser confundidos com os distúrbios dos testículos, epidídimo ou cordão espermático.

O Escroto

A fusão do par de peles escrotais primordiais depende de andrógenos produzidos pelas células da gônada após sua diferenciação em testículo. A concentração alterada de andrógeno ou a falta de receptores andrógenos podem levar a defeitos no escroto como a falha de fusão, formação de fendas ou bifurcação. Os defeitos podem ser

locais, confinados ao escroto e ao pênis, ou parte de um defeito maior em um DDS. Hipospadia – quando a abertura da uretra se encontra na superfície ventral do pênis – pode ser parte dessas anomalias.

A dermatite da pele escrotal é comum. Geralmente é não específica ou está envolvida em uma dermatopatia generalizada. Uma dermatite restrita à pele da bolsa escrotal pode ser resultado de um trauma ou de uma ulceração produzida pelo frio (Fig. 19-9) ou de uma exposição a irritantes ambientais, como pó de cimento. Alguns patógenos apresentam o escroto como local de predileção. Dentre eles estão *Dermatophilus congolensis* e *Besnoitia besnoiti* em touros e *Chorioptes bovis* no carneiro (Fig. 19-10). O calor produzido na dermatite escrotal pode interferir na função termorreguladora do escroto, levando à degeneração testicular.

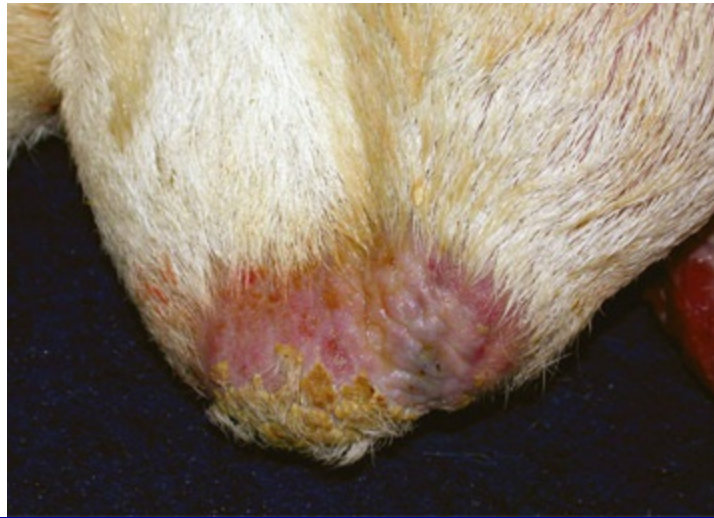



Fig. 19-9 Ulceração causada pelo frio, escroto, carneiro.
A pele da porção inferior da bolsa escrotal desprendeu-se. A pele escrotal ventral apresenta-se alopécica e coberta de crostas devido a uma prévia ulceração pelo frio.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Fig. 19-10 Dermatite escrotal *(Chorioptes bovis),* escroto, carneiro.
Há uma formação de crostas extensas e exsudação da pele em resposta à irritação crônica e

inflamação causadas pelos ácaros.

(Cortesia de Dr. R.A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Qualquer tipo de neoplasma passível de ocorrer na pele pode ser encontrado na pele do escroto, embora seja uma localização pouco comum. Os neoplasmas ocasionalmente encontrados são tumores de mastócitos, melanomas e hemangiomas em cães e papilomas no suíno. Tumores testiculares, especialmente tumores de células de Sertoli e tumores de células intersticiais, ocorrem no escroto de cães e gatos machos previamente castrados, possivelmente a partir de células inadvertidamente transplantadas durante a cirurgia. Anormalidades vasculares, geralmente denominadas *hemangiomas*, e que são provavelmente hamartomas, ocorrem no escroto de cães e suínos. Em touros, as veias escrotais podem se tornar varicosas.

Túnica Vaginal

A túnica vaginal é a extensão do peritônio que reveste a bolsa escrotal, formando a camada parietal, e recobre o testículo, o epidídimo e o funículo espermático, formando a camada visceral. A cavidade entre essas duas camadas é contínua à cavidade peritoneal. Assim, a túnica e a cavidade estão sujeitas a todas as doenças do peritônio e da cavidade peritoneal. As ascites, portanto, resultam em hidrocele ou acúmulo de líquidos dentro das túnicas em volta do conteúdo escrotal. A polisserosite em porcos, especialmente, e a peritonite infecciosa de felinos (PIF) em gatos causam inflamação das túnicas e periorquite. As lesões neoplásicas não são comuns; o mesotelioma e a carcinomatose peritoneal são as mais frequentes. Doenças parasitárias, especialmente cistos de *Cysticercus tenuicollis* em carneiros, ocorrem periodicamente e podem ser confundidas com cistos ou granulomas espermáticos.

A inflamação da túnica vaginal sem uma inflamação inicial do peritônio abdominal pode ser resultado de um trauma ou uma infecção local. É provável que a última seja uma extensão da orquite e epididimite. Causas bem conhecidas são *Brucella ovis* e *Actinobacillus seminis* em carneiros e tripanossomídeos em touros, carneiros e bodes. As aderências entre as túnicas vaginais parietal e visceral, também denominadas periorquite, são inicialmente fibrinosas e posteriormente se tornam fibrosas.

Testículos e Epidídimos

Os testículos e os epidídimos são inseparáveis e a doença em um geralmente resulta na doença do outro. A palpação escrotal é o principal método clínico para a identificação das anormalidades nessa região; alterações no tamanho são geralmente

as mais óbvias. Portanto, abordaremos as doenças pelo tamanho, iniciando pelas que determinam conteúdos escrotais pequenos, passando depois para as que resultam no aumento do tamanho de uma ou mais estruturas intraescrotais (Quadro 19-3).

Quadro 19-3 Distúrbios Intraescrotais – Diferenças com Base no Tamanho dos Testículos e/ou Epidídimos

Tamanho reduzido

Criptorquidia

Hipoplasia
Aplasia segmentar
Atrofia/degeneração testicular

Tamanho aumentado (incluindo massas)

Granuloma espermático da cabeça epididimal

Epididimite
Orquite
Periorquite
Neoplasia testicular

- Seminoma, teratoma
- Tumor de células de Sertoli
- Tumor de células intersticiais

Cistos congênitos
Varicocele
Torção
Hérnia inguinal
Linfadenopatia escrotal

Tamanho Testicular e Epididimal Reduzido

A ausência de componentes ou a ocorrência de componentes aplásicos são raras. A aplasia segmentar do ducto mesonéfrico, geralmente a aplasia da cauda do epidídimo (Fig. 19-6), é um exemplo. Foi anteriormente descrita na seção das anomalias maiores. A ausência de um lado completo do conteúdo escrotal pode ser devida à realização de uma castração unilateral ou o animal afetado pode ser um criptorquídico unilateral. Às vezes, o testículo e o epidídimo retidos podem ter subsequentemente descidos ou a cirurgia de castração foi falha, deixando um dos testículos e epidídimos. Carneiros afetados, por exemplo, frequentemente têm seu escroto removido e o testículo permanece localizado abaixo da pele. A ausência

bilateral do conteúdo escrotal pode representar uma castração ou criptorquidismo bilateral e requer uma investigação mais detalhada, incluindo dosagens hormonais, especialmente após a administração de GnRH, ou exploração cirúrgica. A avaliação das características secundárias dependentes da testosterona, como as espículas penianas no gato e a presença da próstata em cães, pode auxiliar na separação das características comportamentais entre esses animais e aqueles que não são completamente castrados.

Um testículo de dimensões pequenas apresenta uma grande importância, especialmente nos animais de produção, já que a quantidade diária de espermatozoides está correlacionada ao volume e peso testiculares. Dimensões pequenas indicam um quadro de hipoplasia ou de atrofia. Pode ser extremamente difícil realizar a diferenciação entre os dois, a menos que exista um histórico de alteração no tamanho testicular. A hipoplasia é uma condição congênita em que os testículos não crescem até seu tamanho normal na fase de puberdade. Geralmente é vista como parte de outras síndromes, mais comumente a criptorquidia.

Criptorquidia

A criptorquidia ocorre quando há uma descida incompleta dos testículos (a descida normal dos testículos foi discutida previamente). Na maioria das espécies de mamíferos, os testículos já completaram a descida até o escroto no momento do nascimento. A criptorquidia unilateral é mais frequente do que a bilateral, com o lado sendo, em certo grau, dependente da espécie. A maioria dos testículos com falha na descida encontra-se do lado direito. Em equinos, essa distribuição entre os lados é igual; em touros, o lado mais afetado é geralmente o esquerdo. Os testículos que não desceram podem estar em qualquer lugar ao longo do caminho entre a região caudal ao rim (Figs. 19-11 e 19-12, *A)* até o escroto, mas geralmente ficam no abdome perto do anel inguinal interno, dentro do canal inguinal ou na localização subcutânea fora do anel inguinal externo. O desenvolvimento epididimal é coordenado com o desenvolvimento testicular e consequentemente seu ritmo é diminuído na criptorquidia.

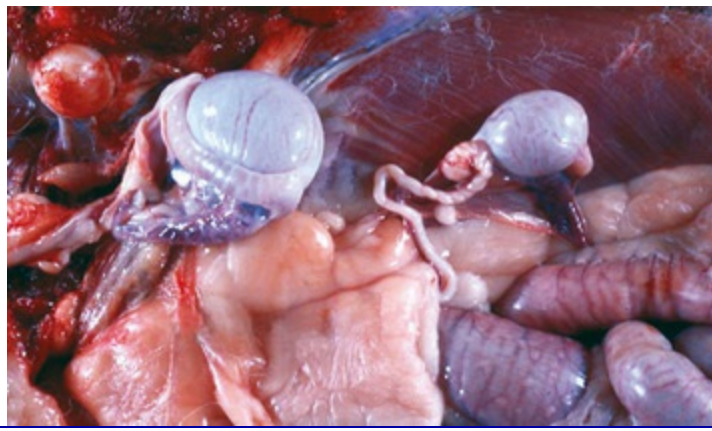



Fig. 19-11 Testículo criptorquídico, intra-abdominal, cão.

O testículo e o epidídimo retidos *(à direita)* apresentam-se hipoplásicos. O outro testículo *(à esquerda)*, que desceu, está normal. As alças intestinais estão abaixo do testículo direito.

(Cortesia de Dr. Y. Niyo, College of Veterinary Medicine, Iowa State University; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

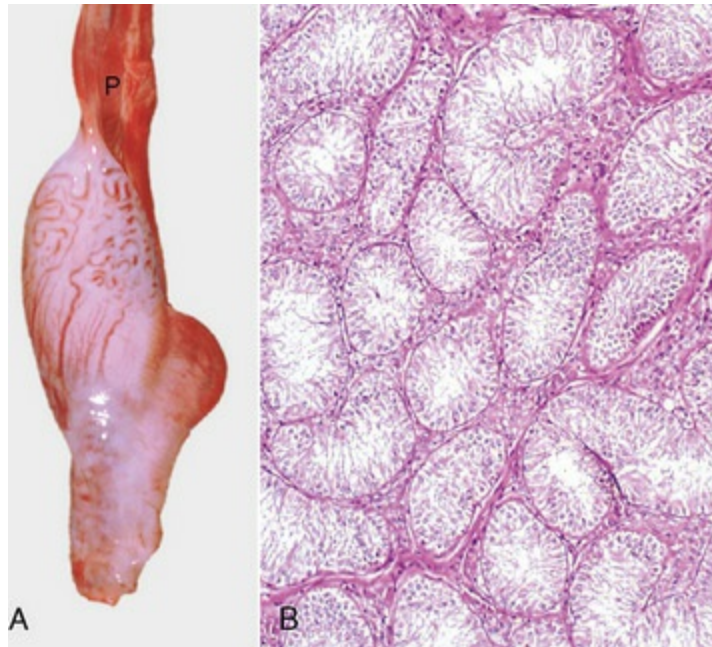



Fig. 19-12 Testículo criptorquídico.

A, Testículo criptorquídico e epidídimo, bezerro. Os testículos e epidídimos apresentam-se hipoplásicos e são pouco maiores do que o plexo pampiniforme *(P)*. Não há conexão com a túnica vaginal. **B**, Testículo criptorquídico, cão. Ausência completa da espermatogênese, mas as células de Sertoli estão normais. Corante H & E.

*(**A** cortesia de Dr. R.A Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph. **B** cortesia de Dr. J.A Ramos-Vara, College of Veterinary Medicine, Michigan State University; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

A criptorquidia é o distúrbio mais comum de desenvolvimento sexual (DDS). A maioria é XY *SRY*-positiva com testículos, mas com um distúrbio de sexo fenotípico. Pode apresentar uma base poligenética, e uma hipótese plausível é uma

hereditariedade autossômica recessiva limitada pelo sexo. Ela pode ser o resultado de falha da produção normal ou regulação de um ou mais genes para a produção de testosterona, receptor andrógeno, INSL3, receptor para INSL3, e/ou a proteína relacionada ao gene da calcitonina. As descrições de criptorquidia devem incluir se é uni ou bilateral, e qual fase da descida é anormal (translocação abdominal, migração transinguinal, e migração inguinoescrotal).

Em cavalos, a retenção do testículo direito ou esquerdo apresenta uma frequência semelhante e é mais provável que o testículo esquerdo retido apresente uma localização mais abdominal do que inguinal. Três raças (Percheron, American Saddle Horse e American Quarter Horse), pôneis e cavalos mestiços apresentaram maior proporção de casos em um grande estudo hospitalar sobre a criptorquidia. Anormalidades do gubernáculo podem causar criptorquidia devido à falha de desenvolvimento, ao posicionamento incorreto, ao crescimento excessivo ou à falha na regressão. Em humanos, outros possíveis fatores predisponentes incluem hipoplasia testicular, exposição a estrógenos durante a gestação, nascimento com apresentação longitudinal posterior (apresentação pélvica) que comprometa a vascularização testicular, e fechamento umbilical tardio que atrase o aumento normal da pressão abdominal.

Os testículos criptorquídicos permanecem pequenos na puberdade, provavelmente devido à sua temperatura superior à ideal. A atrofia sobreposta ocorre no testículo criptorquídico após a fase de puberdade. O testículo atrofiado é pequeno e fibroso e apresenta deposição intersticial de colágeno, espessamento hialino da membrana basal tubular e degeneração do epitélio germinativo, de modo que apenas poucas espermatogônias permanecem juntas com o complemento normal de células de Sertoli (Fig. 19-12, *B*).

Os testículos criptorquídicos são mais propensos ao desenvolvimento de neoplasmas do que aqueles localizados no interior da bolsa escrotal. Em cães, o tumor de células de Sertoli apresenta maior probabilidade de desenvolvimento nos testículos retidos na cavidade abdominal (Fig. 19-13), enquanto o seminoma tende a se desenvolver nos testículos retidos no canal inguinal. O testículo contralateral também apresenta maior risco de desenvolvimento de neoplasmas, mesmo que esteja localizado dentro da bolsa escrotal. O testículo retido, especialmente aquele aumentado em função de um neoplasma, está sujeito a torções.

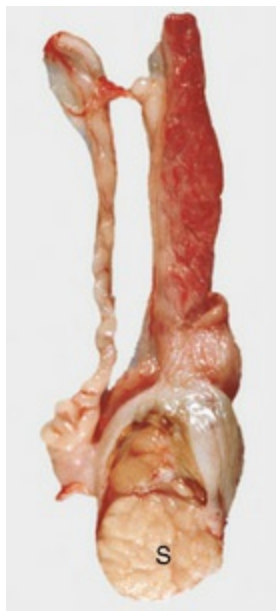



Fig. 19-13 Tumor de células de Sertoli, testículo criptorquídico, cão.
O parênquima testicular foi substituído por um tumor de células de Sertoli multilobular esbranquiçado *(S)*. A textura é firme, indicando fibrose. Este cão apresenta retenção bilateral de testículos e epidídimos, assim como tumores de células de Sertoli bilaterais.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

A criptorquidia é um DDS fenotípico. Muitos animais com outros DDS têm criptorquidia e o teste genético pode identificar esses distúrbios. Alguns desses indivíduos possuem ovotéstis. Quanto maior a proporção de tecido testicular com relação ao tecido ovariano, maior a probabilidade de o ovotéstis descer para dentro da bolsa escrotal. Muitas vezes o testículo situa-se no escroto e o ovário encontra-se na sua posição normal. O ovário ou a porção ovariana de um ovotéstis são histologicamente normais; contudo, os túbulos seminíferos do testículo ou do ovotéstis são anormais em função da combinação dos efeitos da criptorquidia e dos estrógenos produzidos pelo tecido ovariano.

Hipoplasia Testicular

A hipoplasia dos testículos é uma condição comum na qual os testículos são menores que o normal para a idade do animal, e geralmente estão presentes em distúrbios tais como a criptorquidia e outro DDS. A hipoplasia dos testículos e epidídimo em machos sob os demais aspectos considerados normais é o foco específico desta seção.

É difícil distinguir hipoplasia da atrofia testicular a partir das características morfológicas. Tanto a hipoplasia quanto a atrofia podem ocorrer de maneira isolada, aparentemente sem a contribuição ou a influência de fatores; também podem estar associadas, ser secundárias ou ser parte de outras lesões. Hipoplasia testicular e epididimal (Fig. 19-14, *A* e *B*) tem sido causalmente relacionada a desnutrição,

deficiência de zinco, genes específicos em bovinos da raça Swedish Red and White e anormalidades endócrinas e citogenéticas. Os distúrbios endócrinos causadores de hipoplasia testicular são aqueles relacionados à produção diminuída tanto do hormônio luteinizante pela hipófise, que influencia a produção de testosterona pelas células intersticiais endócrinas, quanto do hormônio foliculoestimulante também pela hipófise, que estimula a função das células de Sertoli.

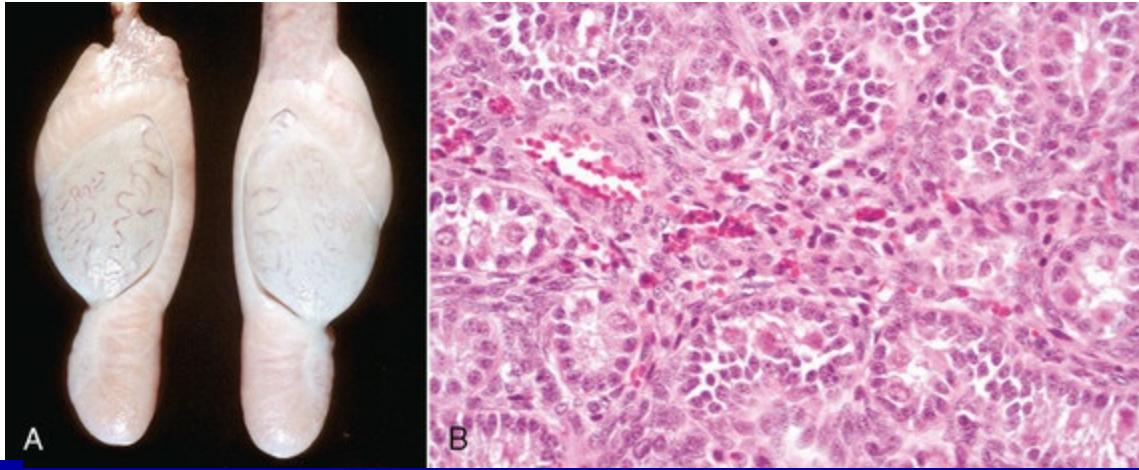



Fig. 19-14 Hipoplasia bilateral, testículos, carneiro de um ano de idade.

A, Os testículos e os epidídimos deste carneiro estão bem menores quando comparados aos de animais normais da mesma idade. **B**, Os túbulos seminíferos apresentam-se revestidos apenas por células de Sertoli e não há espermatogênese. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Uma grande variedade de anormalidades citogenéticas, variando de translocações e mosaicos até a não disjunção que leva à polissomia dos cromossomos sexuais, resulta em hipoplasia testicular. O exemplo mais conhecido de polissomia é o cariótipo XXY da síndrome de Klinefelter observado em gatos tricolores, touros, cães, suínos e garanhões. Em gatos, essa síndrome é reconhecida em machos com pelagem tricolor, de aparência de casco de tartaruga, ou malhada. Esses gatos podem ser XXY, XX/XXY, ou quimeras ou mosaicos mais complexos com dois ou mais cromossomos X e um ou mais cromossomos Y. O gene para preto e o gene para a cor laranja são carregados pelo cromossomo X, e, portanto, um gato macho normal não deve ter o pelo com essas duas colorações.

Teoricamente, a hipoplasia testicular pode ocorrer quando o número ou o comprimento dos túbulos seminíferos está reduzido ou quando não há células germinativas ou a quantidade é insuficiente. Antes da puberdade, os túbulos seminíferos apresentam apenas células de Sertoli e espermatogônias (Fig. 19-14, *B)*. No momento da puberdade, os túbulos do testículo hipoplásico sofrem uma progressiva e irregular esclerose e se tornam colagenosos, presumivelmente devido à

degeneração concomitante. As células endócrinas intersticiais parecem ser mais numerosas e agrupadas.

A hipoplasia testicular não é aparente até o momento da puberdade. A hipoplasia unilateral é mais comum do que a bilateral; contudo, essa diferença na prevalência pode ser um reflexo da maior facilidade em identificar alterações no tamanho quando há a presença de um testículo contralateral normal para realizar a comparação. É difícil explicar a hipoplasia unilateral, uma vez que a maioria das causas atua de modo sistêmico e, portanto, deveria apresentar um efeito bilateral.

Normalmente, o tamanho de um testículo hipoplásico varia de um tamanho pré-púbere (Fig. 19-14, *A)* até quase normal. A consistência do testículo hipoplásico é próxima do normal. A gravidade da hipoplasia pode ser histologicamente graduada pela proporção de túbulos hipoplásicos dispersos pelo órgão. Os túbulos hipoplásicos possuem um diâmetro menor e são revestidos pelas células Sertoli e às vezes por poucas espermatogônias. As células intersticiais endócrinas proporcionalmente aparentam estar em maior número, mas apenas porque a área tubular está reduzida e a quantidade de interstício está relativamente aumentada. Em casos mais graves de hipoplasia testicular, a maioria ou quase todos os túbulos estão anormais; os túbulos apresentam um menor diâmetro e uma aparência microscópica uniforme, com vacuolização das células de Sertoli pouco frequente e sem espessamento da membrana basal. Nos casos moderados, poucos túbulos estão diminuídos; aqueles com dimensões normais apresentam certa diferenciação do epitélio seminífero e poucos túbulos têm uma espermatogenese completa. Entretanto, na maioria dos túbulos em que a fase de espermatócito é alcançada, os espermatócitos entram em apoptose ou degeneração, deixando os túbulos revestidos por células de Sertoli com citoplasma vacuolizado. O lúmen desses túbulos pode apresentar debris celulares e células multinucleadas que são formadas a partir de falhas na divisão celular. Quando a hipoplasia é moderada, apenas poucos túbulos pequenos são revestidos pelas células Sertoli; a maioria dos túbulos possui espermatogênese normal. A hipoplasia leve é difícil de ser distinguida da degeneração testicular. Não é esperado que o número de túbulos hipoplásicos aumente com a idade, pois túbulos hipoplásicos não surgem após a puberdade. A hipoplasia moderada é detectada quando a circunferência escrotal é menor que o mínimo aceito.

Atrofia e Degeneração Testicular

Os testículos que diminuem de tamanho após a puberdade são classificados como macroscopicamente atróficos, e a alteração microscópica correspondente é a degeneração dos túbulos seminíferos. A atrofia testicular é uma lesão comum. A degeneração testicular leve pode ser detectada apenas microscopicamente, mas

quando é grave e crônica, o testículo apresenta-se pequeno e firme (Fig. 19-15). As causas são inúmeras e, em um indivíduo em particular, a causa específica geralmente é desconhecida. A degeneração pode ser uni ou bilateral, dependendo de a causa ser sistêmica ou local. Em machos jovens em fase de crescimento, a distinção entre a degeneração testicular e a hipoplasia é difícil quando se utilizam apenas as características morfológicas. Essas duas lesões estão geralmente associadas, pois testículos hipoplásicos são propensos à degeneração. A inflamação também pode estar sobreposta à degeneração quando há obstrução, levando a uma pressão retrógrada, à ruptura dos túbulos seminíferos e à formação de granulomas espermáticos. A recuperação de um testículo degenerado é possível caso o agente agressor seja eliminado e os danos não sejam muito graves.

Fig. 19-15 Atrofia testicular unilateral e epididimite, testículos e epidídimos, carneiro. Os testículos afetados *(à direita)* são pequenos, e as veias testiculares não estão visíveis na cápsula dos testículos devido à fibrose e contração do tecido conjuntivo. O outro testículo *(à esquerda)* é bulboso, indicando hipertrofia.

(Cortesia de Drs. P. W. Ladds e R. A. Foster, James Cook University of North Queensland.)

São inúmeras as causas da degeneração testicular (Quadro 19-4). A apoptose elevada de células germinativas é um ponto final comum de várias causas, independentemente de se seu efeito inicial é no eixo endócrino do hipotalâmico-hipofisário-gonodal ou no eixo células de Sertoli-células intersticiais-células germinativas. Febre ou calor produzidos pela inflamação da pele escrotal são causas

clássicas da degeneração testicular. A obstrução do fluxo de espermatozoides causa degeneração testicular. Essa obstrução pode resultar de anomalias do desenvolvimento, como aplasia segmentar dos derivados dos ductos mesonéfricos, de uma lesão local ou de inflamação do epidídimo. Eventos vasculares, como o bloqueio devido à idade, a torção ou a grave compressão do funículo espermático, causam degeneração testicular. Fatores lesivos sistêmicos incluem deficiência nutricional, aberrações hormonais, toxinas, radiação e estresse oxidativo. A hipovitaminose A e a deficiência de zinco são causas nutricionais específicas; uma desnutrição geral também causa degeneração testicular. Interferências no GnRH ou LH e seu controle sobre a produção de andrógenos pelas células intersticiais endócrinas, ou no FSH e seu efeito na produção da proteína ligadora de andrógenos pelas células de Sertoli, podem apresentar efeitos deletérios sobre o epitélio do túbulo seminífero. Tal interferência pode acontecer, por exemplo, quando um neoplasma na hipófise causa uma compressão local sobre a glândula, sobre o hipotálamo ou sobre ambos. Os estrógenos produzidos pelo tumor de células de Sertoli induzem a degeneração testicular. Os disruptores endócrinos adquiridos no ambiente também são implicados. Alguns agentes terapêuticos, como a anfotericina B, a gentamicina e compostos quimioterápicos, causam degeneração testicular.

Quadro 19-4 Alguns dos Casos Conhecidos de Atrofia/Degeneração em Mamíferos, Incluindo Roedores

Idade avançada

Naftalenos clorados

Epididimite

Produtos químicos

- Quimioterapia
- Compostos halogenados, incluindo hexaclorofeno
- Compostos contendo nitrogênio, incluindo benzimidazóis e nitrofuranos

Calor

Hormônios

- Dexametasona
- Estrogênio
- Testosterona
- Zeranolona

Intoxicação por composto de metal

Neoplasia

- Tumores hipofisários
- Tumores de células de Sertoli

Distúrbios nutricionais

- Balanço energético negativo
- Deficiência de ácidos graxos
- Hipovitaminose A
- Hipervitaminose A
- Hipovitaminose B
- Hipovitaminose E
- Hipovitaminose C
- Estresse oxidativo
- Deficiência de proteínas e aminoácidos
- Deficiência de zinco

Plantas

- *Locoweed* (Astragalus)
- Sementes de lisina

Radiação

Doença escrotal

Estresse/terapia por corticosteroide

Trauma

Ultrassom

Infecções virais

- Vírus da cinomose
- Vírus da PRRS (síndrome reprodutiva e respiratória suína)

Muitas toxinas são capazes de causar degeneração testicular, e a maioria causa danos às espermatogônias e aos espermatócitos primários em divisão; contudo, algumas afetam fases posteriores, espermatócitos e espermátides, ou afetam as células de Sertoli.

Inicialmente, um testículo em degeneração apresenta uma consistência mais macia do que o normal, e à medida que a degeneração progride, o testículo se torna menor. A superfície de corte em um testículo normal ou com degeneração aguda protrai-se levemente. Após a fase aguda, o testículo torna-se firme e apresenta pequenos grãos ou grandes áreas de mineralização, especialmente em ruminantes. A degeneração pode ser generalizada ou localizada, ocorrendo na porção ventral do

testículo em touros ou na porção ventral (próximo à cabeça do epidídimo) de carneiros. Se a degeneração ocorrer em função de isquemia após um acidente vascular no funículo espermático, pequenas "ilhas" de parênquima abaixo da cápsula testicular podem sobreviver ao infarto devido à difusão de oxigênio a partir dos vasos sanguíneos do epidídimo e da cápsula dos testículos. A degeneração pode ocorrer localmente ao redor da lesão, tal como um neoplasma, que se expande causando compressão.

Microscopicamente, a alteração inicial é a interrupção espermatogênica em uma ou mais fases do ciclo espermatogênico. Os túbulos seminíferos possuem um diâmetro menor. Com a degeneração progressiva, há uma membrana basal grossa, números reduzidos das células germinativas, células de Sertoli vacuoalizadas, espermátide multinuclear intratubular, e fibrose intersticial (Fig. 19-16, *A* e *B*). Uma lesão-chave para a diferenciação entre a degeneração e a hipoplasia testicular é a presença de uma membrana basal ondulada no testículo em degeneração, pois os túbulos afetados em algum momento atingiram seu tamanho máximo e depois colapsaram. Na fase final da degeneração testicular, as células de Sertoli são as únicas células de revestimento remanescentes, mas com o tempo elas também desaparecem, ficando apenas a membrana basal. A mineralização pode envolver os debris celulares intratubulares, a membrana basal tubular ou o interstício.

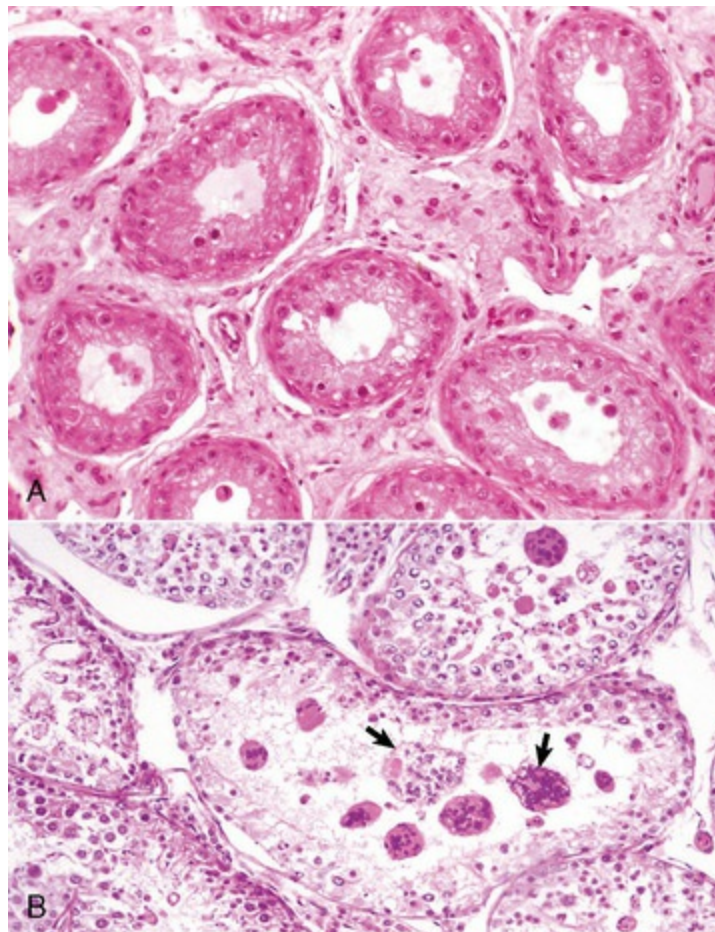



Fig. 19-16 Degeneração testicular, testículo.

A, Carneiro. Fibrose intersticial separa os túbulos seminíferos. Interrupção da espermatogênese na fase de espermatócito, vacuolização de células de Sertoli, e uma membrana basal ondulada causada por redução no diâmetro tubular estão presentes. Coloração H&E. **B,** Cão. Além de espermatogênese reduzida, há a formação de espermátides multinucleares *(setas)* como resultado de falha de separação das espermátides. Esta é uma alteração comum na degeneração testicular.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

A degeneração do epidídimo é bem menos estudada, mas ocorre. Sob condições degenerativas, o epidídimo é muito menos propenso a sofrer redução de tamanho. A não redução de tamanho pode ajudar a diferenciar macroscopicamente a atrofia testicular da hipoplasia. Na primeira, o epidídimo apresentará um tamanho aproximado de um adulto, enquanto na hipoplasia o epidídimo terá suas dimensões mais reduzidas.

Aumento dos Testículos e dos Epidídimos

Existem inúmeros distúrbios que resultam no aumento dos testículos e dos epidídimos. Primeiramente, ocorre a inflamação, especialmente epididimites e orquite. A neoplasia testicular é uma causa comum em cães.

Granulomas Espermáticos e Epididimite

Na maioria das espécies, o granuloma espermático da cabeça do epidídimo é a única doença congênita. Não é uma condição infecciosa, mas a inflamação domina como resposta ao vazamento de espermatozoides. Inicialmente, afeta a região dos ductos eferentes e depois espalha-se envolvendo a cabeça do epidídimo (Fig. 19-17, *A*). Todos os ductos eferentes devem conectar ao ducto epididimal único na cabeça do epidídimo, mas alguns são fundos cegos. Na fase de puberdade, os ductos de fundo cego enchem-se com espermatozoides, e a espermiostase resultante pode evoluir para a formação da espermatocele e então para um granuloma espermático (Fig. 19-17, *B*). Com o tempo, essas alterações progridem, resultando em infertilidade devido a um quadro de obstrução do ducto epididimário. A pressão retrógrada produzida pelo granuloma espermático causa dilatação do mediastino do testículo e atrofia testicular.

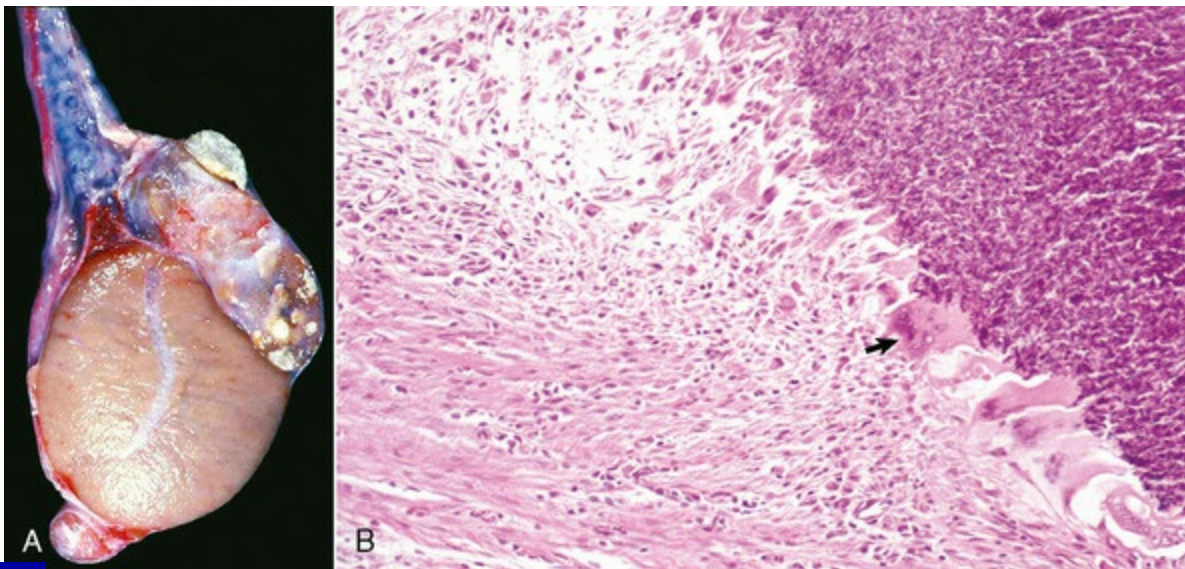



Fig. 19-17 Granuloma espermático, cabeça do epidídimo, cão.

A, A cabeça do epidídimo apresenta-se bastante aumentada em função do granuloma espermático *(massas branco-amareladas)*. O corpo e a cauda do epidídimo (ventral) são pequenos, já que o granuloma espermático obstruiu o fluxo de espermatozoides do testículo para o epidídimo. **B,** A massa de espermatozoides *(à direita)* no tecido conjuntivo intersticial do epidídimo está circundada por macrófagos e células gigantes multinucleadas *(seta)*. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de College of Veterinary Medicine, University of Illinois. **B,** cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois; e do Dr. J. King, College of Veterinary Medicine,Cornell University.)*

A epididimite é muito importante em carneiros (Fig. 19-18) e cães (Fig. 19-19) e é rara em outras espécies. A cauda do epidídimo quase sempre está envolvida, o que permite que a maioria dos casos seja diferenciada do granuloma espermático da cabeça do epidídimo. Como o epidídimo é um túbulo único e espiralado, qualquer lesão ao longo de sua trajetória apresenta um potencial para causar obstrução do fluxo espermático e formação de granulomas espermáticos. Por isso, a epididimite frequentemente encontra-se acompanhada de um granuloma espermático e de periorquite. A epididimite é mais frequentemente encontrada como uma lesão unilateral e crônica da cauda do epidídimo, e dessa maneira pode ser reconhecida por meio da comparação do tamanho e da forma do órgão anormal com um normal. Na inflamação aguda, o epidídimo apresenta-se inchado e mole. Na inflamação crônica, ele apresenta-se aumentado e firme devido ao tecido fibroso abundante e à presença de granulomas espermáticos. A epididimite é uma das causas da degeneração testicular e, macroscopicamente, o testículo é atrófico. Fibrinose focal ou aderências fibrosas ocorrem entre a túnica vaginal visceral, que cobre o epidídimo, e a túnica vaginal parietal (Fig. 19-18). Caso um granuloma espermático sofra uma ruptura para o interior da cavidade da túnica vaginal, o resultado será uma inflamação difusa da túnica, seguida de aderências ao longo da cavidade (Fig. 19-20). Em alguns casos, fístulas drenam pelo escroto.

Fig. 19-18 Epididimite *(Brucella ovis),* aderências na túnica, epidídimo, carneiro.

Observe o grande aumento do epidídimo *(metade esquerda da imagem)* e a adesão da túnica vaginal parietal até a túnica vaginal visceral em volta do epidídimo afetado.

(Cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois; e de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

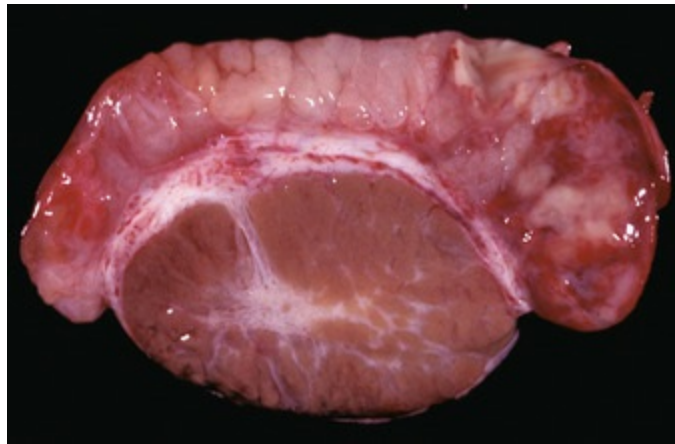



Fig. 19-19 Epididimite aguda, epidídimo, cão.

A cabeça *(à esquerda)* e a cauda *(à direita)* do epidídimo apresentam-se macroscopicamente hiperêmicas e contêm focos pálidos de exsudato supurativo e espermatozoides.

(Cortesia de Dr. K McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois; e de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Fig. 19-20 Celulite escrotal e periorquite, escroto (os testículos foram removidos), cão.
A túnica vaginal apresenta-se espessada pelo exsudato inflamatório, tecido de granulação e tecido fibroso. A inflamação estende-se para a pele. Há úlcera na pele ventral causada por automutilação.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Microscopicamente, as lesões iniciais da epididimite começam quando as bactérias estão dentro do lúmen do ducto. Os neutrófilos infiltram-se, e seus produtos são combinados com produtos bacterianos, tais como exotoxinas e endotoxinas, causando necrose do ducto e do estroma, exudação da fibrina e edema. Os espermatozoides são extravasados e formam-se granulomas espermáticos. Com o tempo, haverá neutrófilos e macrófagos dentro dos túbulos, hiperplasia epitelial, metaplasia, cavidades intraepiteliais ou para o lúmen, e muitos linfócitos e células plasmáticas dentro do interstício (Fig. 19-21).

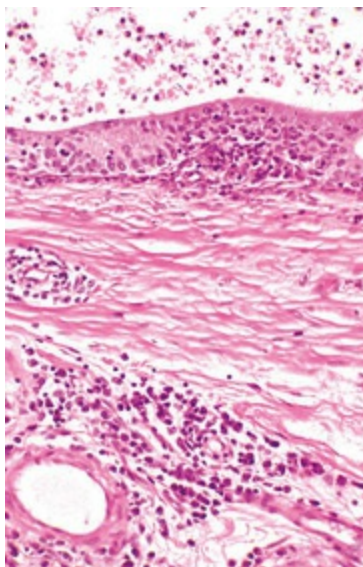



Fig. 19-21 Epididimite crônica, epidídimo, carneiro.
Observe a fibrose intertubular e o grande número de linfócitos e plasmócitos no interstício. *(metade inferior da imagem)*. O epitélio do ducto epididimal *(topo)* é hiperplásico, e o lúmen contém neutrófilos e espermatozoides. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Causas não infecciosas de epididimite são muito raras; frequentemente, os casos em que não há presença de agentes recuperáveis são marcados por granulomas espermáticos que permanecem após uma prévia infecção ter sido controlada.

Orquite

A orquite verdadeira (inflamação do testículo) é muito menos comum do que a epididimite, provavelmente em função de o testículo, na sequência dos órgãos, estar mais distante “a montante” do ambiente externo do que o epidídimo e possivelmente devido ao ambiente imunológico diferenciado, que é anti-inflamatório. Infelizmente, a orquite é o termo clínico mais comum para a inflamação do conteúdo escrotal, embora a maioria dos casos seja de epididimite. A orquite é normalmente acompanhada de uma epididimite e pode ser uma extensão desta. A orquite primária é normalmente hematogênica, com exemplos que incluem *Brucella abortus* em touros, *Corynebacterium pseudotuberculosis* em carneiros e *Brucella suis* em suínos. Ela ocorre de diversas maneiras. A orquite intratubular é centralizada nos túbulos seminíferos; assim, acredita-se que o agente e a reação inflamatória tenham início nesse local. Macroscopicamente, a orquite intratubular é pouco definida, com presença de focos amarelados de até 1 cm que se tornam firmes e esbranquiçados quando as lesões cronificam-se. Inicialmente, os túbulos afetados apresentam debris inflamatórios agudos. O revestimento dos túbulos é perdido, mas as camadas externas permanecem. Granulomas espermáticos frequentemente se formam. No centro desses granulomas, espermatozoides podem ser observados livres nos tecidos e no interior dos macrófagos. Macrófagos e linfócitos cercam os espermatozoides e, com o tempo, ocorre deposição de colágeno na borda da lesão. Quando a lesão se encontra predominantemente no interstício, essa condição é conhecida como *orquite intersticial* (Fig. 19-22).

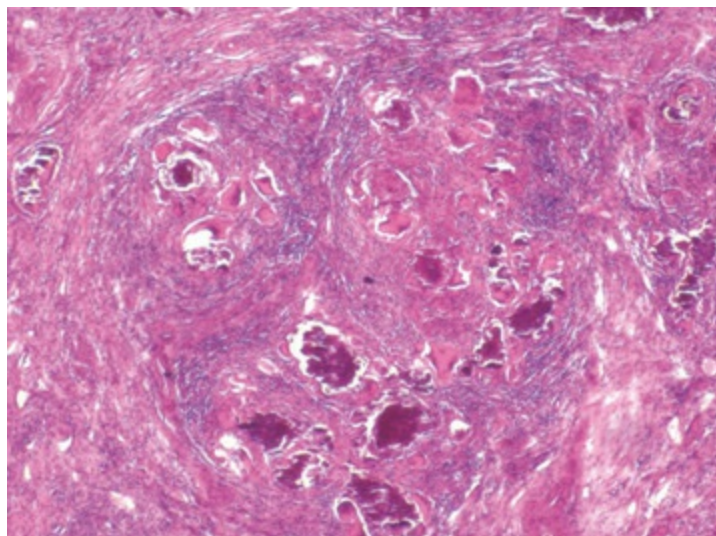



Fig. 19-22 Orquite intersticial granulomatosa, testículo, carneiro.

Há uma inflamação granulomatosa que cerca os agregados de espermatozoides e minerais que substituiu os túbulos seminíferos após eles terem sido destruídos. Linfócitos e plasmócitos predominam ao redor do interstício. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

A orquite necrosante, como a causada pela *Brucella abortus* e pela *Brucella suis*, é a forma mais grave dessa doença. É uma forma mais grave das orquites intratubular e intersticial; entretanto, em alguns casos as áreas afetadas apresentam-se tão inflamadas e a necrose é tão extensa que as estruturas originais formam uma massa caseosa. Debris necróticos cinza-amarronzados, inicialmente macios e posteriormente firmes, substituem uma porção irregular, contudo grande, do testículo. Nos poucos casos extremamente graves, uma fístula forma-se através da bolsa escrotal. Uma das manifestações da PIF é a orquite fibrinosa e necrótica (Fig. 19-23).

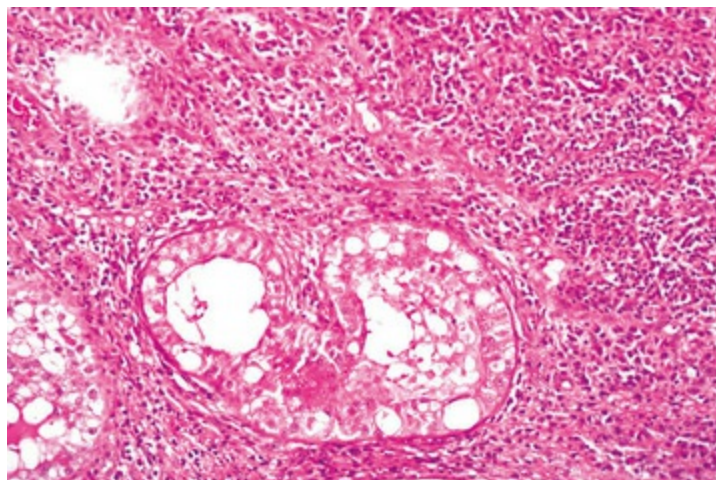



Fig. 19-23 Orquite intersticial fibrinosa grave, peritonite infecciosa felina (PIF), testículos, gato.

Observe a grave orquite com uma mistura de fibrina e plasmócitos no interstício. Os túbulos apresentam-se degenerados e não diretamente afetados. A lesão testicular foi a primeira manifestação da PIF neste animal. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

A orquite granulomatosa, em especial a orquite tuberculosa, é atualmente muito rara, uma vez que os países vêm se tornando livres do *Mycobacterium bovis*. As orquites micóticas causadas pelo *Blastomyces dermatitidis*, por exemplo, ocorrem de modo esporádico em cães em áreas endêmicas.

Neoplasia

Os neoplasmas testiculares são comuns em cães idosos, muito menos frequentes em equinos e raros nas outras espécies. Normalmente surgem a partir das células

germinativas, de Sertoli ou das células intersticiais endócrinas. Ocasionalmente, neoplasmas das estruturas mesenquimais testiculares ou neoplasmas metastáticos são observados. Os três neoplasmas testiculares primários mais comuns são o seminoma, o tumor de células intersticiais e o tumor de células de Sertoli; eles podem ocorrer separadamente ou juntos. Esses neoplasmas primários são quase sempre benignos e não há características que indiquem a possibilidade de metástase. Quando há metástase, ela é identificada por nódulos no funículo espermático, nos linfonodos escrotais ou em regiões além.

Os neoplasmas de células germinativas são o seminoma, o teratoma e outros tipos menos comuns, como o carcinoma embrionário. Os seminomas consistem no segundo neoplasma testicular mais comum em cães (Fig. 19-24, *A*) e no neoplasma testicular mais comum em garanhões velhos. Eles são mais prevalentes em testículos criptorquídicos do que em testículos normais. Origem multicêntrica no interior do testículo e invasão local são características, mas as metástases são raras. O neoplasma é homogêneo, de coloração esbranquiçada ou róseo-acinzentada, e firme; protui-se ao corte e apresenta finas trabéculas fibrosas. Microscopicamente, seminomas são intratubulares ou difusos, e as células neoplásicas são grandes e redondas com citoplasma escasso e um núcleo grande com um nucléolo proeminente. A anisocariose tem um tamanho até seis vezes maior, mas a maioria das células é grande e de tamanho uniforme. Normalmente, a taxa mitótica é alta. Células gigantes, com um ou múltiplos núcleos, podem estar presentes (Fig. 19-24, *B*). Os agregados de linfócitos T $CD8^+$ grealmente estão presentes em torno dos vasos sanguíneos em seminomas e têm uma característica diagnóstica útil, já que não são vistos nos neoplasmas testiculares. Os teratomas surgem a partir das células germinativas totipotentes primordiais. São neoplasmas pouco comuns, mas bem conhecidos em cavalos jovens, em especial nos testículos criptorquídicos. Os neoplasmas podem ser grandes, císticos ou policísticos, e podem apresentar pelos, muco, tecido ósseo ou até mesmo dentes reconhecíveis. Microscopicamente, estão presentes pelo menos duas das três camadas germinativas embrionárias (ectoderma, mesoderma e endoderma). A maioria dos teratomas apresenta tecidos bem diferenciados e é benigna.

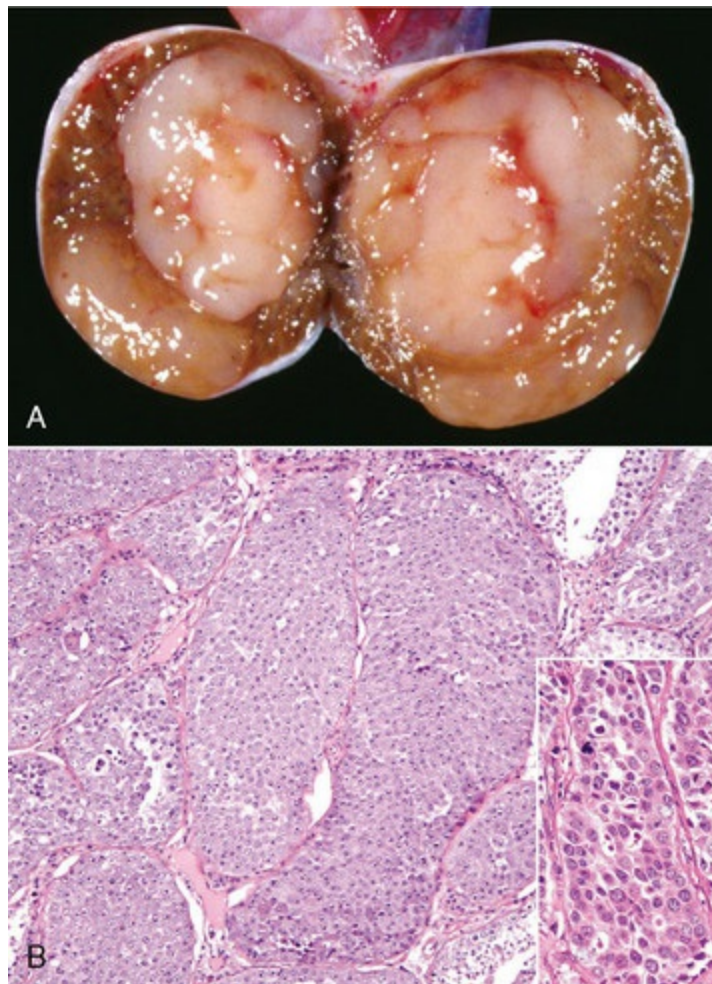



Fig. 19-24 Seminoma, testículos, secção sagital rebatida, cão.

A, Observe a massa homogênea circunscrita de cor rosa-claro a bege. A superfície de corte possui uma textura gelatinosa e um pequeno inchaço na incisão. Um testículo contralateral apresentava-se atrofiado. **B,** Seminomas consistem em células germinativas redondas com uma alta razão nuclear/citoplasma e mitoses frequentes *(não apresentados aqui)*. Observe como as células são preenchidas e expandidas nos túbulos seminíferos. *Detalhe:* Aspecto em maior aumento das células neoplásicas. Observe as mitoses. Apesar dessas características de malignidade, a maioria apresenta um comportamento benigno. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. K. Read, College of Veterinary Medicine, Texas A & M University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de College of Veterinary Medicine, Universidade de Illinois). **Detalhe,** cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)*

Os tumores de células intersticiais são os neoplasmas testiculares mais comuns de cães, gatos e touros. Esses neoplasmas são geralmente benignos. Provavelmente, iniciam-se como regiões de hiperplasia nodular. Em alguns casos há produção de hormônios, incluindo substâncias estrogênicas. Eles são rapidamente identificados macroscopicamente, pois são esféricos e bem demarcados (Fig. 19-25, *A*), possuem uma cor bege a alaranjada, aparecendo normalmente em regiões de hemorragia. Microscopicamente, são não invasivos e são encapsulados por uma camada fina. As células neoplásicas estão organizadas em sólidas camadas ou formam pequenos

grupos com um fino estroma fibroso (Fig. 19-25, *B*). As células do neoplasma em bovinos variam muito pouco, mas em cães as células podem ser grandes, redondas, poliédricas ou fusiformes. Elas apresentam citoplasma abundante que em geral é finamente vacuolizado e tem pigmento de lipofuscina marrom. Os núcleos são redondos e a anisocariose é normalmente mínima. Hemorragia e necrose são comuns.

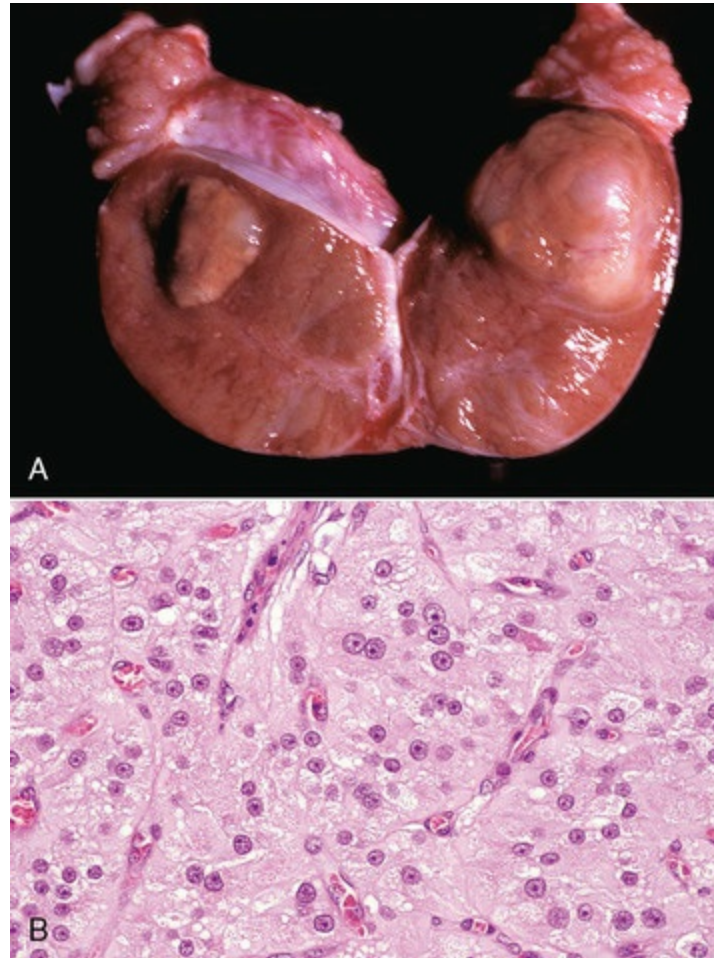



Fig. 19-25 Tumor de células intersticiais, testículos, secção sagital rebatida, cão.
A, Observe a massa bem demarcada de coloração levemente amarelada, com uma protrusão no local da incisão. Tais massas tornam-se hemorrágicas quando são grandes. Atrofia de um testículo afetado como resultado da pressão é comum quando o tumor é grande. **B,** As células são organizadas em grupos rodeados por um estroma fibroso fino típico de células endócrinas. O citoplasma é pálido, eosinofílico e abundante; geralmente apresenta uma fina vacuolização. Mitoses são raras. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B** cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

O tumor de células de Sertoli é o terceiro neoplasma testicular mais comum em cães. Em outras espécies é um neoplasma raro. Em cães, mais de 50% dos tumores de células de Sertoli estão localizados nos testículos retidos. O neoplasma é bem

circunscrito, expansível, tem consistência firme, coloração esbranquiçada, é lobulado por faixas fibrosas e pode causar um grande aumento do testículo acometido (Fig. 19-26, *A*). As metástases são raras, mas quando presentes ficam no cordão espermático e ocasionalmente se espalham para os linfonodos inguinais (escrotais) superficiais. Metástases além dos linfonodos regionais foram descritas, mas são muito raras. Microscopicamente, as abundantes quantidades de tecido fibroso nos tumores de células de Sertoli distinguem-nos dos outros dois tipos comuns de tumores testiculares. As células de Sertoli neoplásicas possuem uma organização difusa ou intratubular e tendem a se alinhar ao longo do estroma fibroso ou formar estruturas tubulares (Fig. 19-26, *B*). Elas podem ser semelhantes a células normais ou mais pleomórficas. Além dos efeitos causados pela pressão e pela invasão local, outra importante consequência da presença do tumor de células de Sertoli é que cerca de um terço delas causa um efeito de feminilização, levando a um quadro de ginecomastia (aumento das glândulas mamárias), alopecia, hiperplasia, ou metaplasia dos ácinos da glândula prostática (Fig. 19-26, *C*). A quantidade de hormônio produzido é geralmente proporcional ao tamanho do neoplasma. Embora algumas produzam estrogênio, muitas produzem inibina, que inibe a secreção de GnRH e, posteriormente, a liberação de LH e FSH. Isto altera o balanço entre o estrogênio e a produção de testosterona. Um possível efeito do hiperestrogenismo que coloca a vida do animal em risco é a mielotoxicidade, resultando em anemia regenerativa, granulocitopenia e trombocitopenia.

A

B

C

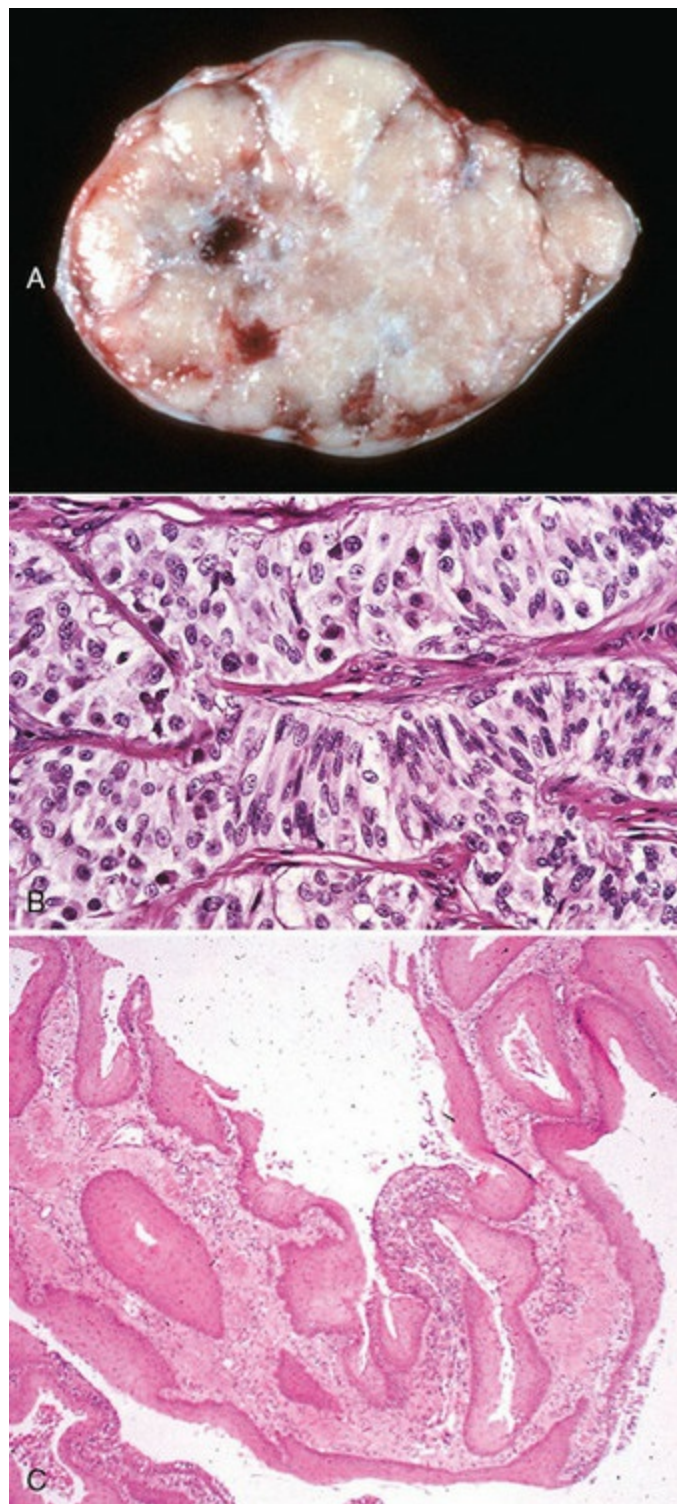



Fig. 19-26 Tumor de células de Sertoli, testículo, cão.

A, Os tumores de células de Sertoli são firmes, esbranquiçados e geralmente lobulados, circundados por bandas fibrosas. **B,** Histologicamente, os tumores de células de Sertoli possuem estruturas tubulares revestidas por células que lembram as células de Sertoli e são suportadas por um septo fino de tecido fibroso. Coloração H&E. **C,** Prostáta, metaplasia escamosa. Tumores de células de Sertoli funcionais que excretam o estrogênio podem induzir hiperplasia e/ou metaplasia escamosa da glândula prostática. Epitélio normal dos ductos prostáticos (transicionais) e ácinos glandulares (colunares) é substituído por epitélio queratinizado estratificado escamoso. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois. **B,** cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph. **C,** Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The*

University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Os neoplasmas mistos de células germinativas-células estromais também foram descritos. Os testículos acometidos pelo neoplasma apresentam-se aumentados e geralmente criptorquídicos. Os testículos são substituídos parcial ou completamente por uma massa branco-acinzentada, única e com lóbulos múltiplos, com aparência quase idêntica à dos tumores de células de Sertoli. Microscopicamente, as células germinativas se misturam com células Sertoli em estrututras tubulares de vários tamanhos; portanto, é uma mistura de seminoma e tumor de células de Sertoli.

Funículo Espermático

O funículo espermático é composto de ductos deferentes, plexo pampiniforme e músculo cremáster. O linfonodo escrotal e o canal inguinal são estruturas adjacentes. A doença mais comum é a varicocele ou dilatação varicosa das veias do plexo pampiniforme (Fig. 19-27). Isto é visto mais comumente em carneiros velhos e é descrito na seção Distúrbios de Ruminantes. Também pode ser visto em qualquer espécie.

Fig. 19-27 Varicocele, plexo pampiniforme, carneiro.

Esta enorme varicocele *(setas)* é maior do que o testículo. É multinodular devido a grandes tromboses preenchendo as veias dilatadas.

(Cortesia de Dr. P. W. Ladds, James Cook University of North Queensland.)

A torção do funículo espermático é observada nos testículos retidos, em especial quando há um neoplasma testicular associado. Periodicamente, a torção também ocorre no garanhão, sendo a causa de cólicas. A torção provoca uma oclusão venosa,

com resultante infarto venoso do testículo e do epidídimo.

A inflamação do funículo espermático (funiculite, funículo cirroso) ocorre após contaminação da ferida cirúrgica causada pela castração. Às vezes, a lesão apresenta-se neutrofílica e necrosante; contudo, mais frequentemente é crônica e marcada pela presença de um funículo com fibrose. O grande aumento da porção distal do funículo dá-se em função da grande quantidade de tecido de granulação, em que numerosos e pequenos aglomerados de pus estão espalhados. Em equinos, os estafilococos são as bactérias mais frequentemente isoladas do material purulento. O termo *botriomicose* tem sido utilizado para esses piogranulomas estafilocócicos. Depósitos eosinofílicos radiados (reação de Splendore-Hoeppli) estão presentes ao redor dos grupos centrais de bactérias. Ele é cercado por neutrófilos e células gigantes multinucleares e então por tecido de granulação e tecido fibroso.

Hérnia inguinal é um diagnóstico diferencial para massas e inchaços na região do funículo espermático e escroto. Garanhões, carneiros mais velhos e algumas raças de porcos Pietrain são particularmente mais propensos a desenvolver hérnias inguinais. É uma causa importante de aumento escrotal e cólicas em garanhões. Pouco se sabe sobre o que causa a hérnia inguinal em animais domésticos. As estruturas herniadas são geralmente parte do intestino, e podem estar livres de túnicas vaginais ou envoltas por uma segunda camada de peritônio. Em garanhões, o intestino preso sofre um infarto venoso, causando cólica com risco à vida. Em outras espécies, os infartos intestinais são incomuns.

A linfadenopatia escrotal é outra causa de inchaço na região do funículo espermático. Linfadenite caseosa em carneiros e linfoma em cães são causas do aumento dos linfonodos escrotais.

Distúrbios das glândulas genitais acessórias

As glândulas genitais acessórias incluem as ampolas, as glândulas vesiculares, a próstata e as glândulas bulbouretrais. A ampola e as glândulas vesiculares são derivadas do ducto mesonéfrico, ao passo que a próstata e as glândulas bulbouretrais são derivadas do seio urogenital. Sua localização escondida dentro da pelve significa que não são rotineiramente examinadas.

Ampolas

As doenças das ampolas são incomuns, e a maioria é microscópica. Os bovinos apresentam uma variação quanto à inserção das ampolas no colículo seminal. As ampolas podem estar localizadas acima ou abaixo das glândulas vesiculares. Especialmente em carneiros e touros, os remanescentes dos ductos paramesonéfricos

– o útero cístico masculino – estão localizados na membrana entre as ampolas. O hiperestrogenismo pode causar grande aumento das ampolas.

A ampulite é uma característica das infecções por agentes que causam epididimite e adenite vesicular, incluindo, mas não se restringindo a, *Brucella abortus, Brucella ovis, Actinobacillus seminis, Histophilus somni,* dentre outros agentes. A ampulite pode preceder a epididimite como parte de uma infecção ascendente ou ocorrer quando os micro-organismos ou os produtos inflamatórios descem pelos ductos vindos de um epidídimo inflamado.

Glândulas Vesiculares

A principal doença das glândulas vesiculares (vesículas seminais) é a inflamação da glândula; ela é clinicamente silenciosa, com exceção no touro, no qual é uma doença importante (ver a seção Distúrbios de Ruminantes).

A adenite vesicular é ocasionalmente vista em garanhões e pode ser parte de um grupo de lesões causadas pela *Burkholderia pseudomallei* em suínos e pelas inúmeras espécies de *Brucella*, em especial a *Brucella ovis*, em carneiros (Fig. 19-28).

A B

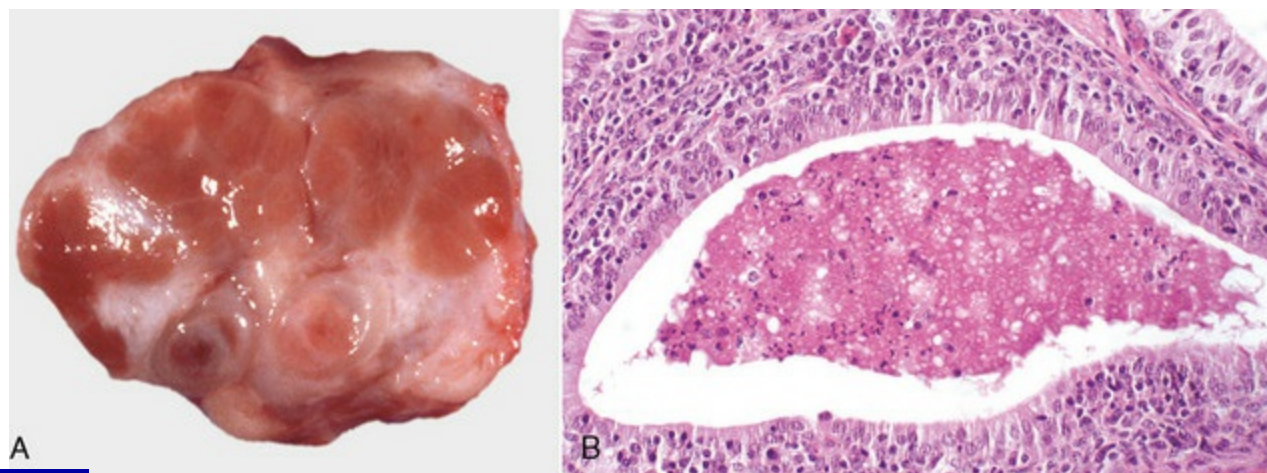



Fig. 19-28 Adenite vesicular crônica, glândula vesicular, superfície de corte, carneiro.
A, A lobulação normal da glândula vesicular é distorcida pelo tecido fibroso que circunda o tecido glandular. **B,** Adenite vesicular crônica *(Brucella ovis)*. Os ácinos glandulares estão preenchidos por neutrófilos degenerados e debris, e neutrófilos estão migrando através do epitélio acinar. O interstício está bastante infiltrado por plasmócitos e linfócitos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)

Glândula Prostática

A glândula prostática é derivada do seio urogenital. Tanto os estrógenos quanto os andrógenos apresentam uma ação trófica sobre a próstata.

A única espécie animal com certa frequência de doenças prostáticas é o cão. Há

três distúrbios principais e sua prevalência é, em ordem decrescente: hiperplasia (Fig. 19-29), neoplasia (Fig. 19-30) e prostatite (Fig. 19-31). Esses distúrbios são discutidos na seção Distúrbios de Cães e Gatos.

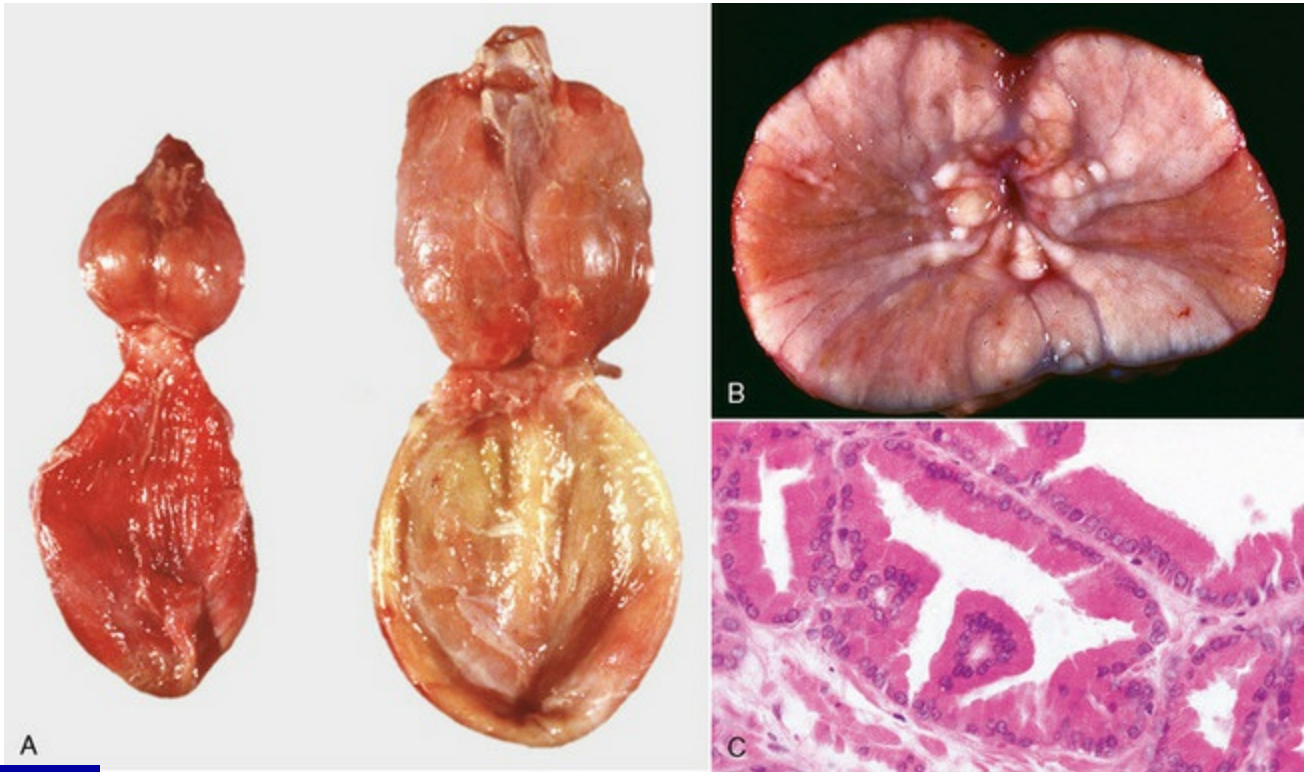



Fig. 19-29 Hiperplasia prostática, próstata, cão.

A, Próstatas de dois cães com idades diferentes (mais velho à direita [crescimento relacionado à idade]). As duas próstatas estão simétrica e bilateralmente maiores do que próstatas normais na fase de pós-puberdade. **B,** Os tecidos esbranquiçados mais claros que em algumas áreas protruem do corte superficial são regiões de hiperplasia. Uma próstata hiperplásica é simetricamente aumentada e detectável à palpação do reto, ultrassonografia ou por exame macroscópico na necropsia **C,** Os ácinos da próstata são maiores do que normal, assim como o epitélio é hiperplásico e as células são aumentadas (hipertrofia). Observe o citoplasma granular apical abundante e o tamanho e a forma uniformes das células. A atividade mitótica é muito baixa. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph. **B** cortesia de Department of Veterinary Biosciences, The Ohio State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** cortesia de Dr. R.K. Myers, College of Veterinary Medicine, Iowa State University.)*

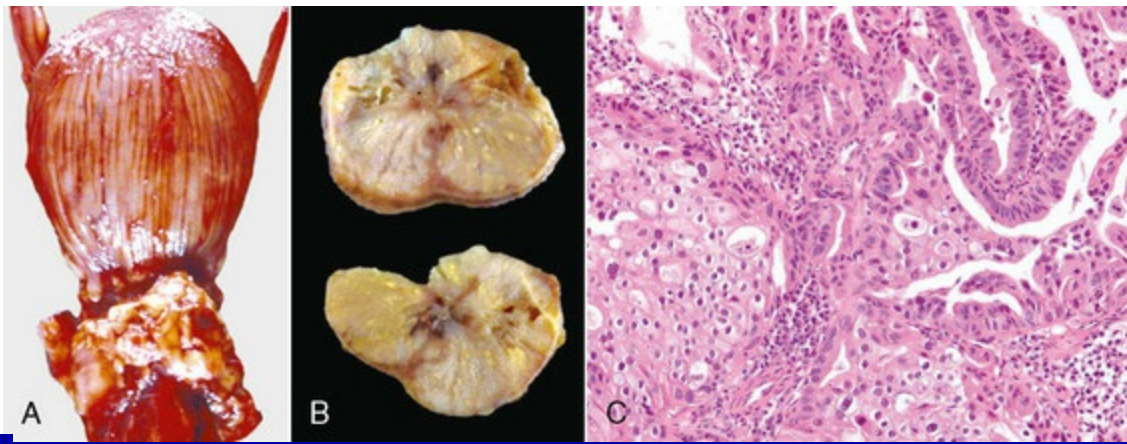



Fig. 19-30 Carcinoma, próstata, cão.

A, Os tecidos pélvicos adjacentes deste animal apresentam inúmeros nódulos coalescentes de carcinoma metastático que se espalharam a partir da próstata, difícil de ser reconhecida abaixo da bexiga *(metade superior aberta da imagem)*. Os carcinomas prostáticos são geralmente massas branco-acinzentadas assimétricas e lobulares que expandem o tamanho da glândula e podem comprimir a uretra (disúria) e o cólon (dificuldade para defecar, fezes em fita). **B,** Secção transversal. Observe o aumento assimétrico. As áreas esbranquiçadas focais são regiões de necrose em uma glândula que se encontra aumentada devido às células neoplásicas que provocam a formação de grande quantidade de tecido fibroso, também presente. **C,** Observe as células epiteliais prostáticas anaplásicas arranjadas nos ácinos *(à direita, superior)* e nos lóbulos sólidos *(à esquerda, inferior)*. As mitoses podem ser frequentes em alguns casos. Também pode haver invasão por estroma ou linfática e desmoplasia (resposta cirrótica). Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M. Howard, College of Veterinary Medicine, Iowa State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **B** cortesia de Dr. J. A. Ramos-Vara, College of Veterinary Medicine, Michigan State University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia. **C** cortesia de Dr. R.A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph.)*

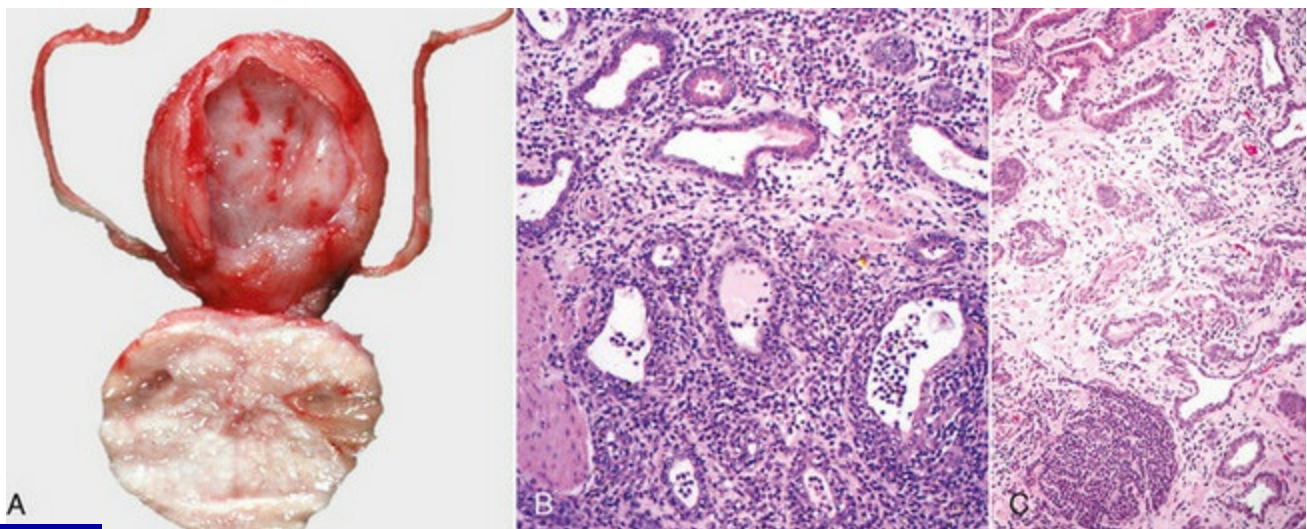



Fig. 19-31 Prostatite, próstata, cão.

A, Prostatite aguda, superfície de corte. A próstata apresenta-se aumentada por edema e há grande quantidade de focos esbranquiçados de células inflamatórias no lugar de uma superfície vermelha e macia normal. Clinicamente, é uma condição que pode causar dor. **B,** Prostatite aguda. Observe que a glândula e o interstício apresentam grande número de neutrófilos. A maioria dessas infecções é de

origem bacteriana e se desenvolve após a bactéria ascender pela uretra. Coloração H&E. **C,** Prostatite crônica. Observe que as glândulas e o interstício apresentam grande quantidade de linfócitos e macrófagos e um grande nódulo linfático *(metade inferior da imagem)*. Hiperplasia linfoide folicular é uma descoberta comum no tecido cronicamente infectado. O abundante estroma intersticial tem origem na fibroplasia e na inflamação crônica. A maioria dos casos de prostatite crônica apresenta uma origem bacteriana. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

Glândulas Bulbouretrais

As glândulas bulbouretrais, assim como a próstata, são derivadas do seio urogenital. Existem poucas lesões das glândulas bulbouretrais, sem dúvida devido à sua densa estrutura e à ausência de lúmen que permita o crescimento e a persistência das bactérias. A principal doença dessa glândula é observada em carneiros castrados mantidos em pastos de trevo que contenham elevados níveis de estrógenos. As glândulas desses carneiros se tornam tão grandes que causam inchaços perineais. As glândulas têm hipertrofia massiva, metaplasia escamosa e formação de cistos.

Distúrbios de pênis e prepúcio

Os distúrbios de pênis e prepúcio são relativamente raros, apesar de a infecção ser comum e extremamente importante nos animais de produção de alimentos. Muitos dos micro-organismos transmitidos por via venérea, como *Tritrichomonas foetus*, *Campylobacter fetus*, herpesvírus e papilomatose, estão presentes no prepúcio, não causam doença grave ou apresentam evolução discreta e autolimitante. O pênis é protegido de traumas e ressecamento pelo prepúcio, sendo esse ambiente permissivo para inúmeras infecções. Apenas algumas induzem uma reação imune e/ou inflamatória.

Fimose é a condição em que o animal não consegue expor o pênis, parafimose é a incapacidade de retrair o pênis para dentro do prepúcio e priapismo é uma ereção persistente; todos são vistos ocasionalmente.

Anomalias de Desenvolvimento

Frênulo persistente é uma faixa de tecido entre a rafe ventral do pênis e o prepúcio. As rafes do pênis e do prepúcio são remanescentes do frênulo, uma fina membrana ventral no pênis que normalmente se rompe na puberdade, provavelmente como resultado de simples forças mecânicas. As bandas balanoprepuciais são similares, mas estão localizadas em outro lugar do pênis. Elas são anormalidades anatômicas

menores relativamente comuns e não um defeito grave, mas podem apresentar um efeito negativo ao limitar a extensão à qual o pênis pode ser protruído em relação ao prepúcio, fazendo com que o pênis ereto fique encurvado em vez de reto (Fig. 19-32). A persistência do frênulo é importante em touros e suínos. Considerando a ocorrência frequente de grandes dobras de tecido na rafe ventral do pênis, a persistência transitória do frênulo é um tanto quanto comum.

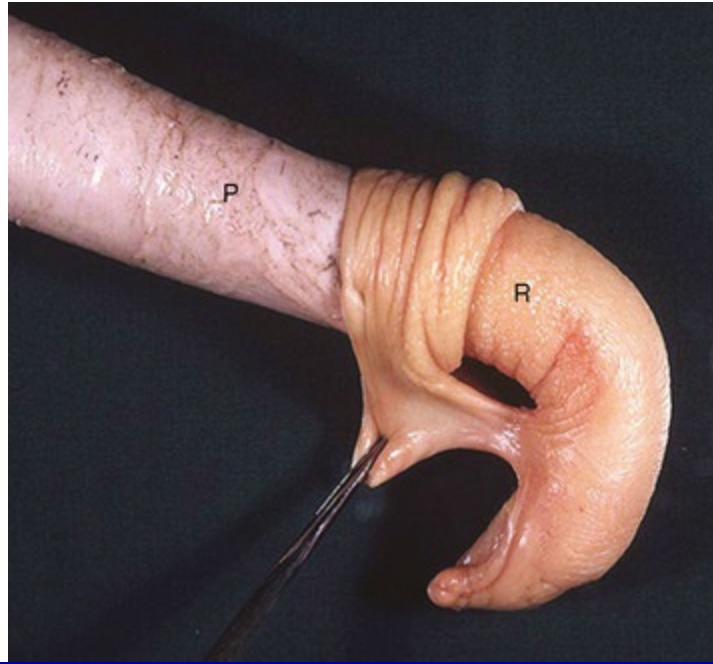



Fig. 19-32 Persistência do frênulo, pênis, touro.

Uma união de tecidos *(fórceps),* um frênulo remanescente, conecta a superfície ventral do pênis ao prepúcio *(R)* e isso reflete no pênis *(P)* e faz com que ele cresça curvado ventralmente quando o animal amadurece, fazendo, assim, com que a intromissão seja impossível.

(Cortesia de Dr. W. Crowell, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)

O pênis é acometido por muitas anormalidades no seu tamanho e na sua forma, como ausência congênita, hipoplasia, duplicação, desvios direcionais e, em ruminantes, ausência da flexura sigmoide e localização anormal da inserção do músculo retrator. Nenhuma dessas lesões é comum.

A hipospadia e a epispadia são malformações do canal uretral que criam aberturas anormais da uretra na superfície ventral (hipospadia) ou dorsal do pênis (epispadia). Na hipospadia, a abertura uretral está em qualquer local entre a glande e o corpo do pênis, na junção entre o pênis e escroto ou períneo. Sua importância está no seu potencial em causar obstrução urinária e interferência na inseminação normal.

Hemorragia e Hematoma Penianos

O pênis é uma estrutura altamente vascularizada, e a presença de tecido erétil e de elevadas pressões durante a ereção e o coito aumenta o potencial para uma grave, e até mesmo fatal, hemorragia (Fig. 19-33). O trauma no pênis é normalmente o responsável; cortes, lacerações e incisões cirúrgicas causam intenso sangramento. O desvio forçado do pênis em ruminantes causa ruptura e hemorragia (mais adiante) que podem ser fatais.

Fig. 19-33 Hematoma peniano, pênis, touro.

A, A grande hemorragia em volta do pênis na flexão sigmoide é um hematoma causado pela ruptura do pênis durante o desvio forçado. **B,** Local de ruptura do pênis com um coágulo sanguíneo preenchendo o local rompido.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Inflamação

A inflamação do pênis é denominada falite; a da cabeça (glande) do pênis, balanite; e a do prepúcio é denominada postite. A inflamação de pênis e prepúcio (falopostite ou balanopostite) ocorre mais frequentemente em animais castrados. Isso pode ser resultado de alterações na estrutura em função da falta de testosterona e/ou do desenvolvimento normal e da tendência desses animais em urinar no interior do prepúcio. A retenção de urina no interior da cavidade prepucial cria um ambiente propício ao supercrescimento bacteriano. Os micro-organismos que produzem a urease quebram a ureia em amônia, uma molécula tóxica que danifica o epitélio prepucial, causando erosão e ulceração. Postite ovina (mais adiante) é uma doença

clássica.

A postite não específica ocorre em todas as espécies; em equinos castrados, acredita-se que ocorra devido à falta de exposição do pênis com resultante aumento do esmegma e crescimento bacteriano. O resultado é um prepúcio com odor desagradável e postite. É comum cães desenvolverem uma descarga prepucial purulenta e não específica.

Os herpesvírus causam uma falopostite multifocal em diversas espécies. O herpesvírus equino tipo 3 é a causa do exantema coital, uma doença de garanhões e éguas com um curso clínico curto similar, mas com úlceras grandes (15 mm), com mais predileção pela cabeça do que pelo corpo do pênis. O herpesvírus bovino tipo 1 (BHV-1) causa falopostite em touros, progredindo após alguns dias para hiperemia e inchaço ou até para a formação de vesículas e pústulas e, depois, para úlceras de 1 a 2 mm, especialmente na glande do pênis (Fig. 19-34). Na fase vesiculopustular, corpúsculos de inclusão intranucleares estão presentes nas células epiteliais do pênis e do prepúcio. Balanopostite ulcerativa com inclusões intranucleares acidófilas foram observada em caprinos, sendo considerada o resultado da infecção pelo herpesvírus caprino. Pesquisas demonstram que o herpesvírus canino causa inflamação na base do pênis e junção com o prepúcio; contudo, não determina a formação de pústulas ou úlceras. A cura dessas lesões nas espécies acometidas é rápida, deixando apenas nódulos linfáticos hiperplásicos e pequenas áreas de despigmentação na mucosa (consulte o Capítulo 18 para uma descrição mais detalhada). O BHV-1, o herpesvírus suídeo tipo 1 (vírus da pseudorraiva) em suínos, o herpesvírus caprino tipo 1 e o herpesvírus canino podem persistir em uma fase latente, com possibilidade de reativação em função do estresse ou de tratamento com corticosteroides.

Fig. 19-34 Falopostite, herpesvírus bovino tipo 1, pênis (parte livre), touro.

Observe as vesículas e as pústulas. O herpesvírus bovino tipo 1 causa hiperemia, inchaço, vesículas, pústulas, e úlceras de 1 a 2 mm, especialmente no prepúcio. Corpúsculos de inclusão intranuclear estão microscopicamente presentes, brevemente em células epiteliais do pênis e prepúcio durante a etapa vesiculopustular.

(Cortesia de Dr. K. McEntee, Reproductive Pathology Collection, University of Illinois; e de Dr. J. King, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Outros micro-organismos são capazes de causar falopostites. Dentre eles estão as larvas de *Habronema* spp. em cavalos e *Strongyloides papillosus* em touros. As doenças venéreas de bovinos como a campilobacteriose e a tricomonose não causam lesões no pênis e no prepúcio, ou, quando causam, são mínimas e não específicas, mesmo que sejam seu *habitat*.

Corpos estranhos podem ser encontrados no prepúcio; touros, carneiros, bodes e gatos podem apresentar emaranhados de pelos ao redor do pênis formando um anel constritor (coloquialmente denominado *anéis de pelos*). Esse "anel" pode causar a postite ou até a necrose peniana avascular. Acredita-se que a deposição de pelos nesse local deva-se, pelo menos em ruminantes, ao comportamento homossexual e por esfregar o pênis na região traseira de outros animais. Cães, em especial aqueles de raças condrodistróficas com pernas curtas, poderão impactar seu prepúcio com areia.

Todas as espécies são passíveis de apresentar feridas traumáticas de tipos e gravidade variados, resultantes de lesões durante a cobertura. A cobertura ou tentativas de cobertura através de cercas podem causar lacerações com gravidade variada. É possível que proprietários que tentam "desprender" cães durante a cópula causem lesões por desluvamento no pênis. Cavalos com laceração peniana podem desenvolver um exuberante tecido de granulação ("carne esponjosa") no local.

Muitas espécies desenvolvem prolapso prepucial, mas este é mais observado em touros e é discutido mais adiante.

O papilomavírus acomete o pênis em diversas espécies. As típicas "verrugas" são formadas em cães; sarcoides são observados em equinos; e os touros desenvolvem o fibropapiloma (Fig. 19-35, *A* e *B*). A doença bovina é discutida na seção Distúrbios de Ruminantes.

Fig. 19-35 Fibropapiloma peniano, glande, touro.

A, Há uma grande massa exofítica papilar no epitélio peniano. Esta grande lesão proliferativa no pênis é típica de fibropapiloma. **B,** Observe que o tecido conjuntivo abundante *(C)* revestido pelo epitélio estratificado escamoso *(E)* que se apresenta espessado e tem interdigitações epidérmicas e dérmicas alongadas que penentram profundamente no tecido conjuntivo. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph. **B** cortesia de Dr. J. Simon, College of Veterinary Medicine, University of Illinois.)*

A obstrução da uretra peniana, em especial na flexura sigmoide de todos os ruminantes e do processo uretral dos pequenos ruminantes, é comum nos quadros de urolitíase (Cap. 11). A porção mais estreita da uretra é o processo uretral, e pequenos urólitos que conseguem passar pelo restante da uretra ficam alojados próximo à ponta. Dependendo do grau de obstrução, necrose e ruptura, podem ocorrer necroses penianas e prepuciais. Muitos animais morrem devido à ruptura da bexiga antes mesmo de ocorrer necrose do pênis ou do processo uretral.

Neoplasmas

A maioria dos neoplasmas primários do pênis e do prepúcio está restrita a um limitado número de tipos e espécies afetadas. Raramente neoplasmas metastáticos ou multicêntricos afetam esses tecidos. Os cães desenvolvem o tumor venéreo transmissível canino xenotransplantado (TVTC; ver a Seção Distúrbios de Cães e

Gatos). Papiloma e carcinoma das células escamosas ocorrem em cavalos, touros e cães. Os cavalos desenvolvem sarcoide do pênis. A doença equina será mais bem detalhada adiante.

Distúrbios de cavalos

Os distúrbios mais comuns em cavalos são listados no Apêndice 19-1. Os distúrbios mais importantes e comuns do escroto e conteúdos são criptorquidia (conforme descrito anteriormente), torção testicular e epididimal, cordão cirroso e hérnia inguinal. Distúrbios das glândulas genitais acessórias são raros. Postite inespecífica, carcinoma de células escamosas, habronemíase, tecido de granulação exuberante e sarcoide equino são comuns no pênis e prepúcio de cavalos castrados. Os distúrbios do escroto e conteúdos e glândulas genitais acessórias foram previamente descritos. Distúrbios do pênis e prepúcio são descritos a seguir.

Carcinoma de células escamosas peniano

Tanto garanhões como cavalos castrados desenvolvem carcinomas de células escamosas da glande (Fig. 19-36, *A*). Embora massas exofíticas ocorram, o crescimento normal é infiltrativo. Estes carcinomas induzem tecido fibroso abundante, cujo resultado é um pênis firme e maior com úlceras focais. Microscopicamente, a neoplasia é bem diferenciada, com a aparência clássica de ninhos invasivos, cordões e nódulos do epitélio neoplásico com diferenciação para o estrato espinhoso, muitas vezes com pérolas de queratina bem desenvolvidas (Fig. 19-36, *B*) ou escamas de queratina misturadas com neutrófilos. As células neoplásicas são cercadas por tecido fibroso, bem como linfócitos e plasmócitos. Podem ocorrer metástases para os linfonodos inguinais superficiais (escrotais), inguinais profundos e ilíaco medial. O prepúcio torna-se edematoso em função da obstrução linfática e a cavidade prepucial distende-se em função de esmegma, debris inflamatórios e urina retidos.

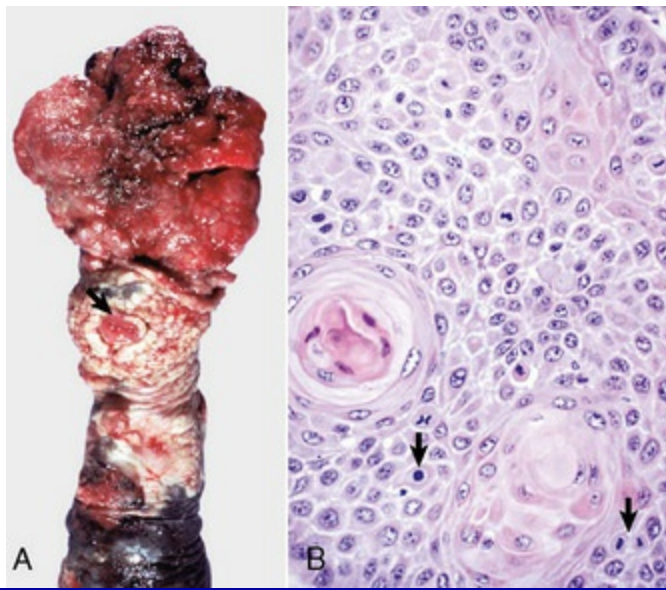



Fig. 19-36 Carcinoma de células escamosas, pênis, superfície ventral, equino (castração). **A,** Uma grande massa ulcerada protrui a glande do pênis. A abertura da uretra é visível *(seta)*. **B,** Células epiteliais escamosas neoplásicas geralmente são organizadas em volta de "pérolas de queratina". As mitoses são frequentes *(setas)*. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. R. A. Foster, Ontario Veterinary College, University of Guelph. **B** cortesia de Dr. M. J. Abdy, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Habronemíase peniana

Habronemíase é a lesão causada pela migração aberrante das larvas de *Habronema muscae* e *Draschia megastoma,* que são depositadas pelas moscas infectadas em feridas no pênis ou prepúcio dos cavalos. A lesão grave é uma massa ulcerada e geralmente exofítica no pênis ou prepúcio. Tem a mesma aparência do tecido granulado exuberante ou sarcoide equino. Microscopicamente, no entanto, as lesões são nódulos e tratos múltiplos e distintos contendo larvas e/ou estão cheios de detritos e eosinófilos. O tecido granulado ou fibroso cerca os nódulos e tratos.

Sarcoides equinos e tecido de granulação exuberante do pênis ou prepúcio são idênticos aos seus homólogos da derme (Cap. 17). Tal como acontece na habronemíase, eles formam lesões ulceradas e proliferativas no pênis e prepúcio. É necessária uma avaliação histológica para distingui-los.

Distúrbios de ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

Distúrbios do escroto e conteúdo são muito semelhantes entre o touro, carneiro e garanhão. Todos comumente desenvolvem criptorquidia, hipoplasia testicular, atrofia/degeneração testicular (descrita anteriormente). Os carneiros comumente

desenvolvem epidimite e varicocele (próxima seção). Para os distúrbios das glândulas genitais acessórias, a adenite vesicular é especialmente importante em touros. Os distúrbios de importância do pênis e prepúcio no touro são desvio peniano forçado e hematoma, e no carneiro, postite ovina e urolitíase.

Epididimite

A epididimite infecciosa é mais comum e importante em carneiros. Ela ocorre de duas principais formas em carneiros: pela via hematogênica por espécies bacterianas do gênero *Brucella ovis* e através de infecção ascendente por espécies bacterianas como *Actinobacillus seminis, Histophilus somni* e *Escherichia coli.* Independentemente do agente causador, as lesões são semelhantes e dominadas macroscópica e microscopicamente pela formação de granuloma espermático. Macroscopicamente, as lesões são geralmente restritas à cauda do epidídimo, independentemente da bactéria causativa. A cauda do epidídimo é aumentada em até 10 vezes e é maior quando os granulomas espermáticos se formam. Microscopicamente, o lúmen do ducto contém uma mistura de espermatozoides, neutrófilos, e macrófagos e corpos estranhos multinucleados tipo células gigantes. O epitélio muda de colunar simples para colunar pseudoestratificado ciliado com hiperplasia focal. Essas regiões geralmente desenvolvem um lúmen secundário ou lumens intraepiteliais. Alguns epitélios se tornam do tipo estratificados escamosos (metaplasia escamosa). A parede muscular lisa do ducto e do interstício contém muitos linfócitos e plasmócitos, além de edema e fibrina inicialmente. Tecido fibroso se desenvolve rapidamente com tecido de granulação e, eventualmente, tecido fibroso maduro (Fig. 19-21). Os abcessos intersticiais e granulomas espermáticos se desenvolvem após a morte do tecido ou a ruptura do ducto e desenvolvimento de espermatocele. Estes geralmente se rompem na cavidade das túnicas vaginais e produzem periorquite. Com o tempo e a gravidade, a túnica se torna espessada com edema e deposição de fibrina, seguidos de tecido de granulação e, por fim, fibrose.

Varicocele

Varicocele é a dilatação local da veia espermática do plexo pampiniforme. Carneiros mais velhos são comumente afetados, mas o defeito sobrejacente é desconhecido. Aproximadamente metade dos casos é bilateral, e os casos unilaterais são uniformemente entre o lado esquerdo e o direito. A trombose dos vasos acometidos é comum. As veias dilatadas estão localizadas próximo ao anel inguinal; a parte distal complexa do plexo pampiniforme não é afetada (Fig. 19-27). Os vasos trombóticos e dilatados têm até 10 cm de diâmetro e são tão grandes que interferem na

termorregulação, tanto pelo seu tamanho quanto por interferir no sistema contracorrente. O fluxo venoso dos testículos poderia, teoricamente, ser restrito, e isso poderia posteriormente alterar a tensão de oxigênio testicular e criar estresse oxidativo, causando degeneração testicular, má motilidade dos espermatozoides e espermatozoides imaturos no sêmen.

Adenite vesicular

A adenite vesicular (vesiculite seminal) é uma importante doença em touros jovens, pois reduz a fertilidade, principalmente em animais jovens. A inflamação das glândulas vesiculares contribui para as células inflamatórias e mediadores do sêmen. Ela também reduz a habilidade do espermatozoide em sobreviver ao congelamento. Touros jovens, durante sua primeira estação de monta, são especialmente acometidos. A causa mais provável é infecciosa; inúmeros micro-organismos, incluindo vírus, protozoários, *Chlamydophila* sp., *Ureaplasma diversum*, *Mycoplasma* sp., *Brucella abortus* e outras bactérias, vêm sendo estudados ao longo dos anos. A patogênese ainda não está clara; contudo, algumas hipóteses incluem infecção ascendente, infecção descendente, disseminação hematogênica, malformações congênitas que impedem a excreção de fluido e de espermatozoides, e refluxo de espermatozoides ou de urina para dentro das glândulas.

A forma comum da adenite vesicular é a inflamação intersticial crônica (Fig. 19-28, *A* e *B*). Ela começa com uma forma aguda, em que as glândulas ficam inchadas, com edema, e são dolorosas à palpação. Microscopicamente, os neutrófilos entram no lúmen das glândulas e não há edema e fibrina no interstício. Na forma intersticial e mais crônica, as glândulas apresentam-se aumentadas e firmes e têm perda de lobulação. O lúmen glandular contêm neutrófilos e detritos, mas há muitos linfócitos e plasmócitos no interstício, e o colágeno é depositado entre os ácinos (Fig. 19-28, *B*). A metaplasia do epitélio glandular para um tipo escamoso estratificado é comum.

Desvio peniano forçado e hematoma

O hematoma peniano (desvio peniano; quebra do pênis) após o desvio forçado é uma doença importante em touros. Uma condição semelhante é reportada em carneiros. Durante a cópula, o pênis procura pela vulva e, no momento apropriado, o movimento copulatório e a ejaculação são realizados com grande força. Caso o pênis sofra um desvio do seu alvo, uma pressão lateral é exercida sobre a região da flexura sigmoide e inserção do músculo retrator do pênis, resultando em ruptura e hemorragia (Fig. 19-33). O inchaço do hematoma é cranial ao escroto, e pode ter até

50 cm de diâmetro. Nos casos mais graves pode ocorrer choque hemorrágico. Hematomas pequenos curam-se sem complicações, mas dependendo da extensão da lesão e do hematoma, tecidos de granulação e cicatricial são formados, podendo impedir a exposição do pênis (fimose). Alguns hematomas podem infectar-se, resultando em abscessos penianos.

Fibropapiloma peniano

O fibropapiloma ocorre na glande do pênis de touros jovens (Fig. 19-35, *A* e *B*). É causado pela infecção do papilomavírus bovino tipo 1, mas a patogênese não é completamente compreendida. Os animais afetados são jovens, geralmente estão em sua primeira estação de monta, e as lesões são autolimitantes. Neoplasmas muito grandes podem interferir na cópula devido à dor ou ao seu próprio tamanho. Os touros afetados podem desenvolver aversão à cobertura. Macroscopicamente, as massas verrucosas únicas ou múltiplas possuem um revestimento epitelial papilar e núcleo fibroso. Ulceração da superfície é geralmente extensiva. Elas são histologicamente típicas de fibropapilomas de outras localizações, com hiperplasia epitelial e do estroma e projeções ao longo do epitélio no tecido fibroso. Os corpúsculos de inclusão intranucleares são vistos em alguns. A proporção de tecido fibroso e epitelial varia muito entre os casos.

Prolapso prepucial

O trauma é parte da patogênese do prolapso prepucial em touros. Os touros do tipo *Bos indicus* têm um prepúcio pendular e muitos possuem um músculo retrator prepucial pequeno ou ausente. Eversão temporária do prepúcio para urinar é comum em touros, mas touros afetados possuem um controle muscular inadequado. A mucosa prepucial evertida é lesionada e se torna inchada, com edema e inflamação. O prepúcio permanece evertido (prolapsado), incha, resseca e posteriormente é lacerado, levando a um ciclo de lesões e inflamação que é permanente. Os touros afetados são incapazes de copular.

Postite ovina

A postite em ovinos (balanopostite enzoótica) é uma doença predominante em carneiros castrados e é causada pelo *Corynebacterium renale* produtor de urease. Quando a dieta é rica em proteínas e a urina possui uma elevada concentração de ureia, a *Corynebacterium renale* faz com que a ureia se quebre em amônia, a qual é citotóxica. Isto produz ulceração do prepúcio próximo ao orifício. A falta de

testosterona (em razão da castração) também está envolvida, pois a doença pode ser evitada por meio da administração de andrógenos em carneiros castrados. Caso o orifício prepucial seja obstruído pelo inchaço, a doença torna-se muito mais grave, disseminando-se além das úlceras iniciais na região da pele sem pelos do prepúcio para envolver de maneira difusa a mucosa, com ulceração da glande do pênis e perda do processo uretral. Podem ocorrer cicatrização e fimose. Nos casos graves, o orifício prepucial fica bloqueado e o animal pode vir a óbito em função da retenção urinária.

Distúrbios de suínos

Os machos suínos desenvolvem toda uma gama de distúrbios que afetam todas as espécies, especialmente criptorquidia e atrofia e degeneração testiculares. Eles têm uma pequena lista de condições únicas, incluindo hemangiomas escrotais (descritos anteriormente) e diverticulite prepucial.

Diverticulite prepucial

Os machos suínos são os únicos animais domesticados com um divertículo prepucial, que está localizado no dorso do orifício prepucial. Inflamação do divertículo prepucial, diverticulite prepucial, tem uma patogênese desconhecida. Deflexão do pênis no divertículo devido à malformação ou à masturbação é suspeitada, e ocorre infecção local. Macroscopicamente, há inchaço acima do orifício prepucial e líquido malcheiroso, e exsudato pode ser secretado em vez do fluido claro normal. Histologicamente, o epitélio sofre erosão e é revestido por fibrina, detritos e neutrófilos. Linfócitos e plasmócitos e tecidos de granulação estão localizados na parede. O divertículo também é um local em que há formação de papilomas.

Distúrbios de cães e gatos

Cães e gatos apresentam distúrbios reprodutores que são comuns a todas as espécies, incluindo criptorquidia e atrofia/degeneração testicular. Os cães têm alta prevalência de neoplasia testicular (descrita anteriormente). A única glândula genital acessória no cão é a próstata, e os cães desenvolvem todos os distúrbios observados em seres humanos, incluindo hiperplasia prostática, cistos prostáticos e paraprostáticos, prostatite e carcinoma prostático. Dos muitos transtornos do pênis e prepúcio, tumor venéreo transmissível canino é único e será abordado mais adiante.

Orquite e epididimite

Orquite e epididimite infecciosas ocorrem mais comumente em cães maduros, e não apenas na puberdade. A razão para isto é desconhecida. A maioria dos casos é causada por micro-organismos gram-negativos, como a *Escherichia coli*, e possivelmente por uma infecção ascendente. Surpreendentemente, a orquite é muito comum, e disseminação hematogênica ou local é possível. Na fase aguda da doença, os cães apresentam um grande escroto macio e doloroso, mais endotoxemia e resposta sistêmica à infecção com anorexia, letargia e febre. Normalmente, a cauda do epidídimo e a túnica vaginal são afetados, mas em alguns casos uma grave orquite necrosante também é observada. O cão poderá lamber ou morder o escroto acometido, podendo formar-se uma fístula na direção do conteúdo escrotal (Fig. 19-20). A infecção por *Brucella canis* também causa epididimite, mas através da via hematógena. As lesões no testículo e epidídimo (Fig. 19-18) são idênticas às descritas anteriormente na discussão da epididimite na seção Distúrbios de Ruminantes. Atrofia e degeneração testiculares são uma invariável consequência da epididimite, e muitos cães também apresentam prostatite.

Hiperplasia da glândula prostática

O cão é a única espécie doméstica que espontaneamente desenvolve hiperplasia prostática com o decorrer da idade (Fig. 19-29, *A* e *B*). As consequências clínicas do aumento prostático incluem constipação devido ao efeito de "válvula redonda" causado por uma próstata com dimensões aumentadas, que é forçada na pelve durante a tentativa de defecação. Embora a obstrução da uretra seja uma característica da hiperplasia prostática humana, a estenose da uretra ocorre ocasionalmente na doença canina. O aumento da próstata está relacionado aos hormônios, mas os mecanismos precisos ainda são desconhecidos. O aumento da glândula não ocorre em animais castrados, e a retirada dos andrógenos por meio da castração de cães afetados causa atrofia. A administração de estrogênios causa aumento da glândula, pois os estrogênio e a testosterona operam juntos. O estrogênio é responsável pela hiperplasia fibromuscular, e a testosterona é a principal responsável pela hiperplasia epitelial (Fig. 19-29, *C*). Normalmente, o aumento da glândula é uniforme. Nos casos em que a hiperplasia é cística e em casos extremos, um único cisto grande ou múltiplos cistos pequenos são encontrados. Microscopicamente, ocorre hiperplasia do epitélio acinar e as células epiteliais individuais são maiores que o normal, e seu citoplasma apical é expandido e preenchido com glóbulos eosinofílicos. Hiperplasia estromal causa uma quantidade maior de estroma fibromuscular interlobular e, em menor medida, intralobular. Alguns ácinos estão distendidos por fluido e apresentam um epitélio achatado.

Hipertrofia da próstata canina induzida por estrogênio é mais frequentemente vista com um tumor testicular de células de Sertoli. Hiperestrogenismo também causa metaplasia escamosa do epitélio acinar, ductos, uretra prostática e qualquer útero prostático (Fig. 19-26, *C*). Células epiteliais queratinizadas achatadas são descamadas no interior dos ácinos; neutrófilos e outras células inflamatórias estão presentes. A metaplasia escamosa da próstata em cães não é pré-neoplásica.

Cistos prostáticos e paraprostáticos

Cistos prostáticos e paraprostáticos ocorrem frequentemente em cães e sua origem é questão de debate. Os cistos intraprostáticos ocorrem em hiperplasia prostática, metaplasia escamosa e prostatite. Os cistos paraprostáticos ficam fora da cápsula da próstata. Alguns podem ser um útero masculino cístico aumentado (ver Cistos do Trato Reprodutor do Macho) e alguns são inclusões serosas dos cistos ou pseudocistos que não possuem um revestimento epitelial. Mas muitos provavelmente são cistos hiperplásicos formados quando ácinos císticos sofrem extrusão através da camada muscular incompleta da cápsula prostática, de certa maneira semelhante à adenomiose uterina. Os cistos paraprostáticos podem atingir dimensões gigantescas, com até 30 cm de diâmetro. Alguns podem se tornar infectados e abscedados. Eles possuem uma parede fina, e alguns têm mineralização e ossificação do colágeno na cápsula. Microscopicamente, eles têm um revestimento interno de qualquer epitélio cuboide achatado, células que lembram o mesotélio, ou de granulação e tecido fibroso. Eles apresentam uma cápsula fibrosa fina. Aqueles com mineralização e ossificação têm um tecido normal ou osso lamelar dentro da cápsula. A maioria não apresenta inflamação.

Carcinoma da glândula prostática

O carcinoma prostático em cães é o único neoplasma prostático com certa importância nos animais domésticos (Fig. 19-30, *A*). Uma doença semelhante é extremamente rara no gato. A causa não é conhecida, e a castração não é protetora. Aparentemente, hiperplasia e metaplasia prostáticas não precedem a neoplasia, embora hiperplasia e carcinoma estejam presentes juntos em cães não castrados. A neoplasia intraepitelial prostática (PIN) é encontrada somente na forma de alto grau em próstatas que já têm carcinoma – não há PIN de grau baixo e intermediário reconhecido para sugerir a progressão de um para o outro. Alguns dos sinais clínicos do carcinoma prostático são semelhantes àqueles da hiperplasia prostática em função do aumento do tamanho do órgão. O carcinoma e suas metástases causam caquexia e anormalidades locomotoras devido à pressão e à invasão das estruturas adjacentes,

incluindo ossos da coluna e pelve. Macroscopicamente, existem duas aparências gerais. A mais óbvia é o tipo que causa extremo aumento assimétrico (Fig. 19-30, *B*). A próstata torna-se bem maior e aderida a outras estruturas pélvicas. O segundo tipo é majoritariamente periuretral, com a presença de cavidades císticas e necróticas no interior da cápsula prostática. Ele causa um aumento mínimo da glândula, porém estão presentes obstrução urinária e doença metastática. Cães castrados são geralmente mais afetados pela última forma.

Muito tem sido estudado e publicado a respeito da prevalência dos diferentes tipos de neoplasia prostática. Alguns pesquisadores dividem-nas em adenocarcinoma e carcinoma de células transicionais; este último provavelmente surge da uretra pélvica ou dos ductos prostáticos. Há também uma categoria intermediária de um tipo misto glandular e transicional. Tentativas de fenotipar precisamente os carcinomas por métodos histoquímicos, imuno-histoquímicos e moleculares não são bem-sucedidas, pois não há marcadores específicos para separar os tipos acinares dos uroteliais. Isso ocorre possivelmente devido a uma origem comum da próstata e dos ductos prostáticos e ao urotélio de maneira geral. Por causa dessa característica, o termo *carcinoma prostático* é utilizado como um termo geral para referir-se ao adenocarcinoma, carcinoma misto, carcinoma de células escamosas e carcinoma de células de transição quando o tipo histológico é puramente glandular, escamoso, misto ou urotelial. A aparência do carcinoma reflete a tentativa de diferenciação em tecido glandular, urotelial ou epidérmico, ou um misto de dois ou mais tecidos (Fig. 19-30, *C*). Existem variadas quantidades de estroma entre as células epiteliais neoplásicas. Alguns contêm tecido sarcomatoso.

De modo geral, o prognóstico do carcinoma prostático é desfavorável. Cerca de 80% dos cães afetados apresentam metástases nos linfonodos e/ou nos pulmões no momento do diagnóstico e 20% destes apresentam metástases no tecido ósseo.

Prostatite

A prostatite é observada frequentemente e pode ser clinicamente significativa caso acompanhe uma toxemia ou haja obstrução urinária. A prostatite pode ser observada em animais idosos, geralmente concomitante à hiperplasia, ou em animais mais jovens, contudo sem hiperplasia. Embora as concentrações aumentadas de zinco no fluido prostático estejam associadas à atividade antimicrobiana em homens e cães, a resistência ou a recuperação dessas infecções não estão correlacionadas com a concentração de zinco no tecido prostáticos de cães. A prostatite pode ser dividida nas formas aguda, crônica, abscedante e específica *(Brucella canis)*. Micro-organismos como *Escherichia coli, Proteus vulgaris* e outros invadem o organismo através da uretra.

O órgão acometido pode estar envolvido de maneira localizada ou difusa, inchado, congesto e edematoso (Fig. 19-31, *A*). A lesão microscópica precoce é neutrofílica e os ácinos contêm neutrófilos e debris. O grau da necrose varia e é extenso em alguns casos. Podem formar-se abcessos (Fig. 19-31, *B*). Os abscessos podem persistir ou ser substituídos por tecido fibroso. Com inflamação contínua, os linfócitos e plasmócitos estão presentes nos interstícios em grande quantidade. Geralmente, a fibrose é uma alteração acompanhante (Fig. 19-31, *C*). Em cães, a prostatite faz parte de um espectro de lesões causadas pela *Brucella canis* e a próstata pode ser o local de persistência da bactéria.

Tumor venéreo transmissível canino

O tumor venéreo transmissível canino (TVTC) é um tipo de xenotransplante. Com base nos dados obtidos em estudos imunológicos, citogenéticos e de sequência de nucleotídeos, acredita-se que os neoplamas tenham origem em uma alteração genética específica nos histiócitos caninos, seguida de uma transmissão dessas células anormais entre os indivíduos através do contato direto com o tumor (Fig. 18-52 Fig. 18-52). Normalmente, o neoplama primário encontra-se na genitália externa, mas também podem ocorrer neoplasmas primários extragenitais e metastáticos, especialmente em cães de rua e com saúde debilitada. Esse neoplasma é encontrado no pênis, com mais frequência nas partes proximais e com pouca frequência no prepúcio (Fig. 19-37, *A*). Os neoplasmas podem ser únicos ou múltiplos, de até 10 cm de diâmetro, com uma superfície avermelhada, ulcerada e de nódulos múltiplos. Microscopicamente, as células neoplásicas formam uma camada difusa com estroma mínimo. Elas são grandes, redondas ou ovais, de tamanho uniforme, lembrando, assim, os linfócitos (Fig. 19-37, *B*). O citoplasma é pálido e pode apresentar vacúolos periféricos que são prontamente identificados nas preparações citológicas. Esse neoplasma pode desenvolver necrose multifocal e regressão espontânea em função da citotoxicidade mediada por linfócitos.

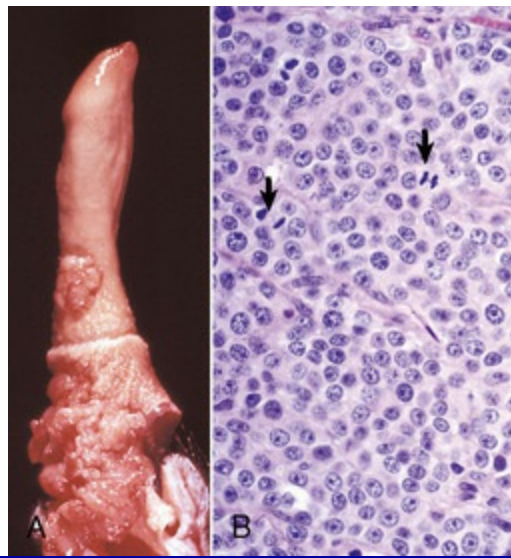



Fig. 19-37 Tumor venéreo transmissível, pênis, cão.

A, Grande massa multinodular envolvendo o pênis e o prepúcio na sua junção com o pênis e seu reflexo no pênis. **B,** Células neoplásicas estão em volta, são uniformes no tamanho, e geralmente se separam em grupos por um estroma fibroso. Mitoses são frequentes *(setas)*. Coloração H&E.

*(**A,** cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee. **B,** cortesia de Dr. M. J. Abdy, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Capítulo 20

Orelha e Olhos*

Bradley L. Njaa†, Brian P. Wilcock‡

Orelha

A orelha é um órgão sensorial especializado, formado por uma mistura extremamente organizada de tecidos cutâneo, nasofaríngeo, ósseo e neurológico. Dentro da orelha, encontramos várias interfaces cheias de líquido e ar envolvidas na transdução das ondas de som e pressão para potenciais de ação, que são conduzidas pelo sistema nervoso até o cérebro, onde são interpretadas, e as devidas respostas motoras e cognitivas são dadas.

No contexto da interação com animais, a audição geralmente possui importância secundária ou terciária quando comparada à visão ou olfato. Por muitos anos, raças específicas predispostas à disfunção auditiva foram mantidas em colônias para facilitar a investigação como modelos animais da doença humana. Mais recentemente, em todo o mundo, as pessoas surdas e deficientes auditivas beneficiaram-se amplamente dos cães ouvintes. Além disso, os treinadores, proprietários e reprodutores de animais dependem de um sistema auditivo em perfeito funcionamento para treinar, direcionar, manter seguros e arrebanhar seus animais. Portanto, é necessária uma compreensão muito melhor sobre as condições que afetam este sentido especial.

Muitos livros didáticos atuais focam nas espécies ou em um aspecto da orelha. O foco deste capítulo é (1) esclarecer a anatomia da orelha, comparando e contrastando as características anatômicas das espécies de animais domésticos, (2) direcionar as respostas às lesões e aos mecanismos de defesa que os protegem das lesões e (3) delinear várias doenças óticas que afetam várias espécies diferentes ou que são exclusivas de determinadas espécies.

Estrutura e função

Orelha externa

A orelha externa compreende a aurícula (também conhecida como pina) e o meato acústico externo, que termina medialmente na membrana timpânica. Quanto ao desenvolvimento, a orelha externa origina-se a partir de elevações teciduais chamadas *saliências auriculares*, três do primeiro arco branquial ou faríngeo e três do segundo arco branquial ou faríngeo. O primeiro sulco ou fenda faríngea entre os dois arcos forma o meato acústico externo. Conforme se posicionam no início do desenvolvimento, são formados a aurícula e o meato acústico externo. A aurícula é uma estrutura cartilaginosa extremamente móvel e flexível, revestida por pele com pelos e anexos mais densos na superfície convexa do que na côncava. As características estruturais das aurículas estão intimamente relacionadas às especificações das raças. Dentre as espécies e raças abordadas neste capítulo, as aurículas podem ser eretas, semieretas, caídas, penduladas, micróticas ou dobradas.

A aurícula atua na coleta, no foco e na direção do som pelo meato acústico externo, em forma de funil, até chegar à membrana timpânica (Fig. 20-1). Como os músculos auriculares rostral e caudal são inervados por ramos motores do nervo facial, a aurícula flexível (cartilaginosa) consegue se mover rostral, lateral e caudalmente em torno do eixo auricular central. A posição da aurícula pode sinalizar o comportamento ou emoção do animal. Os gatos amedrontados geralmente achatam as orelhas em postura defensiva, enquanto os cavalos enfurecidos achatam completamente as orelhas em sentido caudal, como alerta inicial antes de atacar. Alternativamente, o cachorro achata a orelha quando está contente ou quando está sendo verbalmente repreendido.

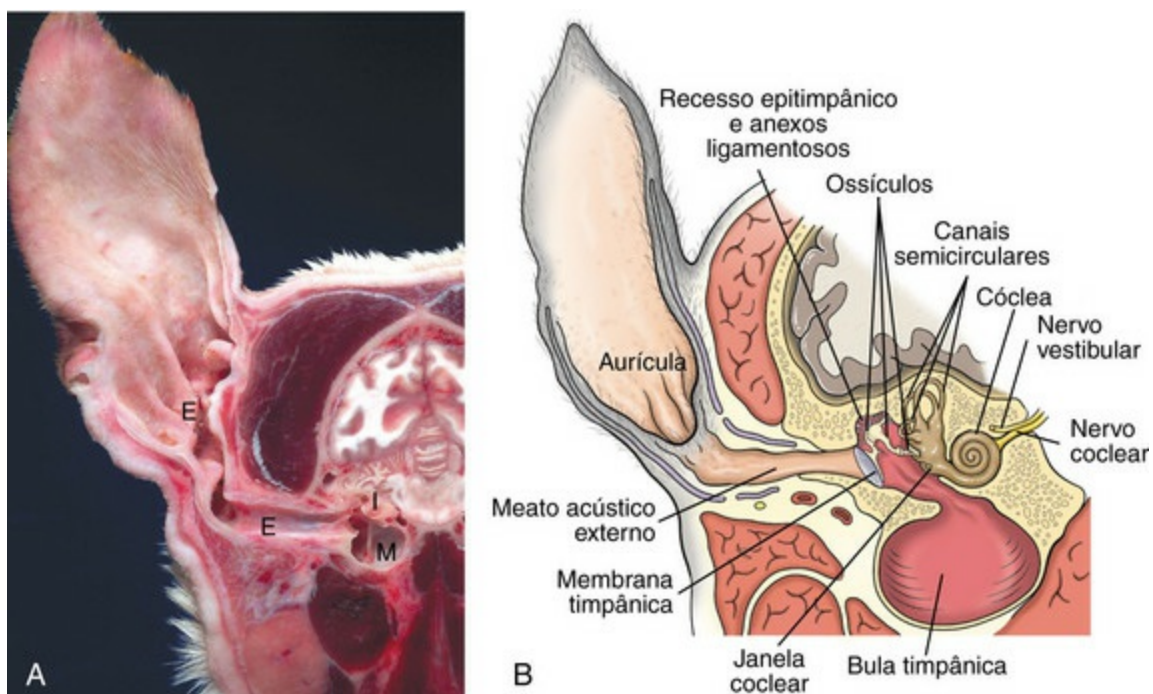



Fig. 20-1 Principais regiões da orelha.

A, Corte transversal, da cabeça até a orelha direita, superfície rostral, cão. Orelhas externa *(E),* média *(M)* e interna *(I)* estão ilustradas. A membrana timpânica foi removida deste corte. A orelha externa é formada pela aurícula e meato acústico externo; a orelha média consiste em ossículos, cavidade timpânica e bulas; e a orelha interna é formada pela cóclea e canais semicirculares. **B,** Diagrama esquemático mostrando um corte transversal das orelhas externa, média e interna do cão.

(A cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

O meato acústico externo (canal auditivo) é uma abertura cônica composta por osso e cartilagem elástica (Fig. 20-2). As partes mais laterais são compostas por uma cartilagem auricular que se estreita e sobrepõe à cartilagem anular. O tecido conjuntivo fibroso e denso forma uma ponte entre o anel de cartilagem anular e a parte óssea do meato acústico externo. Nos gatos e cachorros, a parte óssea (1) é uma borda muito estreita de osso e (2) é uma abertura ampla que expõe a membrana timpânica, facilmente visível durante o exame ótico. Em equinos, ruminantes e porcos, a parte óssea do meato acústico externo é um cilindro alongado de osso com um lúmen estreito (Fig. 20-3). Nos cavalos, a junção entre as partes cartilaginosa e óssea do meato acústico externo é macroscopicamente identificada por uma alteração abrupta de epitélio pigmentado para não pigmentado. A visualização das partes mais profundas do meto acústico externo em espécies de animais de criação requer equipamentos especializados e sedação.

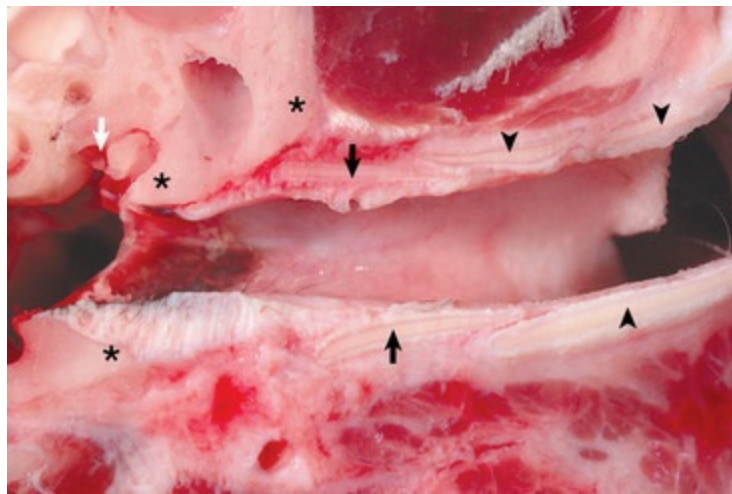



Fig. 20-2 Meato acústico externo, partes óssea e cartilaginosa, corte transversal da orelha esquerda, cão.

Cartilagens anular *(setas pretas)* e auricular *(pontas de seta pretas)* formam a estrutura da parte cartilaginosa do meato acústico externo. O tecido conjuntivo fibroso, branco e denso fixa a cartilagem anular à borda óssea do meato acústico externo *(asterisco).* A articulação incudoestapediana está visível nesta imagem *(seta branca).* A membrana timpânica foi removida neste corte.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

A B C

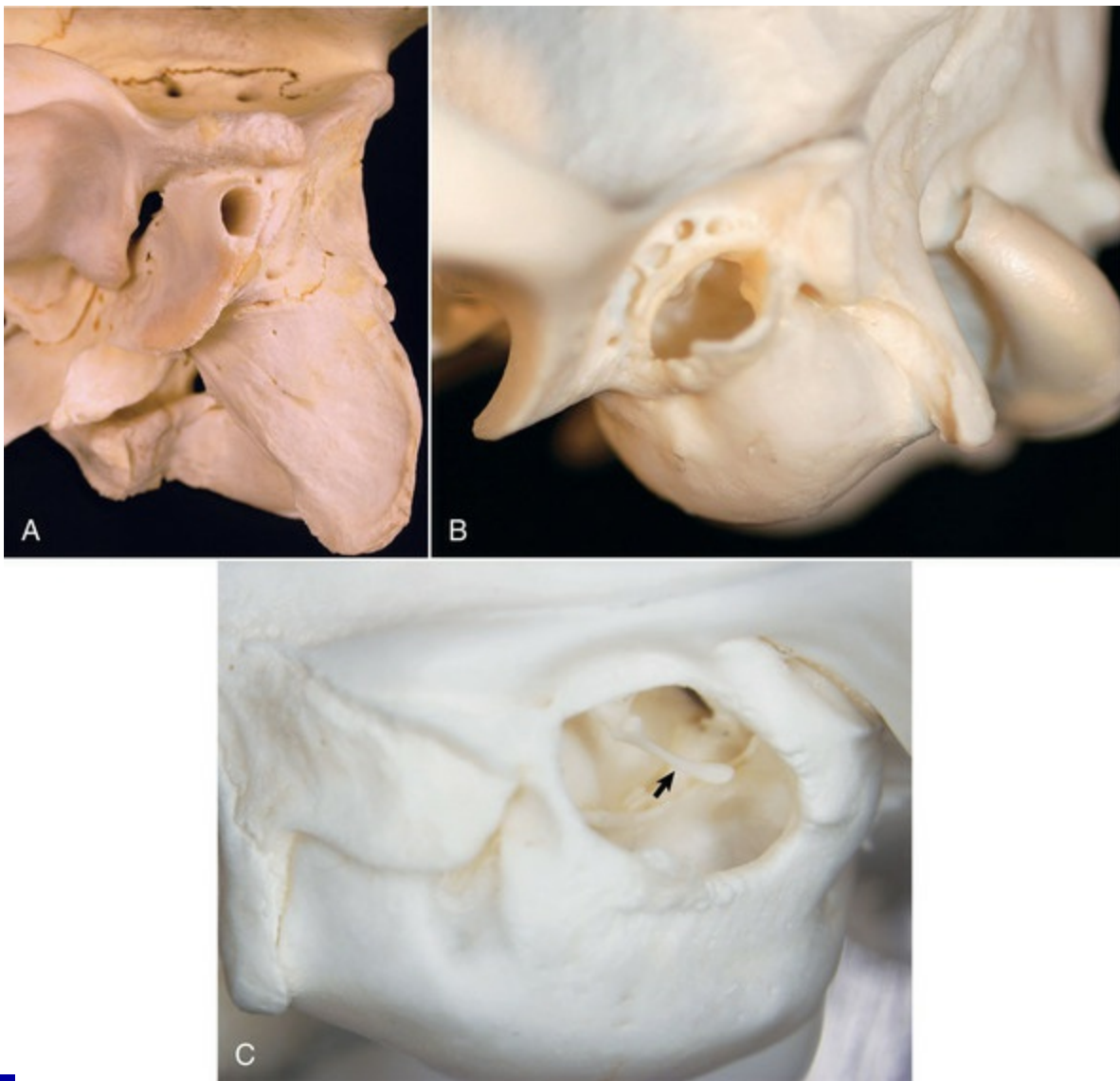



Fig. 20-3 Meato acústico externo ósseo, amostra macerada.

A, Boi. O meato acústico externo ósseo da maioria dos animais de criação é muito mais longo e estreito quando comparado ao de cães e gatos. A visualização da orelha média foi obscurecida pelo meato acústico externo ósseo alongado. **B,** Cão. A parte óssea do meato acústico externo é uma borda fina de osso que possibilita fácil visualização da orelha média. **C,** Gato. A parte óssea do meato acústico externo é muito fina e a abertura é muito grande, permitindo fácil visualização da orelha média e martelo *(seta)*.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Embora existam amplas variações de espécies, as partes cartilaginosa e óssea do meato acústico externo são revestidas por uma epiderme fina formada por epitélio escamoso estratificado e por uma derme também fina, que contém um aglomerado relativamente uniforme de glândulas sebáceas, poucos folículos pilosos e mais glândulas ceruminosas do que as partes mediana e lateral (Fig. 20-4). As glândulas sebáceas são compostas por seis a 10 ácinos em forma de “clava” envoltos por um tecido fibroso fino com ductos que se abrem nos folículos pilosos associados a eles. Quanto às glândulas ceruminosas, elas tendem a se localizar na derme mais

superficial. São glândulas simples, espiraladas e tubulares que se assemelham às glândulas sudoríparas apócrinas. Os ductos se abrem tanto nos folículos pilosos quanto diretamente na superfície epidérmica.

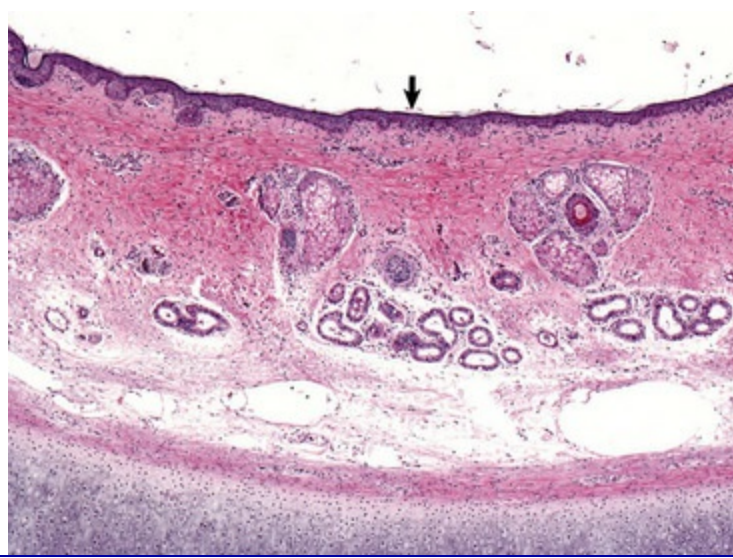



Fig. 20-4 Epitélio do meato acústico externo e anexos, porco.

O epitélio escamoso estratificado *(seta)* reveste o meato acústico externo. Os anexos presentes são misturas de glândulas sebáceas, mais frequentemente flanqueando folículos pilosos e glândulas écrinas profundas, denominadas *glândulas ceruminosas*. A cartilagem auricular está presente na borda inferior da imagem. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Embora a inervação motora dos músculos do meato acústico externo seja feita pelo nervo craniano facial, a inervação sensorial é mais complexa. Ramos dos nervos cranianos trigêmeo, facial e vago e ramos do segundo nervo cervical espinal inervam a pele. A inervação sensorial da mucosa do meato acústico externo é feita pelo ramo mandibular dos nervos cranianos trigêmeo e auriculotemporal. O principal suprimento sanguíneo da orelha é feito através da artéria auricular caudal, que se ramifica nas artérias auriculares lateral, intermediária, profunda e média. A artéria auricular caudal é o ramo principal da artéria carótida externa.

Orelha média

Membrana Timpânica (Tímpano)

A membrana timpânica, também conhecida como tímpano, é uma membrana semitransparente, extremamente fina e composta por três camadas, perifericamente suspensa do anel timpânico por um anel fibrocartilaginoso. A membrana timpânica se forma quando a endoderme da primeira bolsa faríngea fica em contato com o ectoderma do primeiro sulco ou fenda faríngea. A maior parte da membrana

timpânica é mantida sob tensão, de modo que possa ser deformada pelas ondas sonoras, bem como ser responsiva a elas (Fig. 20-5). Abrange a extremidade média do meato acústico externo, demarcando a junção entre a orelha externa e orelha média. Ambas as superfícies da membrana timpânica possuem uma interface aérea.

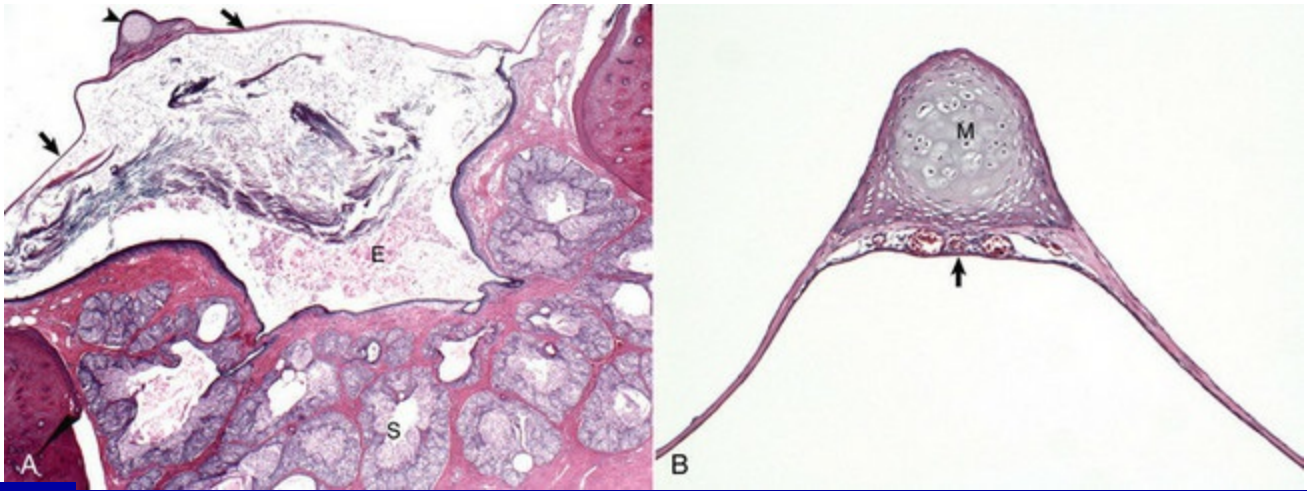



Fig. 20-5 Membrana timpânica.

A, Gato. Corte transversal da membrana timpânica *(setas)*, manúbrio do martelo *(ponta de seta)* e meato acústico externo *(E)*. Uma membrana timpânica intacta, na altura da parte tensa, é muito fina. É revestida por uma única camada de células epiteliais escamosas cornificadas externamente e por um epitélio cuboide escamoso não cornificado internamente. A ceratina abundante dentro do meato acústico externo não é algo incomum. As múltiplas glândulas sebáceas *(S)* ramificantes e proeminentes são comuns nas partes mais profundas do meato acústico externo. Coloração H&E. **B,** Maior aumento da membrana timpânica e martelo, porco. O manúbrio *(M)* do martelo fica embutido na membrana timpânica. Há vários vasos sanguíneos presentes abaixo do manúbrio *(seta)*, localizados na camada intermediária da membrana timpânica, abaixo da superfície côncava externa, que corresponde à região do epitélio germinativo. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Na maioria das espécies, o tímpano é uma estrutura oval a redonda, enquanto nos ruminantes tem forma de um triângulo largo (Fig. 20-6). Embutido no tímpano encontramos o manúbrio do martelo. A colocação do manúbrio dentro da membrana timpânica é extremamente variável entre as espécies. Nos cavalos, possui uma localização mais centralizada, enquanto nos ruminantes e porcos, possui uma localização mais rostromedial.

A B C D E F

Fig. 20-6 Membrana timpânica.

A, Cavalo. No cavalo, a membrana timpânica (tímpano) é mais arredondada do que em outras espécies. O manúbrio do martelo forma um arco bem superficial e tem localização central no tímpano. **B,** Cão. O tímpano tem forma oval ou de uma vírgula em cães e o manúbrio do martelo tem forma da letra C. **C,** Porco. A forma da membrana timpânica é semelhante à do cachorro, mas o manúbrio do martelo é mais curto e mais reto. **D,** Cabra. Os ruminantes tendem a apresentar uma membrana timpânica com forma mais triangular. Tanto em porcos quanto em ruminantes, o manúbrio do martelo é mais rostral e medial do que nas outras espécies. **E,** Cão. Visualização lateral da membrana timpânica. A parte transparente da membrana timpânica mantida sob tensão e associada ao manúbrio do martelo é a parte tensa. Os destaques mostram as estrias radiais da parte tensa normal. Dorsalmente, a membrana timpânica é mais espessa, altamente vascularizada e encontra-se sob menor

tensão, sendo designada de parte flácida. **F,** Cão. A membrana timpânica é convexa na superfície medial da cavidade timpânica. A extremidade ventromedial do manúbrio é chamada de "umbo" *(seta).*

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

O tímpano é dividido em duas partes, a *parte tensa* e a *parte flácida.* A maioria da membrana timpânica é constituída por parte tensa, que é uma membrana esticada, muito fina e translúcida, arqueada convexamente na cavidade timpânica (Fig. 20-6, *E).* A parte tensa é formada por três camadas: (1) uma camada externa de epitélio escamoso queratinizado, derivada do ectoderma do primeiro sulco faríngeo; (2) uma camada média de tecido conjuntivo fibroso fino e variavelmente vascularizado, originário da parede faríngea; e (3) uma camada interna de epitélio escamoso não queratinizado e pouco cuboide, originário da bolsa faríngea.

A parte mais dorsal da membrana timpânica é a parte flácida, que é mais ou menos triangular, mais espessa e vascular, e flácida quando comparada à parte tensa (Fig. 20-6, *E).* Recoberto por epitélio queratinizado, o estroma subjacente à parte flácida dos cachorros é composto por colágeno disposto frouxamente, raros mastócitos e poucas fibras de elastina. Essa última característica faz contraste direto com os seres humanos, nos quais há abundância de fibras de elastina. Quando visualizada a partir do meato acústico externo, esta parte da membrana timpânica pode curvar-se para dentro ou para fora do orelha média.

A membrana timpânica está localizada em um ângulo aproximado de 45 graus com relação ao eixo central da parte horizontal do meato acústico externo (Fig. 20-7, *A*). Entretanto, a localização real da membrana timpânica é mais variável com a superfície externa côncava da membrana timpânica angulada mais rostralmente (Fig. 20-7, *B* e *C).* Os gatos possuem orientação semelhante quanto ao tímpano (Fig. 20-8). Curiosamente, a área de superfície da membrana timpânica de um cavalo de aproximadamente 550 kg é maior do que a membrana timpânica de um cachorro maltês, mas é cerca de 15% menor do que a área de superfície da membrana timpânica de um pastor alemão. Além disso, o tímpano do feto de um bode é aproximadamente 20% maior do que o de cães de raças grandes.

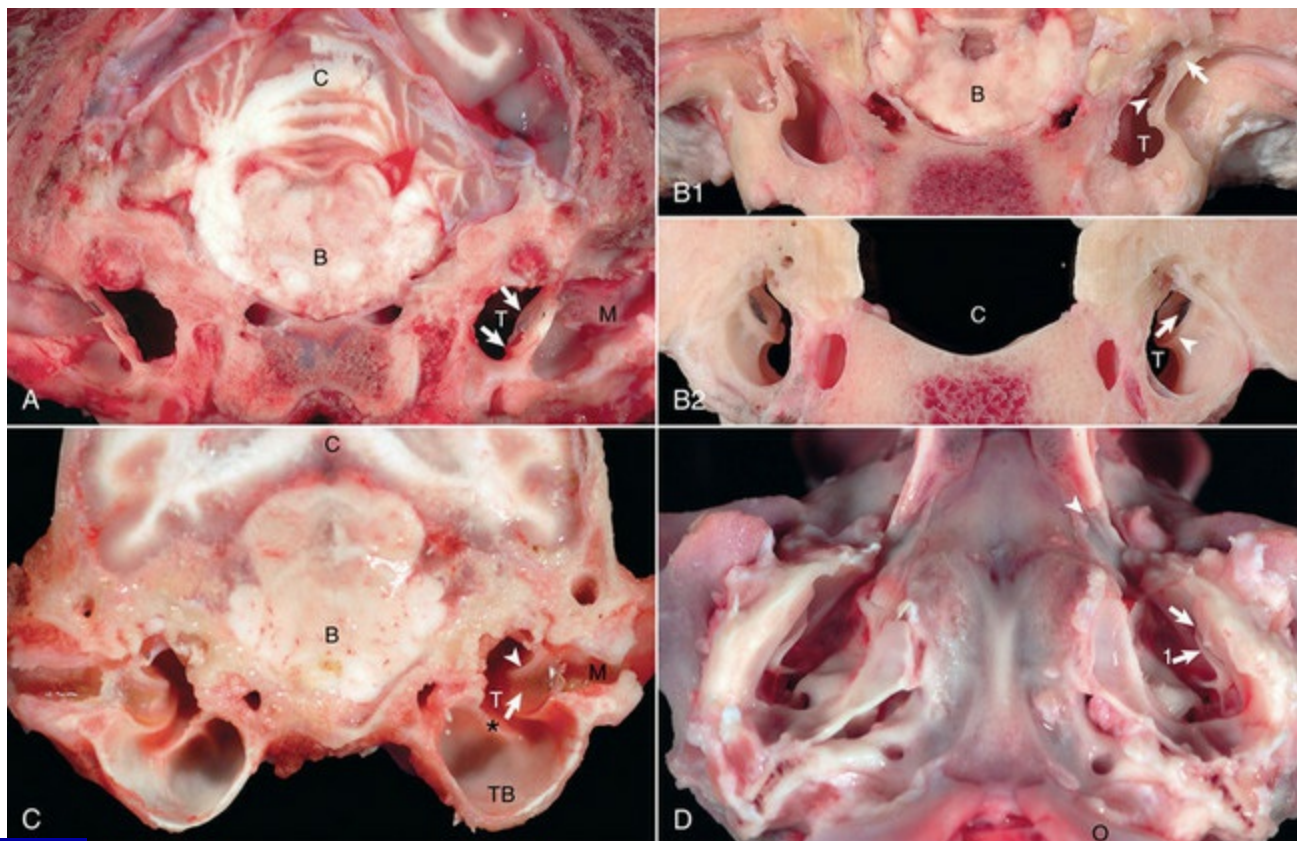



Fig. 20-7 Meato acústico externo, membrana timpânica, cavidade timpânica. Compare o lado contralateral sem legenda ao lado com legenda para maiores detalhes quanto à estrutura.

A, Corte transversal, superfície rostral, cão. A membrana timpânica *(setas)* se estende medialmente em direção à cavidade timpânica *(T)* a um ângulo aproximado de 45 graus de sentido dorsal à ventral, com relação ao eixo central da parte horizontal do meato acústico externo *(M)*. Partes da borda rostral do anel timpânico foram inadvertidamente removidas durante o preparo da amostra. Tronco cerebral *(B);* cerebelo *(C)*. **B,** Corte transversal, superfícies rostral (1) e caudal (2), cabra. A cavidade timpânica *(T)* foi aberta bilateralmente. Na visualização craniana *(1),* a membrana timpânica não foi visualizada porque foi escondida pelo anel timpânico *(setas)*, que envolve a membrana. O manúbrio do martelo *(pontas de setas)* encontra-se minimamente visível. No entanto, a partir da visualização caudal *(2),* a membrana timpânica *(setas)* torna-se claramente visível e está posicionada de tal forma que a superfície côncava ou externa está inclinada rostralmente. Tronco cerebral *(B);* calvária onde o tronco cerebral se posiciona *(C);* anel timpânico *(pontas de setas)*. **C,** Corte transversal, superfície caudal, cão. A superfície externa ou côncava da membrana timpânica *(seta)* forma um ângulo quase completamente rostral em vez de lateral. Observe que os septos das bulas *(asterisco)* são curtos e incompletos no cão quando comparados aos dos gatos (Fig. 20-10). Tronco cerebral *(B);* Cerebelo *(C);* Cavidade timpânica *(T);* Manúbrio do martelo *(ponta de seta)*; Meato acústico externo *(M),* Bulas timpânicas *(TB)*. **D,** Visualização ventral-dorsal, bulas abertas. Bilateralmente, a superfície côncava da membrana timpânica *(seta)* encontra-se inclinada rostralmente. Côndilos occipitais *(O)* aparecem na parte inferior da imagem. As tubas auditivas *(ponta de seta)* se estendem rostral e medialmente a partir da cavidade timpânica, oferecendo comunicação direta entre esta cavidade e a nasofaringe. Manúbrio do martelo *(seta 1)*.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

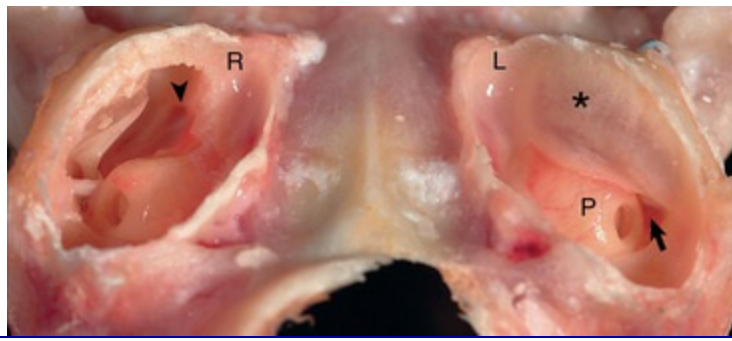



Fig. 20-8 Bulas timpânicas, gato.

Corte caudoventral, com ambas as bulas timpânicas abertas ventralmente. O septo da bula *(asterisco)* está intacto na bula esquerda *(L)* e aberto ventralmente na bula direita *(R)*. Do sentido rostral ao caudal, o septo da bula restringe dorsalmente a parte petrosa do osso temporal. Em sua extremidade caudal há uma abertura que permite a comunicação entre as duas cavidades *(seta)*. A abertura da tuba auditiva na cavidade timpânica pode ser observada na extremidade dorsal e rostral da cavidade epitimpânica direita *(ponta de seta)*. A grande protuberância rostral à janela redonda corresponde ao início da cóclea e é chamada de promontório *(P)*. Em ambos os espécimes, a membrana timpânica está inclinada rostralmente.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Cavidade Timpânica

A cavidade timpânica é um compartimento cheio de ar envolto por osso que é separado da orelha externa por uma fina membrana timpânica (tímpano) e faz comunicação direta com a faringe através da tuba auditiva (também conhecida como tuba de Eustáquio ou tuba faringotimpânica). Tanto a cavidade timpânica quanto a tuba auditiva são derivadas da endoderme da primeira bolsa faríngea. O recesso epitimpânico é a extremidade dorsal da cavidade timpânica, localizada na cabeça no martelo e no ramo curto da bigorna. Os ligamentos estabilizam e fixam a articulação incudomalear e o ramo curto da bigorna neste recesso (Fig. 20-9).

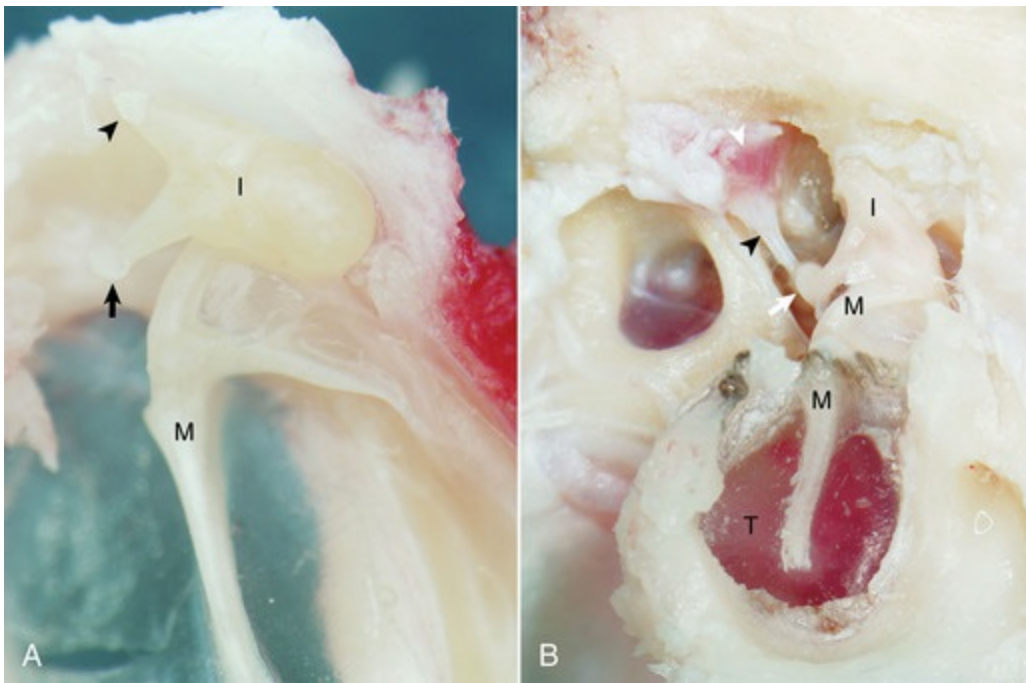



Fig. 20-9 Martelo, bigorna, articulação incudomalear, recesso epitimpânico.

A, Gato. Visualização medial. Sobre o recesso epitimpânico encontramos a cabeça arredondada do martelo *(M)* e a bigorna *(I)*; juntos, eles se articulam para formar a articulação incudomalear. A crura menor da bigorna *(ponta de seta)* e a cabeça do martelo são ancoradas no recesso epitimpânico por ligamentos (Fig. 20-1). No final da crura mais longa da bigorna, encontramos o processo lenticular *(seta)*. **B,** Girafa. Visualização lateral, orelha direita. A membrana timpânica está intacta *(T)*. A pequena crura da bigorna *(I)*, juntamente com a cabeça do martelo *(M)*, está firmemente ancorada no recesso epitimpânico através de anexos ligamentosos. O processo lenticular da crura longa se articula com a cabeça do estribo localizada na janela oval para formar a articulação incudoestapediana *(seta branca)*. O nervo facial foi removido para expor o músculo estapédio *(ponta de seta branca)*, que está firmemente fixado ao estribo através de seu tendão *(ponta de seta preta)*.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, The Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Em muitas espécies, há uma parte ventral e bulbosa na cavidade timpânica, chamada *bula timpânica* (Fig. 20-3, *B* e *C)*. Na bula dos cães e gatos, há um septo ósseo chamado de *septo da bula*. Nos gatos, este septo confina a parte petrosa do osso temporal e divide a cavidade timpânica em dois compartimentos: a cavidade epitimpânica dorsolateral e a cavidade timpânica ventromedial (Fig. 20-8). Esta separação é incompleta, o que possibilita comunicação entre os dois compartimentos através de uma abertura estreita, entre o septo da bula e a parte petrosa do osso temporal, e uma abertura maior, na borda caudal. Nos cães, esse septo é uma borda óssea incompleta e bem menor que somente entra em contato com a parte petrosa do osso temporal rostralmente e muitas vezes possui espículas ósseas alongadas e minúsculas com extremidades bulbosas (Fig. 20-7, *B)*. As superfícies mucosas da bula timpânica dos cães e gatos são revestidas por um epitélio que varia de acordo com a localização. Dorsalmente, perto da abertura da tuba auditiva, a mucosa é composta principalmente por células colunares ciliadas misturadas com células caliciformes e

células basais, semelhantes às células da mucosa nasofaríngea (Figs. 20-10 e 20-20). Ventralmente, a quantidade de células ciliadas e células caliciformes diminui e a quantidade de células cuboides menos diferenciadas aumenta. As superfícies da parte petrosa do osso temporal, ossículos auditivos e membrana timpânica são revestidas por epitélio cuboide a escamoso não queratinizado. Nos ruminantes, camelídeos e porcos, a parte ventral da cavidade ou bula timpânica é composta por compartimentos ósseos mais numerosos, revestidos por epitélio escamoso não queratinizado (Fig. 20-11). Em bovinos e suínos, esses compartimentos são preenchidos por ar e fazem comunicação direta com a cavidade timpânica. Em camelídeos e pequenos ruminantes, a cavidade timpânica parece não se comunicar diretamente com as bulas. Os equinos não possuem bulas timpânicas facilmente identificáveis.

Fig. 20-10 Mucosa da cavidade timpânica, gato.

A mucosa da cavidade timpânica não é uniforme. Nos cães e gatos, o epitélio da mucosa nas partes mais dorsais das bulas imita morfologicamente as mucosas da nasofaringe. Incluem-se as células epiteliais colunares ciliadas *(seta)* e células caliciformes *(G)* misturadas a algumas células epiteliais colunares não ciliadas. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

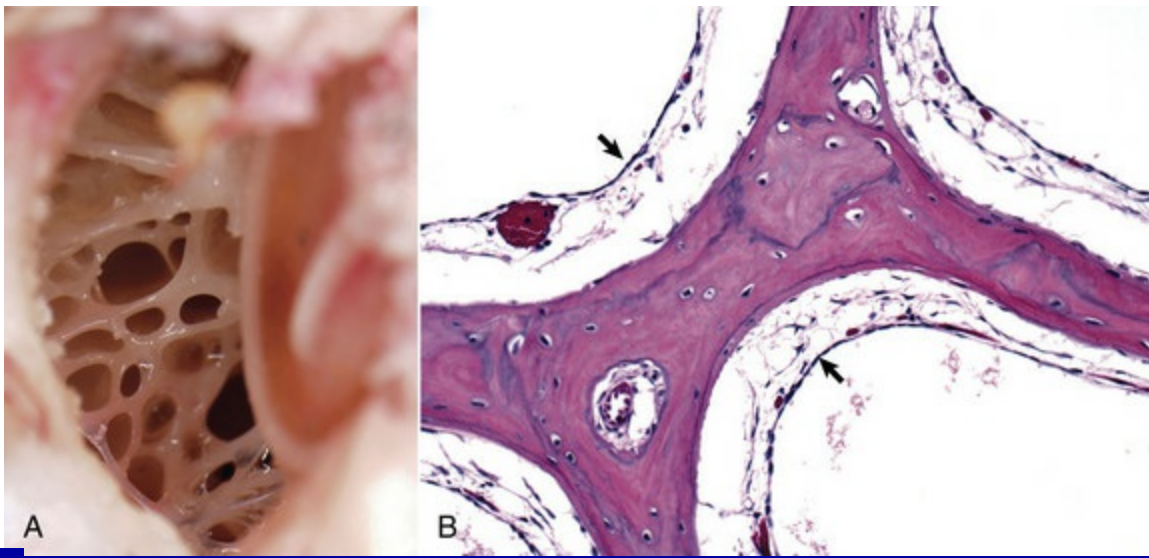



Fig. 20-11 Cavidade e bulas timpânicas.

A, Visualização dorsal da orelha média, boi. Os ruminantes e porcos apresentam cavidades timpânicas pequenas, mas bulas timpânicas bem maiores. As bulas são formadas por canais múltiplos, ramificantes e cheios de ar, com vários septos ósseos conforme mostramos aqui. **B,** Corte histológico da bula timpânica, porco. Os septos ósseos são revestidos por células epiteliais escamosas não queratinizantes a cuboides *(setas)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Ossículos Auditivos

Uma cadeia de três ossos ou ossículos auditivos forma o sistema de transdução mecânico da audição: martelo, bigorna e estribo (Figs. 20-12 e 20-13). O martelo e a bigorna, bem como o tensor do tímpano, são derivados do mesênquima do primeiro arco branquial ou faríngeo. O estribo e o músculo estapédio originam-se a partir do mesênquima do segundo arco branquial ou faríngeo.

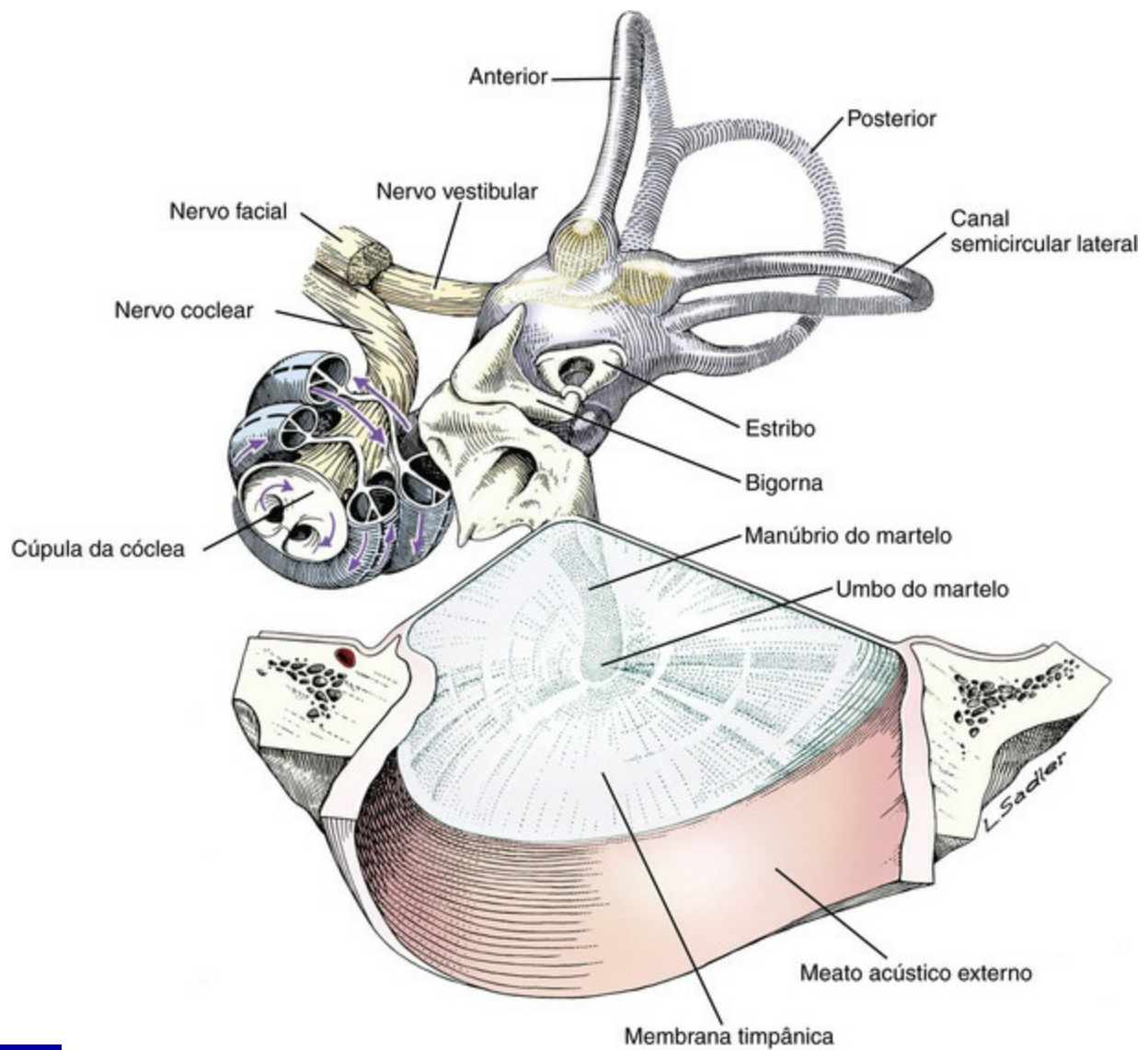



Fig. 20-12 Diagrama esquemático da orelha média e interna, cão.

Membrana timpânica, ossículos auditivos e labirinto membranoso. O labirinto ósseo foi removido para mostrar a orientação da cóclea e canais semicirculares com relação aos ossículos auditivos e membrana timpânica. O nervo facial e o nervo vestibulococlear entram na orelha juntos através do meato acústico interno.

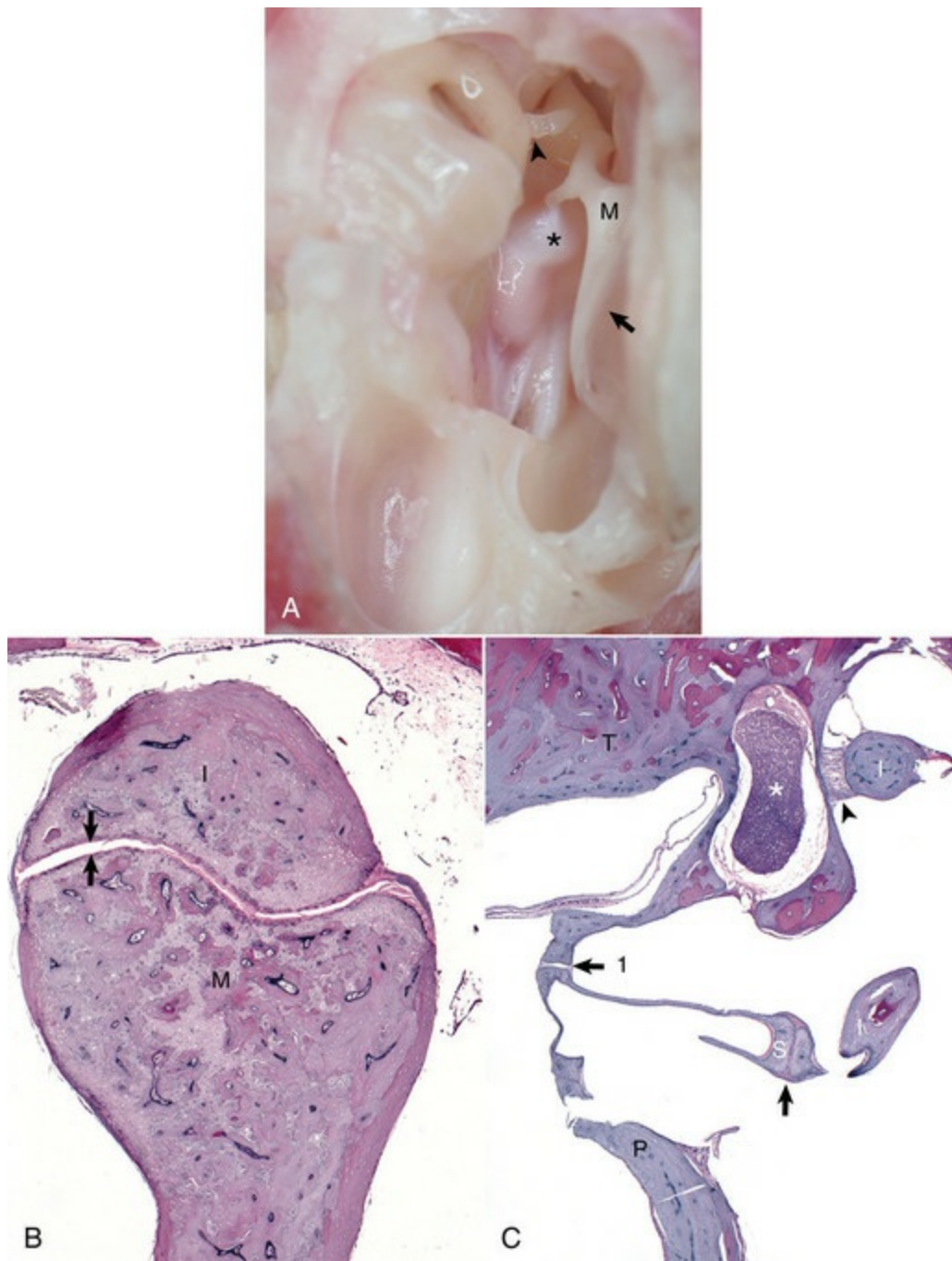



Fig. 20-13 Ossículos auditivos e articulações ossiculares, gato.

A, Cavidade timpânica, membrana timpânica, ossículos auditivos, parte petrosa do osso temporal, músculos auditivos, visualização ventral. O manúbrio do martelo fica embutido na membrana timpânica. A cabeça do martelo e a bigorna são ancoradas no recesso epitimpânico e formam a articulação incudomalear. A crura longa da bigorna está sendo mostrada articulando-se com o estribo para formar a articulação incudoestapediana *(ponta de seta)*. Anexado ao processo muscular do martelo *(M)* encontramos o músculo tensor do tímpano *(asterisco)*. Membrana timpânica *(seta)*. **B,** Corte histológico da articulação incudomalear *(entre as setas),* normal. A articulação do martelo *(M)* e bigorna *(I)* é mostrada no recesso epitimpânico. Semelhantes à parte petrosa do osso temporal, esses ossos ossiculares não possuem medula. **C,** Corte histológico da articulação incudoestapediana. Posicionado na janela oval, encontramos o estribo *(S),* mantido no lugar por uma sindesmose *(seta 1)*. A borda mais ventral do estribo fraturou-se artificialmente. Em articulação com a cabeça do estribo, temos o processo lenticular da crura longa da bigorna *(I)* para formar a articulação incudoestapediana *(seta)*. O processo lenticular da bigorna fica à direita da articulação incudoestapediana. Uma porção da crura curta está posicionada no recesso epitimpânico e ancorada por ligamentos *(ponta de seta)*. O

nervo facial está presente percorrendo o sulco facial *(asterisco)*. Observe a ausência de envolvimento ósseo completo permitindo a comunicação com a cavidade timpânica. Promontório *(P)*, parte petrosa do osso temporal *(T)*. Coloração H&E.

*(**A** e **B** cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)*

Martelo

O martelo é o maior ossículo. O manúbrio do martelo fica embutido na membrana timpânica (Fig. 20-5). A convexidade mais ventromedial do martelo é o "umbo" (Figs. 20-6, *F* e 20-12). O processo muscular do manúbrio, perto do colo do martelo, é o local de fixação de uma parte tendinosa e fina do músculo tensor do tímpano. Vários ligamentos estabilizam o martelo na cavidade epitimpânica, ancorando o longo e fino processo rostral, o colo e a cabeça do martelo. A cabeça do martelo articula-se com a superfície articular do corpo da bigorna e forma a articulação incudomalear (Figs. 20-9, 20-12 e 20-13). Nos cavalos e nas vacas, assim como em cães e gatos velhos, a cápsula dessa articulação é um ligamento estreito, mas espesso, que torna a desarticulação difícil e dá a aparência externa de uma articulação falsamente fusionada. Em cães e gatos mais jovens, o ligamento incudomalear não é nem de perto tão tenaz, e a desarticulação é muito menos difícil.

Bigorna

A bigorna é um osso de forma bicúspide situado em posição caudal e dorsal ao martelo. Possui dois ramos, um denominado ramo curto, que está ancorado no recesso epitimpânico, juntamente com o corpo da bigorna, através de uma faixa de tecido conjuntivo estreito, e o outro denominado ramo longo, que transmite as vibrações para o estribo. O processo lenticular localiza-se no final do ramo longo (Fig. 20-13), e em animais mais novos o processo lenticular é um osso separado. Em animais mais velhos, ele funde-se à extremidade distal do ramo longo da bigorna e articula-se com a cabeça do estribo. Independentemente da idade, o ligamento capsular da articulação incudoestapediana é mais translúcido do que a cápsula da articulação incudomalear, além de haver inerentemente maior lassidão articular.

Estribo

O estribo, que recebeu esse nome devido à estreita semelhança com estribos de uma sela, geralmente é considerado o menor osso do corpo.* Entretanto, seu tamanho e forma podem variar, dependendo da espécie (Fig. 20-14).

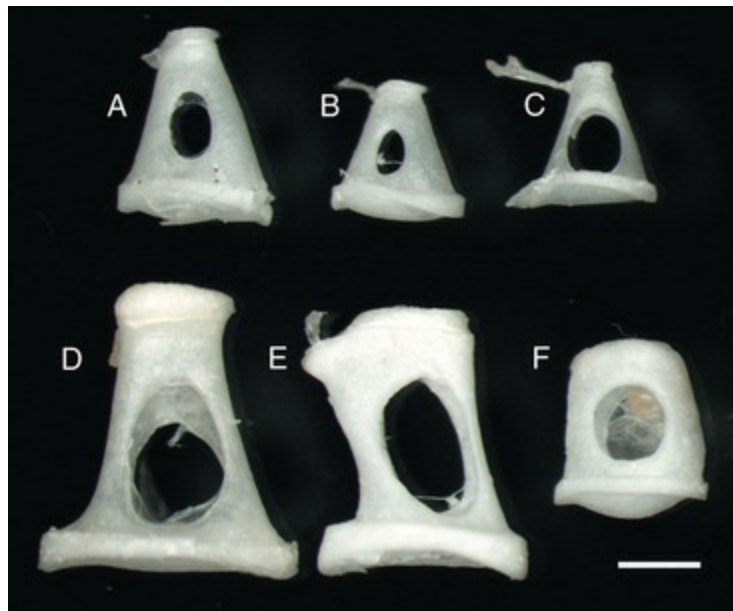



Fig. 20-14 Estribo, variações das espécies.

O estribo geralmente apresenta tamanho e forma variáveis, dependendo da espécie. Os dois primeiros estribos, começando da fileira superior à esquerda, de cães de tamanhos distintos. O estribo maior é de uma raça mista com 20 kg **(A).** O estribo menor é de um cão maltês **(B).** O terceiro estribo da fileira superior é de um gato **(C).** A fileira inferior mostra o estribo de um cavalo **(D),** vaca **(E)** e porco em idade de abate **(F).** Em todos os casos, a placa inferior do estribo é convexa. Além disso, em cada caso, a fixação tendínea do músculo estapédio é afixada à parte da crura curta ou membro do estribo. Escala = 1 mm.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Sua base ou plataforma está firme e convexamente fixada na janela oval ou vestibular da parte petrosa do osso temporal e ancorada pelo ligamento anular do estribo. Esta disposição forma a sindesmose entre a base do estribo e a cartilagem da janela oval (Fig. 20-15). O músculo estapédio, tido como o menor músculo do corpo, encontra-se fixado à apófise muscular da crura caudal mais curta, próximo à cabeça do estribo. As vibrações da membrana timpânica são linearmente transduzidas a vibrações do estribo, que levam as ondas fluídicas da perilinfa da orelha interna.

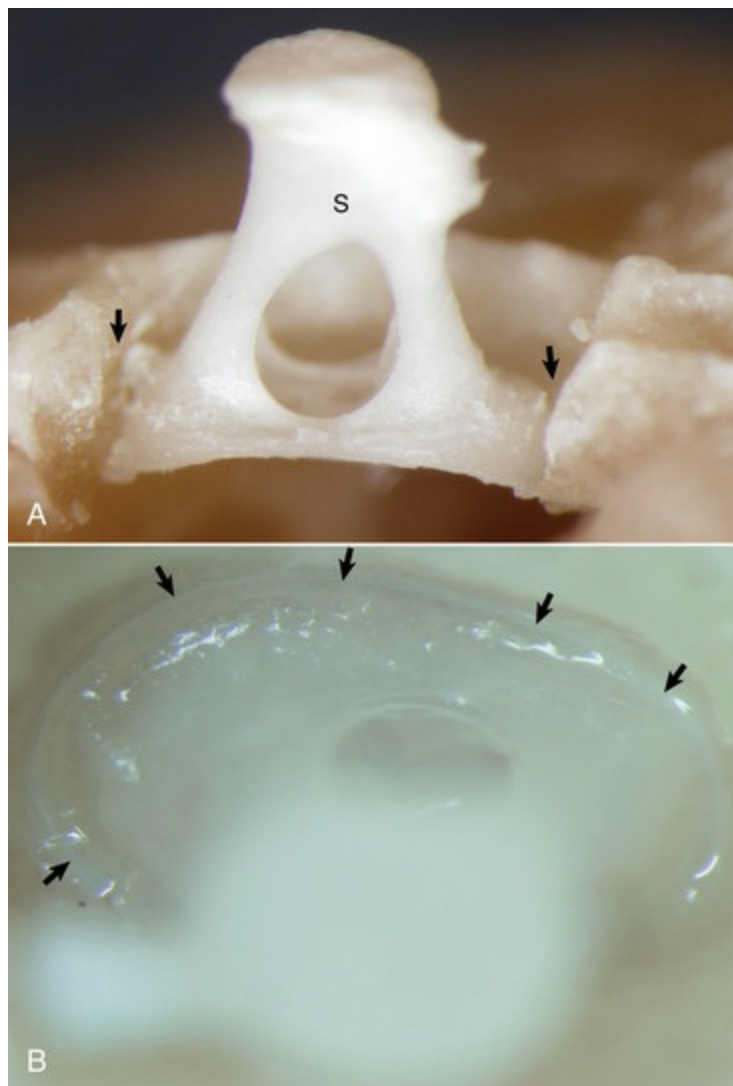



Fig. 20-15 Estribo *in situ*, cavalo.

A, Janela oval parcialmente aberta. O estribo *(S)* está localizado na janela oval e conectado à parte petrosa do osso temporal por um ligamento anular *(setas)*. **B,** Visualização ventrolateral do estribo, *in situ*. Um borda fina de cartilagem anular está visível, denotando a sindesmose formada entre o estribo e a cartilagem da janela oval da parte petrosa do osso temporal *(setas)*.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Músculos e nervos da orelha média

A orelha média tem dois músculos associados aos ossículos auditivos, que ajudam a modular a transdução auditiva, e um terceiro músculo, que controla a patência da tuba auditiva. O músculo tensor do tímpano origina-se rostral e medialmente a partir do recesso ósseo da parte petrosa do osso temporal e faz sua inserção tendinosa no processo muscular do colo do martelo (Fig. 20-16; Fig. 20-13, *A)*. Ele recebe as inervações através de um ramo motor do nervo trigêmeo. A contração do músculo tensor do tímpano puxa a membrana timpânica rostral e medialmente, exercendo maior tensão sobre a cadeia do ossículo auditivo, que resulta em uma maior frequência de ressonância do sistema de condução auditiva do som.

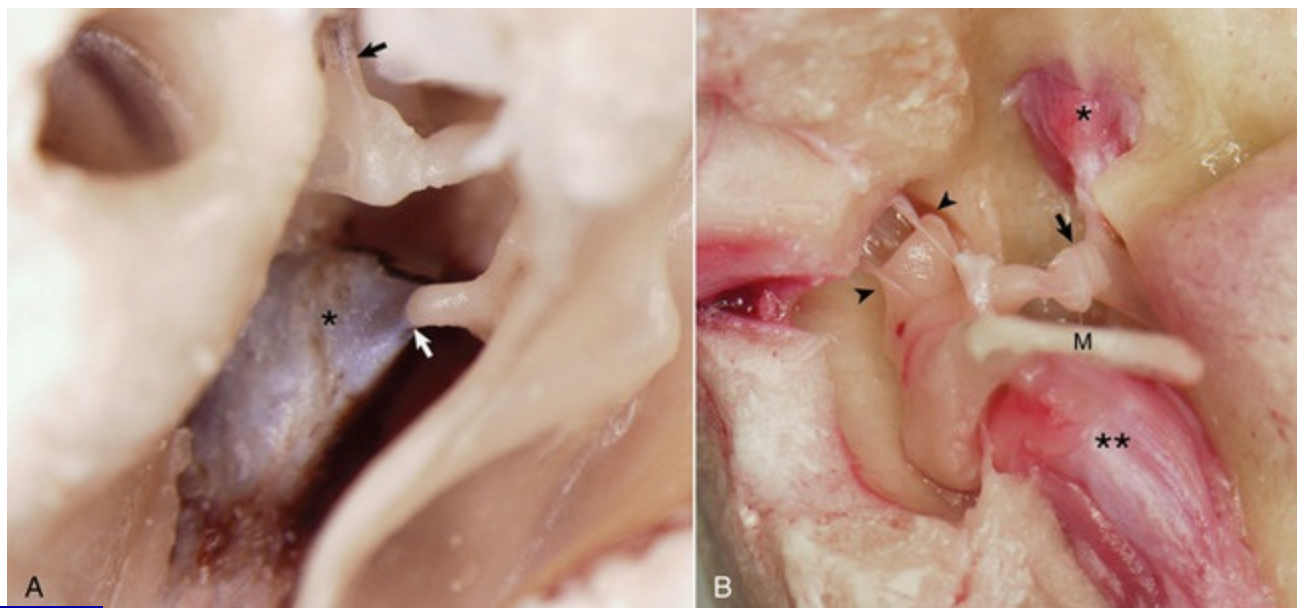



Fig. 20-16 Músculos ossiculares auditivos.

A, Orelha média, visualização caudal, boi. O meato acústico externo está à direita nesta imagem com a borda caudal da membrana timpânica removida. O músculo tensor do tímpano *(asterisco)* está fixado através do seu tendão ao processo muscular do martelo *(seta)*. O tendão do músculo estapédio *(ponta de seta)* está fixado ao estribo perto da cabeça do estribo. **B,** Orelha média, visualização ventral, cavalo. O meato acústico externo ósseo, a membrana timpânica e o tecido conjuntivo associado foram removidos. A bigorna e o martelo articulados formam a articulação incudomalear e estão ancorados no recesso epitimpânico *(pontas de seta)*. A articulação incudoestapediana está aberta *(seta)*. O nervo facial e alguns dos ossos circundantes foram removidos para expor o músculo estapédio *(asterisco)* fixado ao estribo posicionado na janela oval. O processo muscular do martelo é obscurecido pela posição do manúbrio *(M)* do martelo, que se fixa ao músculos tensor do tímpano *(dois asteriscos)*.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

O músculo estapédio origina-se na fossa muscular do estapédio, localizada dorsomedialmente e obscurecida pelo nervo facial à medida que passa pelo sulco facial do osso temporal (Fig. 20-17). O ramo estapédio do nervo facial inerva este músculo conforme converge em um tendão fino, que se insere no processo muscular do ramo curto da bigorna, próximo à cabeça do estribo. Nos gatos, a variância de deslocamento do estribo em sua janela vestibular é de aproximadamente 0,2 μm, enquanto a contração máxima do músculo estapédio leva ao deslocamento dorsal e caudal do osso estapédio entre 40 e 60 μm. Esse deslocamento, que é perpendicular ao movimento normal do estribo, atenua ao máximo a transmissão sonora de até 30 decibéis. A contração do músculo estapédio é parte integral do que chamamos de *reflexo acústico*, definido como a contração consensual e reflexiva do músculo em resposta ao estímulo que leva a uma transmissão acústica atenuada.

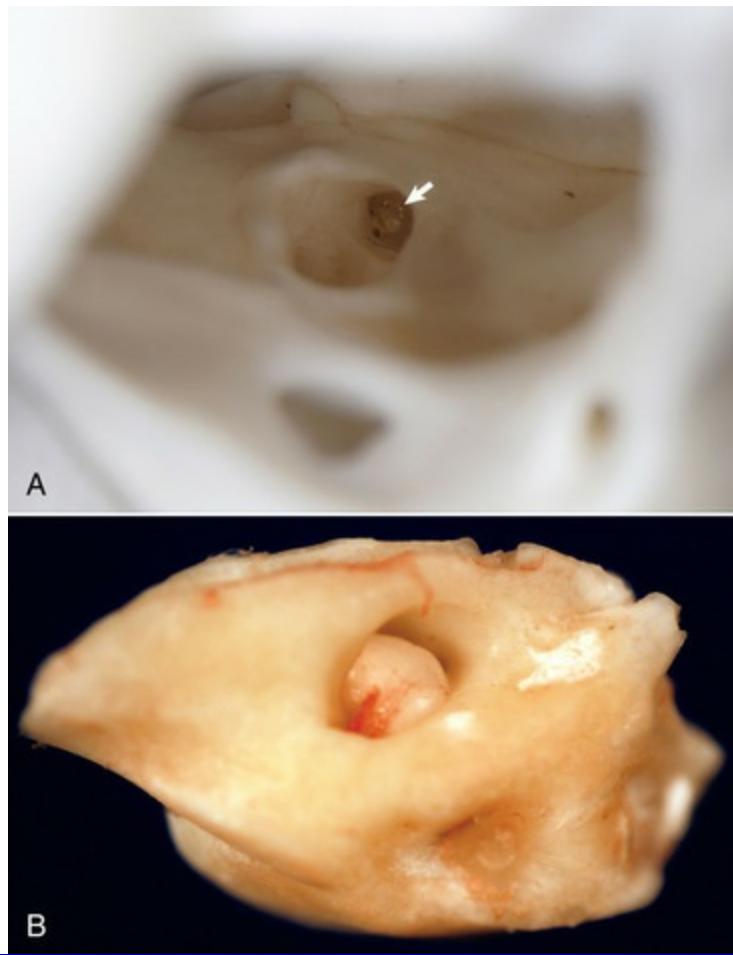



Fig. 20-17 Meato acústico interno, gato.

A, Meato acústico interno direito. Visualizado através da abertura do meato acústico externo esquerdo, o meato acústico interno direito *(seta)* representa a abertura óssea da parte petrosa do osso temporal, através da qual os nervos vestibulococlear e facial saem da cavidade craniana. **B,** Parte petrosa do osso temporal, gato. A cor amarela é típica deste osso em todas as espécies. A grande abertura central é o meato acústico interno dentro do qual encontramos os nervos vestibular e coclear.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

O músculo tensor do véu palatino origina-se a partir de um sulco na parte petrosa do osso temporal, medial e ventralmente ao músculo tensor do tímpano. Juntamente com seu nervo, o nervo tensor do véu palatino, um ramo do nervo trigêmeo, este músculo fino e longo se estende rostralmente a partir da cavidade timpânica, paralelo à tuba auditiva. Em conjunto com o músculo levantador do véu palatino, que é inervado pelo nervo facial, a contração coordenada desses músculos abre o orifício faríngeo da tuba auditiva.

Dois nervos cranianos são responsáveis por fornecer os ramos motores a estes músculos da orelha média. Ramos do nervo trigêmeo recebem nomes de acordo com os respectivos músculos que inervam os músculos tensor do tímpano e tensor do véu palatino na cavidade timpânica. Inicialmente, o nervo facial deixa a cavidade craniana através do meato acústico interno (Fig. 20-17), juntamente com o nervo craniano vestibulococlear e, então, cursa pelo sulco facial da parte petrosa do osso

temporal, bem próximo à janela oval (Fig. 20-18). Vários milímetros medial e lateralmente ao tendão do músculo estapédio, a cobertura óssea do sulco facial está incompleta, o que permite uma comunicação direta entre o tecido conjuntivo epineural do nervo facial e a cavidade timpânica (Fig. 20-18). Esta proximidade e exposição do nervo facial com a cavidade timpânica explica por que doença da orelha média pode se manifestar como disfunção do nervo facial. O nervo facial emerge da orelha média através de um forame estilomastóideo, situado em posição caudal ao meato acústico externo.

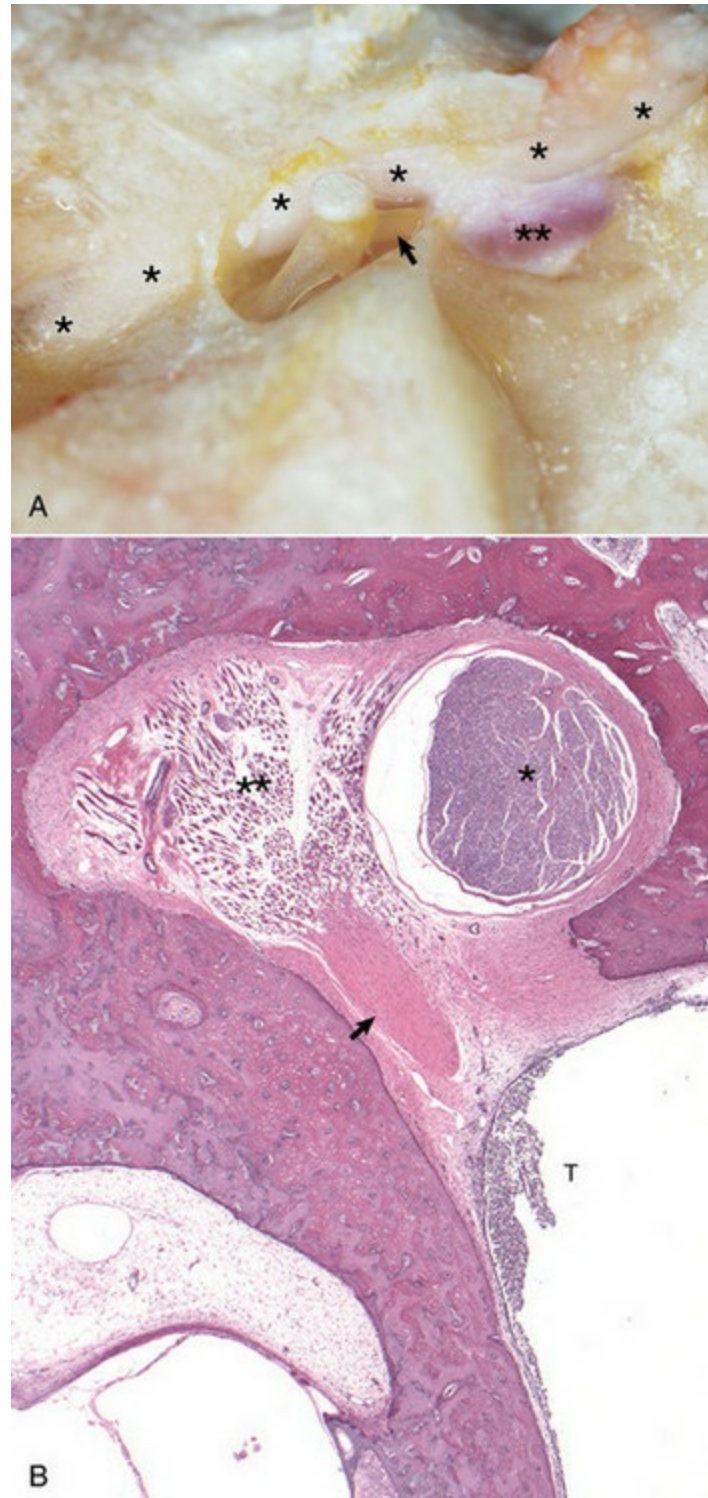



Fig. 20-18 Músculo estapédio e sua proximidade com o nervo facial.

A, Cavalo. O nervo facial *(asterisco)* atravessa o sulco facial bem próximo ao estribo e obscurece, parcialmente, o músculo estapédio *(dois asteriscos)*. O tendão do músculo estapédio *(seta)* aparece fixado ao braço curto do estribo, perto da cabeça do estribo. **B,** Cão. Histologia do nervo facial e do músculo estapédio. O nervo facial *(asterisco)* está presente dentro do sulco facial e obscurece, parcialmente, o músculo estapédio *(dois asteriscos)* ancorado em sua fossa muscular do estapédio. O tendão do músculo estapédio *(seta)* é visto em corte transversal e oblíquo, mas o estribo não está neste plano de corte. Dentro da cavidade timpânica *(T)* encontramos quantidades moderadas de neutrófilos, indicativas de otite média supurativa. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Tuba auditiva (tuba de eustáquio ou tuba faringotimpânica)

Na maioria das espécies de mamíferos, a orelha média se comunica com a faringe através da tuba auditiva, que se origina da primeira bolsa faríngea (Fig. 20-19). Na orelha média, a tuba auditiva se abre na parte mais rostral e dorsal da cavidade timpânica, chamada *cavidade epitimpânica.* Na faringe, a tuba auditiva origina-se a partir de uma abertura estreita, semelhante a uma fenda, na cavidade nasofaríngea, sendo revestida por epitélio contíguo à nasofaringe, chamado epitélio pseudoestratificado colunar ciliado, misturado às células caliciformes (Fig. 20-20). Em muitas espécies, flanqueando a tuba auditiva estão aglomerados de linfócitos denominados tonsila tubária.

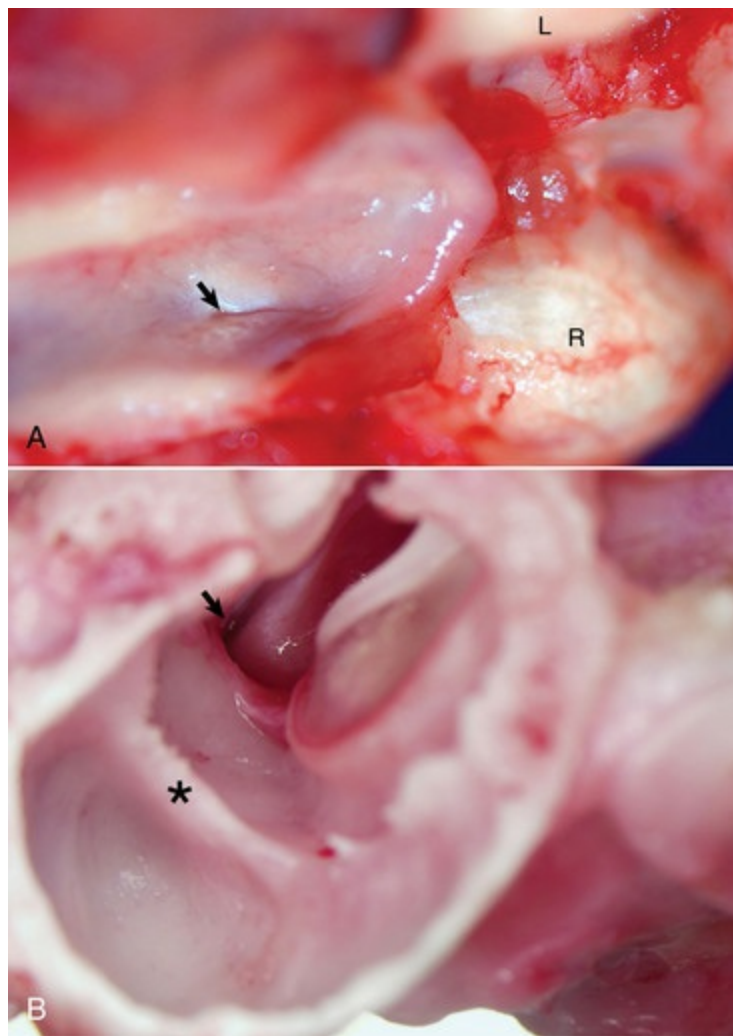



Fig. 20-19 Tuba auditiva.

A, Nasofaringe, gato. Uma abertura semelhante a uma fenda fina, normalmente mantida na posição fechada, representa a abertura da tuba auditiva direita na nasofaringe *(seta)*. *L,* Côndilo occipital esquerdo; *R,* côndilo occipital direito. **B,** Orelha média, bula timpânica, orelha direita, caudal, visualização oblíqua, cão. A tuba auditiva *(seta)* está localizada em posição dorsal, media e rostral ao anel timpânico da membrana timpânica, à esquerda da membrana timpânica e manúbrio do martelo. O septo da bula *(asterisco)* é curto e incompleto quando comparado ao do gato.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

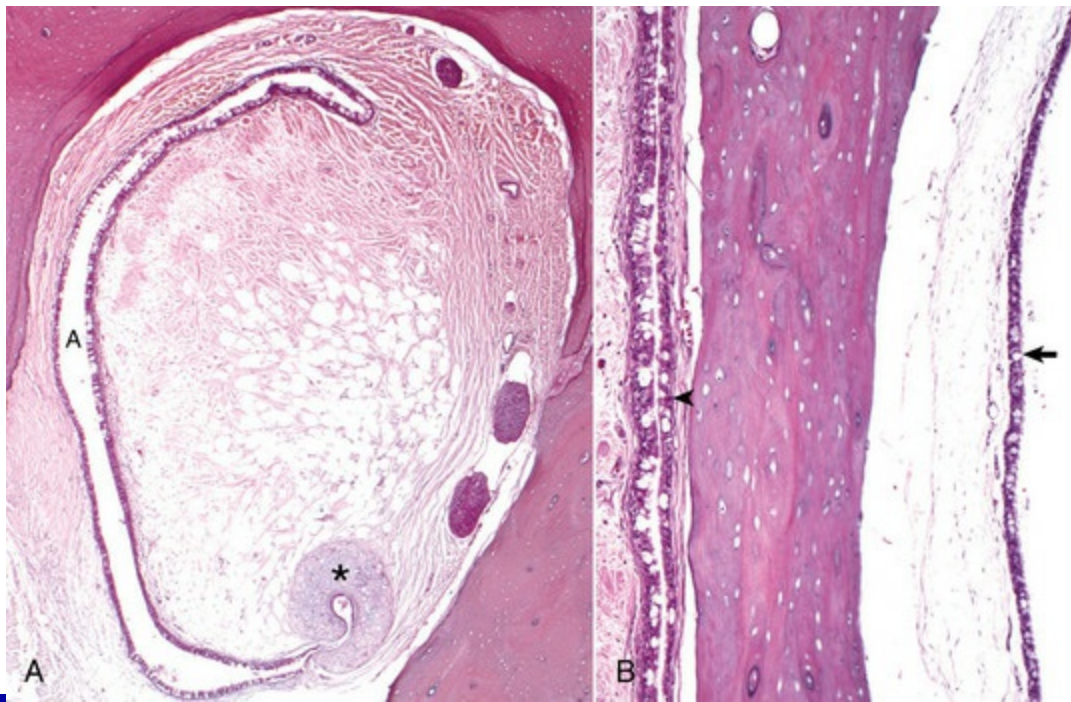



Fig. 20-20 Histologia da mucosa da tuba auditiva, gato.

A, Abertura rostral da tuba auditiva. A tuba auditiva *(A)* em corte transversal normalmente tem forma da letra C. A cartilagem em forma de vírgula *(asterisco)* oferece sustentação estrutural para porções da tuba auditiva. O revestimento da mucosa é composto por epitélio colunar pseudoestratificado e ciliado misturado a células caliciformes e células epiteliais não ciliadas. Coloração H&E. **B,** Corte transversal através da bula timpânica e tuba auditiva. As mucosas da bula timpânica *(seta)* e o revestimento da tuba auditiva *(ponta de seta)* são compostos de células epiteliais colunares pseudoestratificadas e ciliares misturadas com células caliciformes e células basais. Essa mucosa é praticamente idêntica à mucosa nasofaríngea. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Os organismos infecciosos conseguem migrar através da tuba auditiva, entre a nasofaringe e a orelha média, e, assim, atuar como um portal de entrada para cada área. Além disso, a tuba auditiva é uma rota importante para liberação de organismos infecciosos da orelha média para o sistema alimentar, através da nasofaringe.

De caráter exclusivo dos cavalos e outros equídeos, as bolsas guturais (Caps. 9 e 17) são divertículos ampliados das tubas auditivas que se estendem rostral, medial e ventralmente quando comparados às tubas auditivas de outros mamíferos. Embora a função precisa das bolsas guturais permaneça controversa, a proximidade com as artérias carótidas internas e a capacidade de inflar durante exercícios vigorosos tornam a ideia de um aparelho de refrigeração cerebral extracalvária uma hipótese provocativa.

Orelha interna

A orelha interna está confinada a um único osso, a parte petrosa do osso temporal.

Na maioria dos mamíferos, é um osso em formato de cunha triangular que forma a margem dorsomedial da cavidade timpânica. Muitas vezes chamado de osso mais duro do corpo, ele é um pouco mais amarelo do que o osso que o envolve e não possui a disposição óssea esponjosa ou cavidades medulares encontradas em outras partes do osso temporal. A orelha interna é derivada de uma área focal do ectoderma, chamada *placódio ótico.*

Isto eventualmente forma uma vesícula ótica e, através da interação com os tecidos embrionários circundantes, diferencia-se em tecido altamente especializado. A orelha interna é constituída, essencialmente, por vários compartimentos membranosos, conhecidos coletivamente como *labirinto membranoso,* derivado do ectoderma, que contém *endolinfa.* Os compartimentos do labirinto membranoso incluem a cóclea, o sáculo, o utrículo e os canais semicirculares das ampolas associadas (Fig. 20-21). Há um escudo ósseo protetor em torno do labirinto membranoso, derivado do mesoderma, conhecido como *labirinto ósseo* (*i. e.,* a parte petrosa do osso temporal). O labirinto membranoso é, de forma clássica, um tubo espiralado ou cóclea situado rostralmente com um compartimento ou vestíbulo intermediário e um canal semicircular caudal. No entanto, a forma da parte petrosa do osso temporal é bem diferente. O início da cóclea é indicado pela protuberância proeminente na parte petrosa do osso temporal, conhecida como *promontório.* Caudalmente, partes desse osso dão a aparência do labirinto membranoso tubular, que provavelmente representa os canais semicirculares. Dentro do labirinto membranoso, encontramos as células ciliadas mecanossensoriais biológicas (posteriormente), responsáveis pela audição (compartimento auditivo) e pela determinação da posição da cabeça, aceleração e equilíbrio (compartimento vestibular).

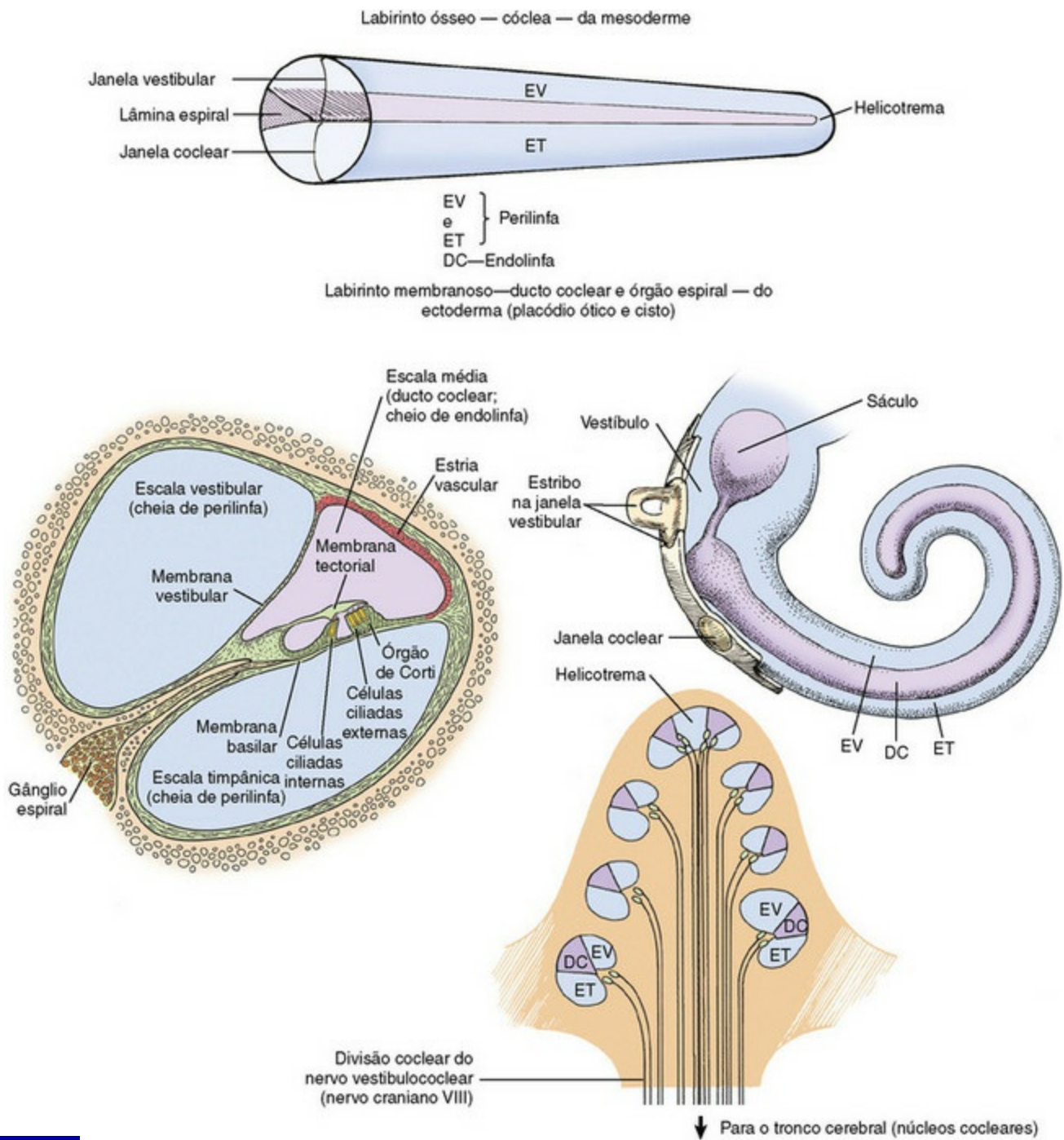



Fig. 20-21 Diagrama esquemático da estrutura da cóclea, ducto coclear e órgão espiral.

(Modificado de Lahunta A, Glass E: Veterinary neuroanatomy and clinical neurology, 3ª ed, St Louis, 2009, W.B. Saunders.)

Cóclea

A cóclea é a parte mais complexa do labirinto membranoso e é formada por duas estruturas tubulares fechadas e extremamente espiraladas (Fig. 20-21). O núcleo central do labirinto ósseo em torno do qual a cóclea se enrola, completando três voltas, é o modíolo. As ondas sonoras fazem a membrana timpânica vibrar e são convertidas por movimentos coordenados do martelo, bigorna e estribo em ondas de fluido na perilinfa, através de vibrações da janela oval ou vestibular. As ondas de

fluido se deslocam pela escala vestibular em direção à cúpula, chegando ao helicotrema e, em seguida, retornando dentro da escala timpânica até a janela redonda (ou coclear). Posicionado entre a escala vestibular e a escala timpânica, encontramos o segundo compartimento fechado, conhecido como *ducto coclear* ou *escala média*. O ducto coclear é separado da escala vestibular pela membrana vestibular (também conhecida como membrana de Reissner), que transmite as ondas de fluido da perilinfa na escala vestibular para ondas de fluido da endolinfa no ducto coclear. Dentro do ducto coclear, há uma faixa semelhante a uma fita de matriz extracelular, chamada *membrana tectorial*. Ela é composta por vários tipos de colágeno geneticamente distintos (colágenos tipos II, IX e XI) e três glicoproteínas não colagenosas (α-tectorina, β-tectorina, e otogelina). A membrana tectorial repousa sobre as pontas de células ciliadas, onde são fixadas, e formam a parte mecanossensorial do órgão espiral (de Corti) que, por sua vez, situa-se sobre a membrana basilar (Fig. 20-22). Há uma série de três fileiras de células ciliadas externas e uma única fileira de células ciliadas internas (Fig. 20-21). As ondas de fluido do ducto coclear resultam no movimento da membrana tectorial, que distorce as células ciliadas internas e externas (células semelhantes às neurais), resultando na despolarização e transmissão aferente de potenciais de ação através do ramo coclear do nervo craniano vestibulococlear até o núcleo vestibular.

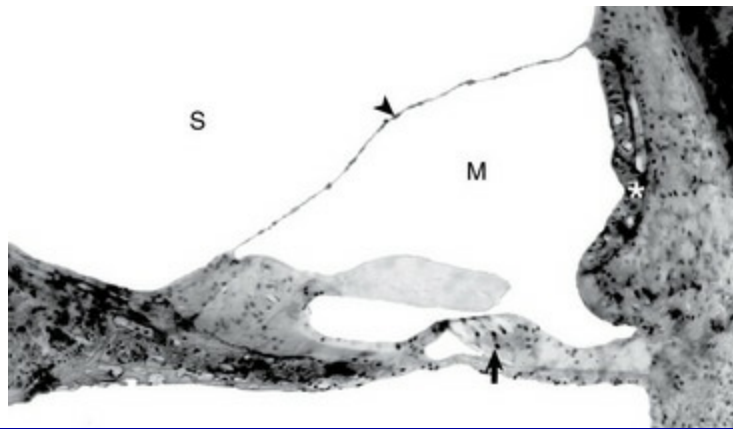



Fig. 20-22 Ducto coclear, gato.

A membrana tectorial está posicionada sobre as células ciliadas internas e externas do órgão de Corti *(seta)*. A membrana vestibular intacta *(ponta de seta)* fica distorcida quando os movimentos dos ossículos auditivos criam ondas de fluidos na perilinfa da escala vestibular *(S)*. A estria vascular *(asterisco)* é a fonte de produção e manutenção de endolinfa. Ver a Figura 20-21 para obter um diagrama da estrutura. *M,* Escala média. Corte de tecido espesso, coloração azul de toluidina.

(Cortesia de Dr. D.A. Ryugo; de Ryugo DA, Cahill HB, Rose LS, et al: Hear Res 181:73-84, 2003.)

Sistema Vestibular

O sistema vestibular é composto por vários compartimentos cheios de endolinfa

localizados no terço caudal da parte petrosa do osso temporal. Ele representa o principal sistema sensorial que (1) mantém o equilíbrio em conjunto com os sistemas visual e proprioceptor geral, (2) coordena a postura corporal e (3) ajuda a manter a posição ocular com relação à posição ou movimento da cabeça. No sistema vestibular, encontramos os canais semicirculares, utrículo, sáculo, gânglios vestibulares, parte vestibular do nervo craniano VIII (nervo vestibulococlear), núcleo vestibular e lóbulos vestibulares do cerebelo.

Existem três canais semicirculares orientados perpendicularmente entre si que ocupam três planos. Cada um dos canais possui uma dilatação terminal, ou ampola, que contém um órgão sensorial superficial especializado, chamado *crista.* No total, a parte sensorial é denominada de *crista ampular.* Cada crista é revestida por células ciliadas sensoriais especializadas que enviam sinais neurais tônicos e contínuos para o núcleo vestibular. A deflexão dessas células ciliadas sensoriais durante a aceleração, desaceleração ou rotação resulta na variação dos sinais tônicos enviados para o núcleo vestibular. Contudo, as células ciliadas não são ativadas quando a velocidade é constante.

Máculas são receptores localizados dentro do utrículo membranoso e sáculo do vestíbulo. A mácula sacular está orientada no plano vertical, enquanto a mácula do utrículo está orientada no plano horizontal. As células ciliadas neuroepiteliais que revestem a superfície da mácula se projetam na membrana otolítica. O movimento da membrana otolítica provoca a deflexão das células ciliadas e desencadeia o potencial de ação. Conforme no caso da crista ampular, os receptores da mácula fornecem estímulos nervosos tônicos contínuos, com o efeito líquido de manter o posicionamento da cabeça estático com relação à gravidade.

Durante a estimulação das terminações nervosas sensoriais, os potenciais de ação são transmitidos através das células bipolares, cujos corpos estão localizados nos gânglios vestibulares do ramo vestibular do nervo vestibulococlear. Os sinais se deslocam até os núcleos vestibulares do bulbo. A partir dos núcleos vestibulares, são realizadas as conexões com os núcleos oculomotor, troclear e abducente do tronco cerebral rostral através de fascículos longitudinais mediais, o vestibulocerebelo através do pedúnculo cerebelar caudal, e a medula espinal através do trato vestibuloespinal localizado no funículo ventral.

Avaliação Histológica da Orelha Interna

Consulte o Apêndice Web 20-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

Portas de entrada

As portas de entrada da orelha estão listadas no Quadro 20-1.

Quadro 20-1 Portas de Entrada da Orelha

Orelha externa

Extensão do ambiente externo (meato acústico)

Disseminação hematogênica
Extensão da orelha média

Orelha média

Extensão através de perfuração da membrana timpânica

Ascensão da tuba auditiva
Extensão por meio da degeneração da articulação temporo-hioide
Extensão por meio de erosão através da bula timpânica
Migração ao longo das vias vasculares ou neurais

Orelha interna

Extensão da orelha média

Disseminação hematogênica
Migração ao longo das vias vasculares e neurais

Orelha externa

Extensão do Ambiente Externo

A extensão do ambiente externo é uma porta de entrada comum para a orelha externa. Trata-se de uma invaginação especializada da pele que termina medialmente na membrana timpânica da orelha média. Conforme o meato acústico externo vai se estreitando gradualmente, seu formato de funil torna-se favorável para a condução de materiais estranhos, fômites, parasitas e/ou micro-organismos infecciosos para dentro da orelha externa e em direção à membrana timpânica da orelha média. Além disso, o seu ambiente úmido favorece a colonização da pele e/ou mucosa por micro-organismos patogênicos (Tabela 20-1). Embora dermatites possam afetar qualquer parte da derme, incluindo a orelha externa, às vezes, o envolvimento da orelha é uma característica importante usada para chegar ao diagnóstico definitivo.

Tabela 20-1 Fatores de Predisposição e Causas Primárias da Otite Externa

Fatores de Predisposição	Resultados
Conformação	Meato acústico externo estenótico
	Pelos no meato externo
	Pina pendular
Umidade excessiva	Orelha de nadador
	Clima extremamente úmido
Produção excessiva de cerume	Glândulas superativas
Efeitos do tratamento	Trauma de *swabs* de tratamento
	Irritação decorrente de produtos tópicos
	Alteração da microflora normal
Doença obstrutiva da orelha	Neoplasias
	Pólipos
	Granulomas
	Supressão imunológica
	Doença viral
	Debilitação
Doença sistêmica	Estado catabólico

Causas Primárias	Resultados
Parasitas	Carrapatos, ácaros, nematoides (Tabela 20-2)
Reações de hipersensibilidade	Atopia
	Hipersensibilidade a alimentos
	Hipersensibilidade de contato
	Reações a fármacos
Distúrbios de ceratinização	Seborreia idiopática primária
	Hipotireoidismo
	Desequilíbrio de hormônios sexuais

	Doenças relacionadas aos lipídios
Corpos estranhos	Plantas (principalmente rabo-de-raposa)
	Pelo
	Areia, pó
	Secreções endurecidas, medicações
Distúrbios glandulares	Hiperplasia da glândula ceruminosa
	Hiper ou hipoplasia da glândula sebácea
	Taxa de secreção alterada
	Tipos de secreções alterados
Doenças autoimunes	Lúpus eritematoso
	Pênfigo foliáceo
	Pênfigo vulgar
	Pênfigo eritematoso
Doenças vasculares	Doença por aglutinina a frio
	Dermatite solar
	Congelamento
	Vasculite
	Celulite juvenil
	Condrite aural

Causas Secundárias	**Resultados**
Bactéria	*Staphylococcus intermedius*
	Proteus spp.
	Pseudomonas spp.
	Escherichia coli
	Klebsiella spp.
Levedura	*Malassezia pachydermatis*
	Candida albicans

Modificada de Griffin CE, Kwochka KW, MacDonald JM: Otitis externa and media. In Current veterinary dermatology: The art and science of therapy, St. Louis, 1993, Mosby; and Scott DW, Miller WH, Griffin CE: Muller & Kirk's small animal dermatology, 6ª ed, Filadélfia, 2001, WB Saunders.

Disseminação Hematogênica

A disseminação hematogênica é uma porta de entrada para a orelha externa. Acredita-se que septicemias e/ou tipos específicos de viremias contribuam para o desenvolvimento de doenças da orelha externa. Otite externa e, possivelmente, surdez foram atribuídas ao vírus da cinomose canina, mas não está claro se o vírus é a causa primária ou apenas um dos vários fatores que levam à doença ótica. Em um animal com septicemia, as bactérias circulantes têm o potencial de aderir ao endotélio dos leitos capilares da orelha externa, colonizando-o e disseminando-se para os tecidos adjacentes (Cap. 4).

Extensão da Orelha Média

A extensão da orelha média é outra porta de entrada para a orelha externa, principalmente nos Cavalier King Charles spaniels com otite média secretora primária. Na otite média secretora primária, a orelha externa geralmente não é afetada, a menos que a membrana timpânica rompa e os debris mucoides se espalhem no meato acústico externo. No entanto, sugeriu-se que esta raça pode apresentar insuficiência subjacente da mucosa da orelha média, tornando-a predisposta às disfunções da tuba auditiva e, consequentemente, a casos de otite média que provocam a ruptura da membrana timpânica.

Orelha média

Extensão através da Perfuração da Membrana Timpânica

A extensão da orelha externa através de uma membrana timpânica perfurada é uma porta de entrada para dentro da orelha média (Fig. 20-23). Nos cachorros com otite externa crônica, a otite média secundária pode ocorrer em até 80% dos cães afetados. No momento do diagnóstico clínico, a membrana timpânica encontra-se intacta na maioria das vezes, embora alguns estudos relatem perfurações em 40% dos casos com otite externa e otite média concomitante. Com base nos resultados dos estudos bacteriológicos, demonstrou-se que a maioria dos cães com otite externa e média concomitante apresenta bactérias diferentes isoladas de cada compartimento. Assim, não está claro se a porta de entrada da otite média envolve a perfuração da membrana timpânica e a disseminação da otite externa para dentro da orelha média com subsequente reparação da membrana timpânica ou se a otite média resulta da

ascensão bacteriana até uma tuba auditiva em mau funcionamento. Vários estudos apontam para o último mecanismo (ver posteriormente).

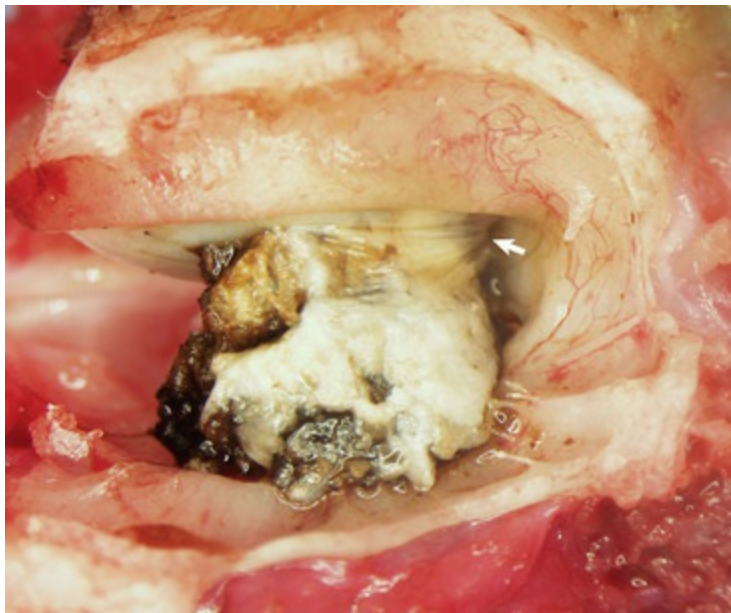



Fig. 20-23 Membrana timpânica rompida, cão.

Um grande agregado de protuberâncias ceruminosas através de um rasgo na parte caudal da parte tensa, entre o manúbrio do martelo e o anel timpânico ósseo caudal da cavidade timpânica. O retalho enrugado da parte tensa rasgada pode ser observado *(seta)*. Não havia evidência de otite média e o rasgo provavelmente era agudo. O adenoma da glândula ceruminosa foi identificado na parte horizontal do meato acústico externo sem associação à membrana timpânica, causando obstrução completa.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Ascensão da Tuba Auditiva

A ascensão até a tuba auditiva é uma porta de entrada para a orelha média. Parece que a disfunção da tuba auditiva é um precursor necessário para o desenvolvimento da otite média e, provavelmente, provoca uma liberação deficiente de efusões da orelha média e períodos prolongados de pressão negativa dentro da cavidade timpânica. A disfunção pode estar relacionada à deficiência da abertura da tuba auditiva na faringe durante a deglutição, quando ocorre a equalização da pressão, ou pode estar relacionada às alterações da limpeza mucociliar facilitada pelas células epiteliais que revestem a tuba. Qualquer que seja o mecanismo, parece que os micro-organismos conseguem usar esta porta para chegar à orelha média.

Extensão através da Degeneração do Articulação Temporo-Hioide

A extensão direta até a orelha média pode ocorrer a partir da degeneração da articulação temporo-hioide e liberação de micro-organismos. Ver a discussão sobre osteoartropatia temporo-hioide na seção Doenças dos Cavalos.

Extensão através da Erosão por meio da Bula Timpânica

A erosão por meio da bula timpânica é uma rara porta de entrada para a orelha média. Processos neoplásicos, como os carcinomas de células escamosas orais, linfossarcoma regional ou compressão local decorrente de abscesso podem levar à remodelação óssea, bem como à lise óssea, com subsequente disseminação para a orelha média.

Migração ao longo das Vias Vasculares ou Neurais

Os ramos da artéria auricular caudal e do nervo facial cruzam a orelha média e têm o potencial de atuar como vias para disseminação de micro-organismos e neoplasias do cérebro para a orelha média. Este processo migratório provavelmente ocorre através da matriz extracelular de artérias e nervos (Caps. 3, 10 e 14) e através do transporte axonal anterógrado nos nervos (Cap. 14). Como exemplo, houve relatos de tumores da bainha de nervos cranianos (Cap. 14) no cérebro, que migraram ao longo dos ramos do nervo facial e nervos vestibulococleares até entrar na orelha através do meato acústico interno.

Orelha interna

Extensão da Orelha Média

A extensão da orelha média é uma porta de entrada para a orelha interna, assim acredita-se que a otite interna ou labirintite seja mais comumente decorrente da extensão direta de uma infecção da orelha média. A porta mais provável é a janela redonda ou coclear. Com base em estudos realizados com gatos, a permeabilidade da janela redonda é maior para os elementos (sódio) e macromoléculas (albumina tritiada) durante os casos leves de otite média experimentalmente induzida. A penetração através da janela oval ou vestibular é menos provável devido à sindesmose anular formada entre a parte petrosa do osso temporal e o estribo (Fig. 20-24). Embora a otite média possa ser diagnosticada de forma isolada, a otite interna raramente é diagnosticada sem otite média concomitante.

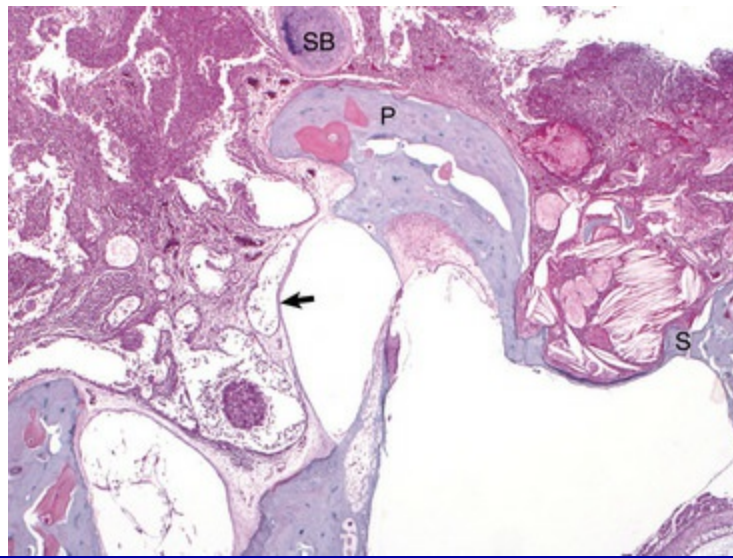



Fig. 20-24 Otite média crônica, gato.

Corte histológico da orelha média, parte petrosa do osso temporal através da janela redonda e oval, com o estribo *in situ*. A sindesmose formada entre o osso da janela oval ou vestibular da parte petrosa do osso temporal parece impedir que a otite média se espalhe pela orelha interna. Por outro lado, o revestimento membranoso da janela redonda ou coclear é infiltrado por células inflamatórias. Durante os episódios de otite média, a permeabilidade desta membrana aumenta. A otite interna foi diagnosticada neste gato (não representado nesta imagem). Na parte superior da imagem encontramos a borda do septo da bula adjacente à parte petrosa do osso temporal, indicação anatômica de que se trata de um gato. Extremidade do estribo *(S);* membrana da janela redonda *(seta);* promontório *(P);* septo da bula *(SB)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Disseminação Hematogênica

A entrada por disseminação hematogênica ocorre na orelha interna (ver a discussão anterior sobre a orelha média, na seção Portas de Entrada, para obter maiores detalhes).

Migração ao longo das Vias Vasculares ou Neurais

A migração ao longo das vias vasculares ou neurais como porta de entrada ocorre na orelha interna (ver a discussão anterior sobre a orelha média, na seção Portas de Entrada, para obter maiores detalhes).

Respostas às lesões

As respostas da orelha às lesões estão descritas no Quadro 20-2.

Quadro 20-2 Respostas às Lesões da Orelha

Orelha externa

Inflamação, aguda e crônica

- Hiperplasia epitelial e anexa
- Fibrose
- Metaplasia óssea
- Neoplasia (ocasionalmente)

Orelha média

Inflamação (miringite)

- Reparação da membrana timpânica
- Metaplasia das células caliciformes
- Deficiência na limpeza mucociliar (provável atrofia de células epiteliais ciliadas)
- Osteosclerose da bula timpânica
- Formação de pólipos inflamatórios
- Síndrome de Horner/síndrome de Pourfour du Petit

Orelha interna

Degeneração/morte das células sensoriais

- Inflamação: danos na cadeia ossicular auditiva (osteólise/osteonecrose)

Orelha externa

A orelha externa é uma extensão do tegumento e responde aos estímulos inflamatórios de modo semelhante. Todos os pontos-chave da inflamação ocorrem na otite externa. Inicialmente, há vermelhidão e aquecimento da aurícula afetada associada à otite externa, causados pela dilatação vascular e hiperemia. A transudação de fluido para fora dos vasos fenestrados faz com que o edema afete tanto a aurícula (Fig. 17-13) quanto o meato acústico externo. O edema dentro dos tecidos resulta em inchaço dos tecidos e desconforto quando os tecidos são tocados. À medida que a resposta inflamatória avança, o transudato se torna exsudato, infiltrando a derme da orelha externa. As alterações epiteliais e anexais, descritas mais adiante, resultam em maior expansão da derme da orelha externa. Eventualmente, o lúmen do meato acústico externo pode se tornar tão estenótico a ponto de prejudicar a função auditiva.

Conforme já descrito, o meato acústico externo e a aurícula são revestidos por pele com pelos. Glândulas sebáceas grandes, abundantes, múltiplas, ramificantes e ativamente secretoras são mais proeminentes nas partes profundas do meato acústico externo, associadas aos folículos pilosos (Fig. 20-5, *A)*. Glândulas sudoríparas écrinas, menores e tubulares, chamadas de *glândulas ceruminosas*, estão localizadas nas camadas mais profundas da derme. A epiderme, que é mais bem estudada nos cães,

torna-se hiperplásica e hiperqueratótica em resposta à inflamação, embora se torne ulcerada em algumas condições. As alterações glandulares incluem glândulas sebáceas menores, menos abundantes e menos ativas e glândulas ceruminosas maiores e dilatadas. Neutrófilos, linfócitos e macrófagos geralmente infiltram a derme, bem como as glândulas ceruminosas ectásicas (Fig. 20-25). Os agregados de linfócitos se formam quando o processo é crônico. Com o aumento da cronicidade, há maior infiltração por parte de fibroblastos e colágenos, que pode provocar alterações estenóticas mais permanentes. Finalmente, os tecidos moles, como a derme ou cartilagem auricular, podem se ossificar através de metaplasia em orelhas inflamadas mais cronicamente.

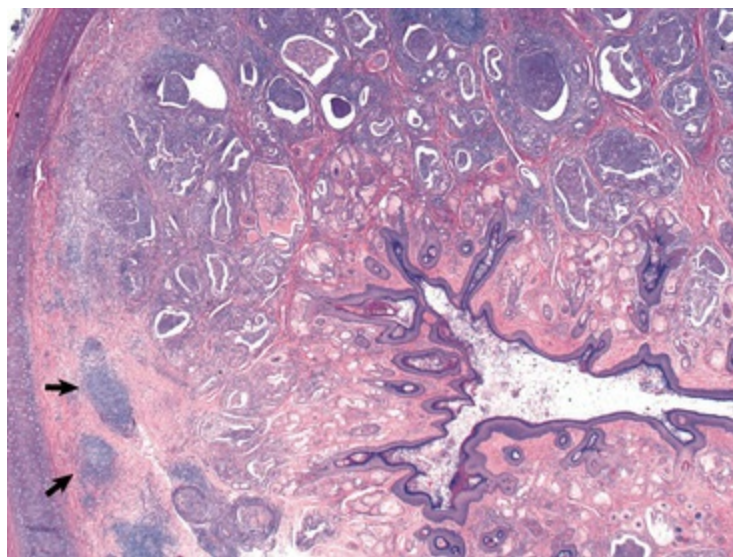



Fig. 20-25 Otite externa, meato acústico externo, cão.

Neste corte histológico, a derme contém grandes quantidades de glândulas ceruminosas que foram dilatadas e preenchidas com células inflamatórias, tipicamente neutrófilos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos. Essas células inflamatórias também estão presentes na derme perianexial. Os agregados linfoides formam nódulos *(setas)* na derme profunda próximo aos anéis de cartilagem do meato acústico externo. A epiderme sobrejacente encontra-se ligeira a moderadamente espessada (acantose). O diâmetro luminal foi notadamente reduzido, o que pode agravar o problema da otite externa. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

As aurículas de gatos com pigmentação clara expostos cronicamente à luz ultravioleta (UV) apresentam maior propensão ao desenvolvimento de carcinoma de células escamosas (descrito mais adiante neste capítulo; ver também o Cap. 17). A luz UVB leva à transformação celular das células epiteliais, levando a uma população clonal de células epiteliais escamosas neoplásicas.

Orelha média

Miringite

A inflamação da membrana timpânica recebe o nome de *miringite* e normalmente é causada mais comumente por infecção bacteriana da orelha média ou externa (Fig. 20-39, *B)*. Macroscopicamente, a membrana timpânica pode estar com congestão, hemorrágica ou espessada, resultando em opacidade. Microscopicamente, a membrana timpânica possui todas as características de uma inflamação aguda e, se a causa incitante não for resolvida, acaba resultando em inflamação crônica (Cap. 3). Miringite severa e prolongada pode levar à perfuração da membrana timpânica e impedir sua reparação.

Reparação da Membrana Timpânica

A membrana timpânica é uma membrana regional bem vascularizada que possui uma interface aérea ao longo de cada uma de suas superfícies. Ela pode ser perfurada por lesão traumática, exposição súbita a altas pressões, enzimas degradativas e pressões de inflamações aguda e crônica, infestação crônica por ácaros e neoplasias. De caráter exclusivo da membrana timpânica, e provavelmente relacionada à sua função, temos a capacidade inerente de rápida reparação enquanto mantém a fina estrutura durante este processo, chamado *migração epitelial.* Diferentemente da maioria dos outros tecidos, nos quais o tecido de granulação se forma e atua como uma ponte no defeito para a reepitelização, a membrana timpânica fecha o defeito, primeiro com as células epiteliais migratórias, e depois através de uma resposta do tecido de granulação, que fecha a parte mesenquimal da membrana timpânica.

Minutos ou horas depois da perfuração inicial, o tecido lesionado na borda da perfuração dá início à resposta inflamatória aguda. Em algumas horas, as células epiteliais proliferam, inicialmente ao longo do anel e margem do manúbrio, correspondendo às áreas nas quais o suprimento sanguíneo é mais proeminente e onde se acredita residirem as células-tronco epiteliais do tímpano. O epitélio em proliferação avança em direção à perfuração utilizando ceratina como uma plataforma para, inicialmente, ligar e reepitelizar o defeito. Conforme este epitélio migra pelo defeito, o tecido de granulação forma-se na borda interna da membrana perfurada. Ancorada ao epitélio que inicialmente fecha a perfuração, a camada intermediária do mesênquima da membrana timpânica é reparada pelo avanço deste tecido de granulação. À medida que o tecido de granulação remodela-se em sua camada fina normal, a camada epitelial interna finalmente fecha o defeito para concluir o processo de reparação. Em um modelo animal experimental, perfurações de 2,5 mm foram totalmente reparadas nove dias após a lesão.

Metaplasia de Células Caliciformes e Limpeza Mucociliar Deficiente

Um importante mecanismo de defesa da orelha média é o aparelho mucociliar da tuba auditiva e cavidade timpânica contígua. A otite média crônica provoca uma diminuição na quantidade de células ciliadas (atrofia ciliar) da mucosa da tuba auditiva. Estudos com gatos determinaram que o lisado neutrofílico (provavelmente formados por enzimas degradativas) ou lipopolissacarídeos não reduziram a quantidade de células ciliadas de forma significativa na tuba auditiva, mas a obstrução da tuba auditiva e a pressão aumentada na orelha média resultaram em diminuição drástica na quantidade de células epiteliais ciliadas. Neste mesmo estudo, houve um aumento marcante no total de células caliciformes revestindo a cavidade e bula timpânica. Surgiu a hipótese de que a obstrução da tuba auditiva elevava a pressão parcial do dióxido de carbono (pCO_2) na camada de muco da mucosa, desencadeando as células-tronco da mucosa a diferenciarem-se em células caliciformes em vez de células ciliadas. A viscoelasticidade do muco produzido por essas células caliciformes era maior do que o normal e resultou em uma marcada diminuição da limpeza mucociliar da orelha média, contribuindo mais adiante provavelmente para a obstrução da tuba auditiva, aumento da pressão na orelha média e metaplasia de células ciliadas em células caliciformes.

Osteosclerose da Bula Timpânica

Infecções da orelha média causadas por micro-organismos, mediadores de inflamação aguda e crônica, como citocinas e enzimas degradativas, podem levar à proliferação periosteal excessiva de osso novo e osteosclerose (espessamento) da parede da bula timpânica (Fig. 20-26; Cap. 16). A bula pode ficar distorcida macroscopicamente e o volume do lúmen diminui. A inflamação também pode contribuir para a lise óssea.

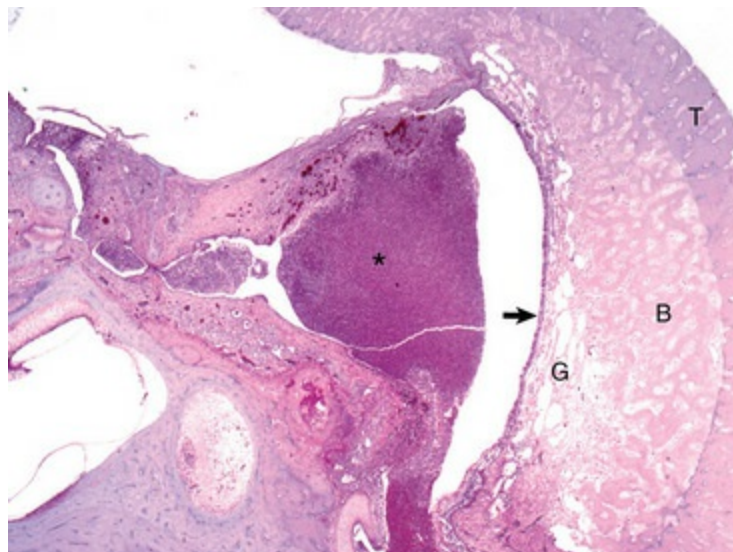



Fig. 20-26 Otite média crônica com osteosclerose, cobaia.

A cavidade timpânica está parcialmente preenchida com um exsudato supurativo (*asterisco,* centro da imagem). A superfície interna da bula timpânica é revestida por uma mucosa hiperplásica espessa

(seta). Abaixo da mucosa, há uma área de tecido de granulação *(G)* que se sobrepõe à formação óssea recém-remodelada *(B),* uma resposta reparadora frente à lesão. De forma tintorial, a bula timpânica *(T)* é a área mais azul-escura ao longo da margem direita da imagem. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Formação de Pólipos Inflamatórios

Os pólipos inflamatórios serão discutidos mais adiante, mas acredita-se que representem tanto respostas inflamatórias quanto hiperplásicas às lesões induzidas por otite média. A inflamação da orelha média resulta na formação de massas polipoides através de um mecanismo indeterminado. Essas massas então resultam em doença clínica com referência ao local onde elas exercem seu maior efeito. Os pólipos que envolvem a tuba auditiva e a nasofaringe podem resultar em disfagia e dispneia, enquanto os que envolvem a membrana timpânica e o meato acústico externo podem indicar sinais de otite externa.

Síndrome de Horner/Síndrome de *Pourfour Du Petit*

As fibras simpáticas pós-ganglionares que inervam o olho passam pela orelha média com os ramos da artéria carótida interna, através de uma fissura tímpano-occipital. O músculo liso que levanta a parte superior do olho, os músculos retratores da terceira pálpebra, o músculo liso que, tonicamente, puxa os olhos rostralmente e os músculos dilatadores das pupilas são inervados por essas fibras. Assim, na otite média, as células e mediadores de inflamação podem atuar sobre as fibras simpáticas pós-ganglionares que inervam o olho à medida que cruzam a orelha média, provocando desmielinização primária e lesão axonal.

Mais comumente, as lesões que resultam em paralisia parcial das fibras simpáticas pós-ganglionares causam a síndrome de Horner. Esta síndrome apresenta os seguintes sinais clínicos: miose, enoftalmia, ptose, abertura palpebral estreitada, protrusão da terceira pálpebra e vasodilatação periférica da pele do rosto. A resolução dos sinais geralmente acompanha a remoção da causa.

As lesões nas fibras simpáticas pós-ganglionares podem resultar, com menos frequência, em hiperexcitabilidade ou hiperirritabilidade. Isto é comumente relatado em gatos que tiveram suas orelhas examinadas, com colheita de amostra e lavagem enquanto estavam anestesiados. Os sinais clínicos incluem midríase, exoftalmia, alargamento da abertura palpebral e pele fria na região da face. Em todos os casos relatados, os sinais clínicos resolveram-se de maneira espontânea. Esta síndrome da hiperirritabilidade é o oposto da síndrome de Horner e é chamada por alguns de *síndrome de Pourfour du Petit.*

Orelha interna

Degeneração/Morte das Células Sensoriais

Dentro do órgão de Corti existem células ciliadas sensoriais internas e externas, bem como neurônios ganglionares espirais. As células ciliadas sensoriais são as mais vulneráveis às lesões. Danos às células sensoriais ou células ganglionares resultam em funcionamento deficiente, em geral permanente. Se a causa for labirintite, perda de audição induzida por ruídos (nível de pressão sonora de 85 dB ou maior), ototoxinas químicas ou desordem não muito bem compreendida chamada *presbiacusia* (*i. e*., perda de audição relacionada à idade), as células ciliadas sensoriais são alvos e sofrem degeneração ou morte, levando à deficiência auditiva ou perda da audição. Acredita-se que rajadas de barulhos intensos resultem no desarranjo ou quebra dos estereocílios, ao passo que a exposição contínua a ruídos prejudiciais pode provocar a morte das células ciliadas.

Danos à Cadeia Ossicular Auditiva

A otite média crônica pode potencialmente levar à perda auditiva condutiva através de danos causados aos ossículos auditivos. Exposição crônica às infecções, toxinas bacterianas ou fúngicas e enzimas degradativas da inflamações podem resultar na lise óssea. Ossos extremamente líticos podem desenvolver fraturas patológicas. Além disso, a inflamação crônica pode resultar em fibrose, que, por sua vez, pode restringir o movimento dos ossículos. Finalmente, a inflamação crônica pode danificar as articulações dos ossículos e, assim, prejudicar a transmissão de vibrações.

Mecanismos de defesa

Os mecanismos de defesa da orelha estão listados no Quadro 20-3.

Quadro 20-3 Mecanismos de Defesa da Orelha

Orelha externa

Defesas tegumentares

- Migração epitelial
- Barreira de cerume e acidez
- Imunoglobulinas do cerume
- Organismos comensais
- Defesa estrutural do meato acústico externo ósseo

Orelha média

Aparelho mucociliar

Surfactante
Tecido linfoide associado à tuba auditiva (ATALT)
Micro-organismos comensais

Orelha interna

Defesa estrutural da parte petrosa do osso temporal

Reflexo acústico

Orelha externa

Defesas Tegumentares

Os mecanismos de defesa da pele foram discutidos nos Capítulos 3 e 17.

Migração Epitelial

A migração de células epiteliais queratinizadas para a periferia da membrana timpânica e para o meato acústico externo substitui, de maneira contínua, a camada epidérmica da membrana timpânica. Assim, a migração epitelial é um importante meio para manter a espessura da membrana timpânica, a limpeza dos debris e provavelmente micro-organismos e parasitas da membrana timpânica e meato acústico externo, além de manter a sensibilidade vibratória. Alterações nesse padrão migratório epitelial podem levar a ou ser a causa de doenças da orelha média ou externa. Conforme discutido anteriormente, a migração epitelial também é um método importante através do qual as perfurações da membrana timpânica são reparadas.

Anexos e Cerume

O cerume é uma emulsão oleosa que reveste e protege o tegumento do meato acústico externo. Sua propriedade naturalmente hidrofóbica o torna uma barreira importante contra a entrada excessiva de umidade nas células epidérmicas ou derme subjacente. Nas orelhas normais de cães, o cerume é formado por células escamosas superficiais descamadas misturadas com secreções de glândulas sebáceas e ceruminosas. Há um alto teor de lipídios no cerume composto por lipídios neutros. Nas orelhas com otite, o cerume é alterado porque as glândulas ceruminosas são bem mais numerosas e ativas durante os períodos de inflamação e, dessa maneira, contribuem mais com o conteúdo do cerume (Fig. 20-25). Uma das consequências é a diminuição do teor lipídico, diminuição da hidrofobicidade e comprometimento de uma barreira natural.

O cerume das orelhas com otite torna-se mais ácido do que o normal, o que se

acredita prejudicar o crescimento bacteriano. Este resultado é devido à maior contribuição por parte das glândulas ceruminosas durante períodos de inflamação da orelha externa. O pH do meato acústico externo varia nos cães entre 4,6 e 7,2. Durante períodos de inflamação, o pH médio da otite aguda externa pode diminuir, enquanto o pH médio da otite crônica externa tende a subir. As consequências mecânicas dessas alterações não são bem compreendidas.

Foram identificadas as imunoglobulinas IgA, IgG e IgM no cerume canino. Entretanto, a imunoglobulina predominante é a IgG. Acredita-se que este alto nível de IgG esteja relacionado à transudação do soro na orelha externa inflamada. Também foram identificadas lisozima e interleucinas no cerume, que fornecem ação antimicrobiana.

Organismos Comensais

Normalmente há uma população de bactérias e leveduras no meato acústico externo. Várias espécies de micro-organismos “potencialmente patogênicos” foram cultivadas a partir da orelha externa de cães sem evidências de doenças. Dentre elas, temos *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Escherichia coli, Micrococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. e organismos de levedura, mais comumente *Malassezia* spp. Raramente, *Pseudomonas* spp. e *Proteus* spp. foram isolados. Com base em um único estudo com cavalos, *Corynebacterium* spp. e *Staphylococcus intermedius* foram isoladas de orelhas normais. Presumivelmente, esses organismos vivem simbioticamente e os mecanismos de defesa limitam ou impedem a proliferação de uma monocultura. No entanto, o espectro de micro-organismos cultivados a partir de doenças da orelha externa se aproximam dessa lista.

Meato Acústico Externo Ósseo

O comprimento e o diâmetro da parte óssea do meato acústico externo variam extremamente dentre as espécies e fornecem um mecanismo de defesa estrutural único. Os animais com partes ósseas mais longas e estreitas apresentam cavidades e membranas timpânicas mais bem protegidas do que os com parte óssea mais curta.

Orelha média

Aparelho Mucociliar

Várias partes da orelha média são revestidas por epitélio semelhante ao encontrado na nasofaringe. Uma combinação de células caliciformes e células epiteliais colunares ciliadas se estende pela tuba auditiva até a cavidade timpânica. Ver os Capítulos 4 e 9 para discussões sobre o aparelho mucociliar.

Surfactante

O surfactante do pulmão é reconhecido pelo seu papel central na redução de tensão superficial dos alvéolos, permitindo que se expandam e encolham normalmente durante a inspiração e expiração, respectivamente (Cap. 9). No entanto, foi mostrado recentemente que o surfactante tem outros papéis, principalmente na função da tuba auditiva. O surfactante é uma mistura complexa formada por 90% de lipídios e fosfolipídios e 10% de proteínas surfactantes, denominada proteína A do surfactante (SP-A), SP-B, SP-C e SP-D. As células epiteliais cuboides que revestem a tuba auditiva são fontes de surfactantes e contêm grânulos secretores apicais, análogos aos observados nos pneumócitos tipo II do pulmão. Uma grande diferença entre o surfactante pulmonar e o surfactante da tuba auditiva é a proporção de fosfatidilcolina e esfingomielina. O surfactante pulmonar apresenta proporção de 67 para 1, enquanto o da tuba auditiva apresenta proporção de 2 para 1. Essa diferença drástica no teor fosfolipídico do surfactante da tuba auditiva reflete-se na diminuição da capacidade de modificar a tensão superficial.

A proteína surfactante mais abundante no surfactante pulmonar é a SP-B, uma proteína extremamente hidrofóbica com alta atividade superficial. No entanto, o surfactante da tuba auditiva apresenta escassez de SP-B e relativa abundância de SP-A e SP-D, duas proteínas surfactantes altamente hidrofílicas. Essa diferença pode indicar uma função diferente para o surfactante da tuba auditiva, ou seja, pode atuar como um agente liberador e antiaderente em vez de uma substância que modifica a tensão superficial. As propriedades antiaderentes facilitam a abertura da tuba auditiva.

As proteínas surfactantes são colectinas que têm dois domínios: (1) uma parte de lectina que se liga à superfície de substâncias e organismos estranhos e (2) um domínio de colágeno que atua como ligante para fagocitose e complementa a ativação (Cap. 3). Finalmente, acredita-se que o surfactante desempenhe um papel protetor contra os radicais livres através da terminação precoce de sua propagação, além de proteção contra lesões oxidativas. A bolsa de ligações lipídicas nas proteínas surfactantes pode impedir a propagação dos radicais livres.

Tecido Linfoide Associado à Tuba Auditiva (ATALT)

Dorsal à abertura da tuba auditiva encontramos um agregado de tecido linfoide. Nos seres humanos e em roedores, este agregado é chamado de *tonsila tubária.* Com base em uma quantidade limitada de dissecções de tubas auditivas supostamente normais, os agregados linfoides não foram normalmente identificados nas espécies abordadas neste livro. Contudo, é razoável presumir que eles existem neste local (Caps. 4 e 9) e devem ser considerados um componente do MALT. O tecido linfoide da nasofaringe

pode proliferar e se tornar localmente proeminente em resposta à inflamação ou infecção.

Micro-organismos Comensais

A microflora que reside na orelha média é semelhante aos micróbios encontrados na nasofaringe e orelha externa. Incluem-se as bactérias aeróbicas e anaeróbicas, bem como pequenas quantidades de leveduras. *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *E. coli, Branhamella* spp., *Bordetella bronchiseptica, Enterococcus* spp. e *Bacillus* spp. foram isoladas da orelha média de cães normais. *Clostridium perfringens* também foi isolada das cavidades timpânicas de cães normais.

Orelha interna

Parte Petrosa do Osso Temporal

Considerada o osso mais duro do corpo, a parte petrosa do osso temporal é o labirinto ósseo que envolve e protege o labirinto membranoso dentro dele. O labirinto ósseo extremamente denso e espesso garante proteção máxima às partes sensoriais da orelha interna. Além disso, a localização dorsomedial no corpo, abaixo do meato acústico externo, proporciona um dos locais mais protegidos do corpo.

Reflexo Acústico

A contração reflexiva dos músculos tensor do tímpano e estapédio em resposta a ruídos altos e lesivos atua como proteção da orelha interna através da condutância do amortecimento do som. A contração do tensor do tímpano puxa o martelo rostralmente e aplica tensão na membrana timpânica. O músculo estapédio aplica tensão ao estribo em sentido dorsocaudal com relação ao músculo tensor do tímpano; ele oscila na janela oval, paralelamente ao eixo longo da janela oval e perpendicularmente ao sentido do estribo. Dessa maneira, as estruturas delicadas da orelha interna são protegidas.

Desordens dos animais domésticos

Anomalias do desenvolvimento da orelha externa

Aplasia/Agenesia Auricular

A aplasia/agenesia auricular (também conhecida como anotia) foi relatada em ovelhas, gado e cães. Saliências ou bordas auriculares do primeiro e segundo arcos branquiais (faríngeos), que normalmente interagem para formar a aurícula e o primeiro sulco ou fenda normalmente formado entre os dois arcos, que se

transformam no meato acústico externo, falham em interagir de maneira adequada durante o desenvolvimento embrionário. Essa falha em se desenvolver normalmente resulta em anotia ou falta do meato acústico externo. Pode se manifestar como lesão uni ou bilateral. Nos ovinos, a agenesia auricular está associada à surdez, bem como a outras anomalias congênitas.

Hipoplasia Auricular

A hipoplasia auricular (também conhecida como microtia) é uma característica normal de algumas raças de animais. Foram as aurículas que distinguiram a raça La Mancha das demais raças de cabras. O comprimento das orelhas nas cabras é herdado como um traço dominante incompleto. Há dois fenótipos auriculares existentes na raça: "orelhas pregueadas" e "orelhas de elfo". As cabras com orelhas pregueadas possuem orelhas micróticas com pouca ou nenhuma cartilagem auricular e dobradas dorsal ou ventralmente. As cabras La Mancha com orelhas de elfo possuem aurículas micróticas maiores do que as orelhas pregueadas, com até 5 cm de comprimento e cartilagem auricular distorcida e dobrada (Fig. 20-27, A), tanto para dentro quanto para fora.

Fig. 20-27 Orelhas micróticas e distorcidas, cabra e cão.

A, Cabra La Mancha. Orelhas de elfo são um dos dois fenótipos de aurículas aceitos como padrão da raça para o registro de caprinos La Mancha. **B,** Cão Labrador retriever. A aurícula esquerda é menor do que a direita, e sempre foi. O cão é surdo em decorrência do desenvolvimento deficiente da orelha. **C,** Radiografia do mesmo cão de **B.** O meato acústico externo esquerdo, orelha média e bula são bem pequenos e subdesenvolvidos em comparação ao lado direito.

*(**A** cortesia de Dr. M. Smith, College of Veterinary Medicine, Cornell University; **B** e **C** cortesia de Dr. T. Lykins, Pet Pro, e Ms. T. Maxey, proprietário.)*

Os gatos Scottish Fold apresentam orelhas ligeiramente micróticas com cartilagem auricular dobrando para fora ou em sentido rostral. Os gatos com este traço hereditário autossômico dominante simples apresentam as aurículas normais ao nascimento, mas a dobra começa a se desenvolver com 3-4 semanas de idade. Acredita-se que a cartilagem defeituosa seja o problema primário desses gatos, nos quais a cartilagem auricular se desenvolve tanto de modo anormal quanto com ausência de resiliência, sucumbindo às forças gravitacionais. Presumivelmente, os gatos Scottish Fold são descendentes de uma única fêmea escocesa que sofreu mutação espontânea do alelo da prega da orelha (Fd). Acredita-se que todos os gatos Scottish Fold com o fenótipo de orelha dobrada, quer sejam homozigotos ou

heterozigotos, sofram das formas leves ou severas, respectivamente, de osteocondrodisplasia dos membros distais e cauda. Acredita-se também que o modo de herança desta anomalia esquelética seja dominante incompleto.

A microtia unilateral foi relatada pela primeira vez na década de 1950, envolvendo seis porcos em idade de abate na Dinamarca. As aurículas afetadas tinham um terço do tamanho normal e havia atresia de ambas as partes ósseas e cartilaginosas do meato acústico externo. Além disso, a cavidade timpânica não era bem desenvolvida, com ausência completa das membranas timpânicas e ossículos auditivos. As amostras nunca foram examinadas histologicamente. Outras espécies, como os cães, podem ser afetadas esporadicamente (Fig. 20-27, *B*).

Malformação Pré-auricular

As malformações pré-auriculares (apêndices, cistos, fendas, fissuras e seios) são um grupo de desordens relacionadas ao desenvolvimento de tecidos moles que ocorrem em sentido rostral à aurícula (consulte a Figura Web 20-1 no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult). Os apêndices pré-auriculares são excrescências pedunculadas de pele que não contêm componentes ósseos, cartilaginosos ou císticos e não se comunicam com a orelha média ou externa. As malformações restantes geralmente possuem uma abertura rostral à aurícula, contígua com um trato do seio que se desloca sob a pele seguindo a cartilagem do meato acústico externo. Essas últimas malformações são revestidas por células epiteliais escamosas, que podem levar à formação de cistos cheios de debris de células escamosas e que, se infectados por micro-organismos, podem resultar em abscessos com a ruptura dos mesmos, celulite.

As malformações pré-auriculares devem ser diferenciadas dos cistos branquiais que surgem no desenvolvimento da primeira fenda branquial. As malformações das fendas estão intimamente relacionadas a outras estruturas que podem se desenvolver normalmente a partir das fendas e arcos, tais como o meato acústico externo, membrana timpânica e nervo facial. Os animais com malformações pré-auriculares ou de fendas devem ser avaliados para verificar as anomalias congênitas que afetam outros sistemas de órgãos.

Orelhas Cortadas ou Talhadas

Orelhas cortadas ou talhadas foram deformidades identificadas em um grupo de gado Highland, afetando 45 dos 46 descendentes de um reprodutor. A herança foi determinada como dominância incompleta de um único gene autossômico. Outras anomalias auriculares que foram relatadas, primeiramente em ovinos, incluem poliotia (presença de mais de uma aurícula), macrotia (aurículas aumentadas),

sinotia (fusão de aurículas) e aurículas deslocadas (otia heterotópica). Um único caso relatado de cruzamento de gado Friesian com epiteliogênese imperfeita apresentou uma orelha deformada em decorrência do enrolamento de suas margens laterais seguido por uma fusão das superfícies após serem trazidas para proximidade.

Atresia do Meato Acústico Externo

A meato acústico externo normalmente é atrésico ou estenótico nos primeiros dias de vida em animais altriciais, mas encontra-se aberto ao nascimento em animais precoces.*

Por exemplo, além desse período neonatal inicial, a atresia do meato acústico externo é relatada como congênita ou secundária a trauma (Fig. 20-28). Quando congênita, ocorre em animais como um defeito solitário ou com outras anomalias congênitas, como anotia, macrotia, hipoplasia da orelha média, malformação de ossículo auditivo ou agenesia, agenesia da musculatura ossicular, posicionamento anormal do nervo facial, hidrocefalia e hipoplasia do palato mole. O meato acústico externo origina-se a partir da primeira fenda ou sulco branquial, e os distúrbios de seu desenvolvimento embrionário resultam em atresia congênita. A atresia foi relatada em todas as espécies abordadas neste livro.

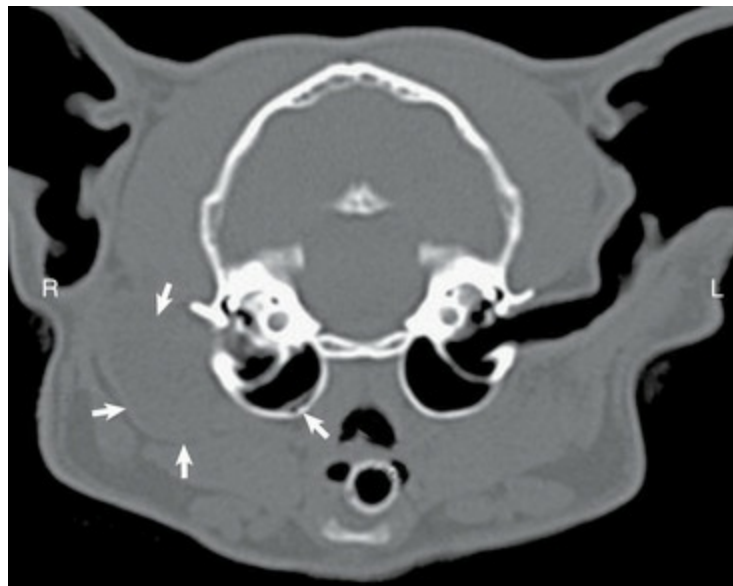



Fig. 20-28 Atresia unilateral do meato acústico externo, congênita, orelha direita, gato. Tomografia computadorizada (TC) axial da cabeça do gato demonstrando a substituição do canal horizontal direito por um material atenuante líquido, bem demarcado, hipodenso e arredondado, localizado imediatamente ao lado da bula timpânica direita, demarcado por setas brancas sólidas. A seta branca vazada ilustra o material de tecido mole que se acumula na parte dependente da bula. *R,* Lado direito; *L,* lado esquerdo.

(Com permissão de J Feline Med Surg 11:864-868, 2009.)

Estenose do Meato Acústico Externo (Hipotireoidismo Congênito)

O meato acústico externo estenótico pode ocorrer em Toy Fox Terriers, que desenvolvem bócio causado por uma mutação *nonsense* autossômica recessiva e totalmente penetrante do gene da peroxidase da tireoide, resultando em disormonogênese e hipotireoidismo congênito. Clinicamente, os filhotes são letárgicos, não caminham, mas conseguem ouvir normalmente.

O hipotireoidismo congênito e a síndrome da dismaturidade com várias anomalias musculoesqueléticas congênitas foram relatados em potros no oeste do Canadá. Além da lassidão dos tendões e alterações ósseas, alguns potros possuem orelhas caídas provavelmente decorrentes de defeitos congênitos na formação da cartilagem auricular. As anomalias do meato acústico externo, orelha média ou orelha interna nunca foram investigadas nos potros afetados por essa síndrome.

Otognatia

Otognatia, uma boca acessória rudimentar encontrada na base da orelha, é uma condição incomum relatada em ovinos e bovinos. Este orifício acessório é tanto em fundo de saco quanto contínuo com a faringe, revestido por uma membrana mucosa, e pode conter dentes rudimentares, ossos semelhantes à mandíbula e extensões laterais da língua. Já houve relatos de otognatia uni e bilateral. Embrionariamente, a primeira bolsa branquial (origem endodérmica) entra em contato com a primeira fenda branquial (origem ectodérmica) e, eventualmente, fica mais fina para formar uma membrana, que normalmente se transforma na membrana timpânica. Nos casos de otognatia, durante o desenvolvimento, essa membrana entre a primeira fenda faríngea em desenvolvimento e a primeira bolsa faríngea se rompe e forma uma fístula persistente. Os cistos dentígeros, mais comumente relatados em cavalos, e descritos posteriormente, apresentam origem embrionária semelhante.

Inflamação da orelha externa

Otite Externa

A otite externa raramente é uma condição primária, mas origina-se a partir da interação de fatores de predisposição, causas primárias e secundárias (Tabela 20-1). Os fatores de predisposição, como conformação, fenótipo auricular, raça e umidade da orelha externa, atuam como fatores de risco inerentes para o desenvolvimento de otite externa, mas não são causadores diretos. As causas primárias, como ectoparasitas, defeitos de ceratinização, corpos estranhos, reações de hipersensibilidade e distúrbios imunomediados sistêmicos que afetam o tegumento, podem iniciar a inflamação do meato acústico externo. Fatores secundários, como

infecções bacterianas e fúngicas, tendem a intensificar a reação inflamatória e gravidade subsequente da otite externa.

Os cães são os mais gravemente afetados e, portanto, mais examinados. As causas primárias mais comuns parecem ser dermatite atópica, reações alimentares adversas, ectoparasitas e corpos estranhos. Estima-se que a prevalência da otite externa em cães seja de 15% a 20,4%, que é bem mais elevada do que a estimativa dos gatos, 4%. Além disso, infecções de longa duração da orelha externa que têm respostas de reparação excessiva com fibrose extensa, remodelação da cartilagem e metaplasia óssea podem fazer um retorno eventual para estrutura e função normais difícil ou quase impossível.

Macroscopicamente, a otite externa pode incluir corrimento da orelha (também conhecido como otorreia), hemorragia do orelha (também conhecida como otorragia) e dor ao palpar a orelha (também conhecida como otalgia ou otodinia). As aurículas tendem a estar avermelhadas, quentes e edematosas (Fig. 17-13) devido ao aumento da congestão dos vasos sanguíneos dérmicos (Fig. 20-29). Com a cronicidade, a epiderme pode ficar mais espessa e bocelada, bem como hiperpigmentada. A cartilagem auricular normalmente pliável pode ser modificada por fibrose ou metaplasia óssea, tornando-se mais rígida. As orelhas afetadas de modo mais severo podem desenvolver estenose adquirida do meato acústico externo. Esta característica é um fator de perpetuação importante que promove episódios recorrentes de otite externa e impede a resolução satisfatória.

Fig. 20-29 Otite externa, cão.

A aurícula está espessada, avermelhada e dolorida (otalgia) com otorreia evidente e otiasma

presumível.

(Cortesia de Dr. W.H. Miller, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Microscopicamente, muitas alterações já foram discutidas. A derme fica mais espessa no início devido ao edema seguido por exsudação e infiltração por células inflamatórias. Inicialmente, os neutrófilos predominam, mas, depois, com a inflamação mais crônica, os macrófagos tornam-se dominantes, misturados aos linfócitos e plasmócitos. A formação de vários agregados linfoides não é incomum (Fig. 20-25). Os anexos transformam-se de uma população de glândulas sebáceas inicialmente dominantes para uma superabundância de glândulas ceruminosas que tendem a ser grandes, ectásicas e infiltradas por células inflamatórias. A epiderme sobrejacente é, tipicamente, hiperplásica e hiperqueratótica, embora possa ser erodida multifocalmente ou ulcerada em episódios agudos. Todo esse espessamento nos agregados provoca uma redução no diâmetro luminal do meato acústico externo.

Nas orelhas cronicamente afetadas, faixas largas de tecido conjuntivo fibroso e denso substituem os anexos dérmicos. A falta de glândulas sebáceas e ceruminosas resulta na ausência da produção de cerume. Sem esta barreira natural e tipicamente hidrofóbica, a superfície da epiderme torna-se hiperplásica e hiperqueratótica para sempre. A hidrofobicidade reduzida resulta em maior quantidade de umidade que, por sua vez, resulta superficialmente em maior edema intercelular (Fig. 17-13) da epiderme. A cartilagem pode passar por alterações metaplásicas, resultando na formação de nódulos cartilaginosos e, mais comumente, sofrer metaplasia óssea. O efeito é uma redução severa e permanente no diâmetro luminal do meato acústico externo.

Clinicamente, os animais afetados apresentam maior tendência a coçar as orelhas ou chacoalhar a cabeça incessantemente. A otite externa normalmente está associada a um corrimento aural malcheiroso, ou otiasma.* Em geral, os animais relutam para permitir o exame da orelha afetada. Quanto aos animais afetados cronicamente, podem surgir sinais de doença da orelha média ou interna.

Lesão vascular da orelha externa

Infarto

Lesões vasculares na aurícula ocorrem em todos os animais domésticos e resultam em respostas que variam desde necrose da ponta da orelha até descamação de toda a aurícula. Várias causas, tais como septicemia bacteriana, vasculite imunomediada, congelamento e toxinas, lesionam e ativam o endotélio, plaquetas e cascatas de coagulação, muitas vezes resultando em trombose vascular.

- Nos porcos, a salmonelose septicêmica e suas endotoxinas podem lesionar o endotélio vascular, provocando trombose dos pequenos vasos e infarto tecidual da ponta de orelha e cauda (Cap. 3 para maiores detalhes mecânicos). Inicialmente, as orelhas ficam vermelho-escuras ou roxas e doloridas, depois tornam-se secas (gangrena seca) e formam crostas, eventualmente escamando.
- Nos gatos com peritonite infecciosa felina (PIF) e também nos Pastores alemães com vasculopatia familiar (padrão de hereditariedade autossômica recessiva), a vasculite mediada por imunocomplexos (hipersensibilidade tipo III) tem o potencial de causar vasculite sistêmica ou cutânea das extremidades, como orelhas, cauda e potencialmente pés.
- Queda abrupta na temperatura ambiente pode resultar em congelamento em casos de animais recém-nascidos ou animais sem abrigo adequado. Nesses casos, o sangue é desviado das extremidades para preservar a temperatura do centro do corpo, e as extremidades mal perfundidas, tais como orelhas, cauda, pés, focinho, ficam comprometidas. Os tecidos afetados demonstram uma linha clara de demarcação entre o tecido que morreu ou que se tornou infartado, em decorrência de circulação inadequada, e o tecido que manteve a circulação adequada. O tecido morto escurece, é frio ao toque e fica seco em decorrência de gangrena seca (Fig. 20-30).
- As toxinas pré-formadas ingeridas, como alcaloides do ergot, causam vasoconstrição que leva a comprometimento vascular, infarto e descamação das extremidades.

Fig. 20-30 Infarto auricular, congelamento, cabra.
Observe que a metade distal *(superior)* da orelha tem gangrena seca decorrente de congelamento.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Hematomas

Os animais com doença crônica da orelha externa ou média geralmente respondem clinicamente ao desconforto por chacoalhar contínua e vigorosamente suas cabeças. Essa ação aplica forças de cisalhamento centrífugas severas (trauma) nos vasos sanguíneos e cartilagem auricular nas laterais e pontas das aurículas. Visto que a cartilagem auricular é elástica e os vasos sanguíneos passam pelas perfurações, o trauma repetitivo resulta em fraturas da cartilagem auricular, muito provavelmente nessas áreas de perfuração. Presumivelmente, as bordas afiadas da cartilagem fraturada e as forças de cisalhamento levam à laceração dos vasos sanguíneos associados. A hemorragia decorrente desses vasos sanguíneos auriculares rompidos é a gênese dos hematomas aurais com o sangue coletado tanto intracondrial quanto subparacondrialmente.

Os hematomas aurais são mais comuns em cachorros, porcos e gatos, mas já foram relatados em ovelhas, cabras, vacas e potros. As aurículas afetadas ficam notadamente inchadas, mais óbvias na superfície côncava, e são quentes, hiperêmicas, dolorosas e pesadas, tendendo a inclinar-se (Fig. 20-31, *A*). Os cães de raças grandes, principalmente os Golden Retrievers e Labradores, e os cães de idade média a avançada com doenças de orelha são mais propensos ao desenvolvimento de

hematomas aurais. Se não tratados, esses hematomas eventualmente cicatrizam por fibrose, resultando em uma aurícula bem dura, espessa e malformada para sempre. Quando aberta, a cavidade que se forma encontra-se cheia de sangue coagulado e uma malha de fibrina (Fig. 20-31, *B)*. As alterações microscópicas tipicamente incluem fraturas e divisão, erosão da cartilagem e formação de tecido de granulação.

Fig. 20-31 Hematoma aural, cão.

A, Aurícula esquerda. A superfície auricular côncava tornou-se convexa devido à expansão do tecido conjuntivo subjacente por meio de misturas de sangue e fibrina. **B,** Aurícula, corte transversal. Partes da cartilagem auricular estão presentes em ambos os lados da cavidade. Dentro da cavidade, encontramos uma abundância de filamentos de fibrina eosinofílica mais claros, misturados com coágulos sanguíneos mais espessos e escurecidos.

*(**A** cortesia de Dr. M.C. Rochat, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University; **B** cortesia de Dr. D.D. Harrington, School of Veterinary Medicine, Purdue University; e Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Doenças parasitárias da orelha externa

Inúmeros ectoparasitas parasitam ou infestam animais domésticos e selvagens, incluindo ácaros, carrapatos e nematoides (Tabela 20-2). A maioria afeta os hospedeiros através da infestação de várias partes do sistema tegumentar (Cap. 17).

Uma pequena parte desses organismos infesta, preferencialmente, a orelha. As reações variam desde irritação mínima até deformidade macroscópica. As infecções da orelha externa podem ser isoladas ou estendidas até as orelhas média e interna. Os sinais clínicos são prototípicos, incluindo chacoalhar da cabeça, contrações repetitivas da orelha, coceira excessiva da orelha e trauma da aurícula e base da orelha.

Tabela 20-2 Carrapatos, Ácaros e Nematoides que Afetam a Orelha Externa ou Média dos Animais

Nome	**Tipo**	**Hospedeiro**
Notoedres cati	p, o, a	Gato. Coelhos, cães
Sarcoptes scabiei	p, a	Cão, porco
Otodectes cynotis	o, a	Gato, cão, outros carnívoros
Psoroptes cuniculi	o, a	Coelho, ovelha, cabra, cavalo, cervo
Espécie *Raillietina*	o, a	Gado, búfalo, cabra, outros
Otobius megnini	o, c	Cão, gato, cavalo, ruminantes, suínos
Otobius lagophilus	o, c	Coelhos
Espécie *Rhipicephalus*	p, o, c	Cão, cavalo, ruminantes, outros
Espécie *Amblyomma*	p, c	Cão, cavalo, ruminantes
Amblyomma maculatum	o, c	Ruminantes, outros
Amblyomma americanum	p, o, c	Ruminantes, outros
Espécie *Boophilus*	p, c	Ruminantes, cavalo
Dermacentor nitens	p, c	Cavalo, ruminantes
Haemaphysalis leporispalustris	p, c	Cavalo, ruminantes
Ixodes ricinus	p, c	Cão, cavalo, ruminante
Rhabditis spp.	o, n	Gado
Mammomonogamus auris	o, n	Gato (otite média)

p, Pele; *o,* orelha; *n,* nematoide; *a,* ácaro; *c,* carrapato.

Modificada de Thomson RG: Special veterinary pathology, Toronto, 1988, BC Decker.

Infestações por Ácaros da Orelha (Otoacaríase)

Os ácaros são categorizados como penetrantes e não penetrantes. Muitas espécies, como *Sarcoptes* spp. (Fig. 17-57) e *Demodex* spp., podem causar lesões mais generalizadas com possível envolvimento da orelha. No entanto, há poucos ácaros que passam grande parte ou todo o ciclo de vida dentro da parte côncava da aurícula ou no meato acústico externo.

Otodectes Cynotis

Otodectes cynotis infesta o meato acústico externo de gatos, cães e, ocasionalmente, ruminantes domésticos e selvagens. A principal via de infestação é dos pais para a prole. Outras vias de disseminação incluem pentes contaminados, escovas, camas e acessórios para aparar pelos. Eles são do tipo não penetrante e alimentam-se de cerume, ceratina e lipídios. Esses ácaros são a causa primária mais importante de otite externa, sendo que até 50% dos gatos e 10% dos cães desenvolvem otite externa. Eles causam irritação intensa por meio de mecanismos ainda não compreendidos. A produção copiosa de cerume tem continuidade até que um exsudato marrom-escuro, espesso e ceroso começa a obstruir o meato acústico externo. As aurículas geralmente são alopécicas e apresentam lesões de "coceiras" decorrentes de traumas que se formam em resposta ao prurido intenso. Essas áreas também podem ser infectadas secundariamente com bactérias. A mucosa se torna hiperqueratótica com acantose e paraqueratose hiperqueratótica com crostas que contêm ácaros e seus detritos misturados ao cerume. Quantidades pequenas ou moderadas de linfócitos e macrófagos infiltram-se na derme e subcutâneo. As glândulas ceruminosas são tipicamente hipertrofiadas e hiperplásicas.

Enquanto a maioria dos gatos é infestada, apenas uma minoria manifesta doença clínica, possivelmente devido à exposição precoce quando filhotes, e ao desenvolvimento de reações de hipersensibilidade do tipo imediato e de Arthus.

Notoedres Cati

Notoedres cati é principalmente um patógeno felino, mas pode infestar cães, raposas, coelhos e, em raras ocasiões, pessoas. As infestações geralmente se restringem às aurículas, cabeça, face, pescoço e ombros. A infestação produz alopecia, prurido, crostas espessas e escoriações da parte rostral das pinas, conforme o ácaro fêmea penetra no estrato córneo e, ocasionalmente, penetra nos folículos pilosos e glândulas sebáceas. As lesões microscópicas incluem hiperplasia epidérmica e espongiose com dermatite eosinofílica perivascular e formação de crostas.

Espécies Raillietina

Raillietina spp. de ácaros ocorre com maior frequência em bovinos, bisões e cabras de quase todos os continentes. O gado normalmente é parasitado por *Raillietina auris,* enquanto o ácaro que afeta a orelha das cabras é *Raillietina caprae*. *Raillietina flechtmanni* é encontrado na orelha de bisões e bovinos. Esses ácaros geralmente passam despercebidos devido ao tamanho pequeno e à tendência em residir profundamente no meato acústico externo, adjacente à membrana timpânica, e, geralmente, não causam doença clínica. Quando clinicamente aparente, normalmente há um tampão espesso de cerume e detritos, com supuração variável, atrás do qual residem os ácaros. Além disso, o meato acústico externo pode ser ulcerado. Os animais afetados raramente conseguem desenvolver sinais do sistema nervoso central (SNC) relacionados às infestações pesadas que penetram a orelha média e interna. A otite externa é mais severa com infecções bacterianas concomitantes ou se o hospedeiro for infectado também por *Rhabditis* spp. de nematoides. Nas cabras, geralmente há infecções concomitantes com *Raillietina caprae* e *Mycoplasma* spp. patogênica.

Psoroptes Cuniculi

Otoacaríase psoróptica é mais comumente causada por *Psoroptes cuniculi,* que infesta ovinos, cabras, cervos, cavalos, burros, mulas e antílopes. Embora sejam capazes de se alimentar de qualquer parte do animal, eles preferem a orelha de cabras, ovelhas e cavalos. Vivem na superfície se alimentando de lipídios, ceratina, crostas e cerume. O prurido pode ser intenso e está relacionado à irritação superficial pelos ácaros infestantes e reações de hipersensibilidade, levando ao autotrauma da aurícula e pele periauricular. Conforme descrito (Cap. 17), as lesões histológicas incluem dermatite perivascular eosinofílica, que pode ser espongiótica, hiperplásica, hiperqueratótica ou exsudativa. Nas cabras afetadas, deve-se tomar cuidado para verificar se a infestação não foi complicada por *Raillietina* spp.

Carrapatos

Os carrapatos e as doenças ligadas aos carrapatos são algumas das restrições de saúde mais importantes dos animais de criação de muitas partes do mundo. O carrapato atua como vetor para disseminação de doença, afeta os parâmetros de produção como ganho de peso e produção de leite, pode causar anemia significativa, pode prejudicar a imunidade individual ou do rebanho e pode ser fonte de agravamento ou irritação. Os locais de fixação e alimentação podem ocorrer em diversas áreas, mas muitas espécies de carrapatos têm locais preferidos. A seguir, há uma discussão sobre algumas espécies de carrapatos que se alimentam

preferencialmente nas orelhas.

Espécies Rhipicephalus

O carrapato marrom da orelha, *Rhipicephalus appendiculatus,* é mais comumente encontrado nos países do sul e sudeste da África. Os adultos se fixam principalmente nas orelhas de ruminantes domésticos e selvagens, enquanto as larvas e ninfas se fixam nas orelhas, cabeças e pescoço da maioria das espécies de ruminantes, bem como equídeos, carnívoros e lebres. O gado *Bos indicus* se tornou bem resistente às infestações por carrapatos, mas o exótico gado *Bos taurus* pode apresentar perdas severas na produção e danos significativos às orelhas. *R. appendiculatus* secreta proteínas na sua saliva, algumas das quais reagem com as enzimas do animal hospedeiro para formar um cone de alimentação rígido, e outras que possuem atividade enzimática inerente. A proteína que forma o cone é chamada *cimento* e fornece um ponto de fixação para a alimentação dos carrapatos e pode interferir com a reação inflamatória robusta pelo animal hospedeiro. As orelhas afetadas podem apresentar desde lesões mínimas até grande deformidade, às vezes chegando a ter aparência de retalhadas. Microscopicamente, nos locais de alimentação, há predominância de neutrófilos na derme, envolvendo imediatamente a camada de cimento, e também são misturados com macrófagos e quantidade variável de eosinófilos. A intoxicação pelo carrapato marrom da orelha é uma condição não muito bem compreendida que ocorre no gado suscetível, presumivelmente como resultado das toxinas da saliva do carrapato. Algumas toxinas derivadas da saliva possuem efeito imunossupressor, embora o mecanismo exato não seja conhecido. Esses animais podem apresentar supressão das respostas imunológicas adaptativas e perda de proteção contra outros patógenos ambientais que tenham encontrado e resistido. Em alguns casos, a intoxicação por carrapato pode ser fatal.

Carrapato da Costa do Golfo

Outro carrapato que infesta preferencialmente a orelha recebe o nome de carrapato da costa do Golfo ou carrapato de orelha da costa do Golfo. *Amblyomma maculatum* é nativo das Américas do Sul, Central e do Norte. Na América do Norte, esse carrapato pode ser encontrado ao longo da costa do Golfo, estendendo-se até Oklahoma, Kansas e Arkansas e pela costa do Atlântico sul. Os carrapatos adultos alimentam-se preferencialmente em bovinos, ovinos, equinos e mulas através da fixação nas orelhas externas, mas também podem infestar cervos, gatos, raposas, cães e porcos. As infestações mais pesadas causam inflamação auricular intensa e inchaço, podendo até causar a destruição da cartilagem auricular, resultando em uma orelha caída, orelha troncha, referida em inglês como *gotch ear*[*] (Fig. 20-32). *A. maculatum* é um

vetor experimental de transmissão do *Cowdria ruminantium,* o agente causador da erliquiose, mas ainda não esteve associado a surtos na América do Norte. Também foi constatado que o carrapato da costa do Golfo na Flórida, Geórgia, Kentucky, Mississipi, Oklahoma e Carolina do Sul atua como reservatório de *Rickettsia parkeri.*

Fig. 20-32 Orelha troncha *gotch ear*, bovino.

A orelha esquerda de uma vaca Hereford foi severamente deformada por causa da infestação por inúmeros carrapatos da costa do Golfo, *Amblyomma maculatum.* Os corpos dos vários carrapatos *(setas)* estão fixados na superfície côncava da aurícula medial, ventral e rostralmente desviada.

(Cortesia de Dr. J.A. Hair, Oklahoma State University.)

Carrapato Espinhoso da Orelha

Otobius megnini, o "carrapato espinhoso da orelha", tem uma ampla variedade de hospedeiros, incluindo ungulados, ovelhas, cabras, bois, cavalos, cães e seres humanos. Os adultos têm vida livre e não são parasitários, mas as formas larvais e ninfa são parasitárias. As larvas recém-nascidas permanecem no ambiente até conseguirem escalar um hospedeiro ideal. Devido ao pequeno tamanho e à propensão para viver profundamente dentro do meato acústico externo, as larvas raramente são identificadas na orelha do hospedeiro. À medida que esses carrapatos mudam e amadurecem, alguns podem ser encontrados fixados e se alimentando de sangue em partes mais superficiais do meato acústico externo ou fixados à pele auricular (Fig. 20-33). Depois de vários meses de alimentação dentro ou sobre as orelhas do hospedeiro, as ninfas deixam o hospedeiro, buscando locais cobertos e secos, onde se transformam em adultos. As lesões podem ser atribuídas à sucção do sangue, que resulta em irritação local e otite externa secundária. Conforme já descrito, as reações

locais nos sítios de alimentação incluem dermatite perivascular e intersticial cheia de neutrófilos e eosinófilos. Os animais infestados podem desenvolver sintomas clínicos, como chacoalhar a cabeça e prurido, relacionados à ninfa se alimentando de sangue e linfa da pele do meato acústico externo.

Fig. 20-33 Carrapato espinhoso da orelha, bovino.

Bem abaixo da superfície côncava da aurícula encontramos inúmeros *Otobius megnini* ou carrapato espinhoso da orelha *(seta)*. Associados a esses carrapatos temos uma grande quantidade de exsudato ceruminoso marrom.

(Cortesia de Dr. J.A. Hair, Oklahoma State University.)

Doenças bacterianas da orelha externa

Dermatofilose (Estreptotricose)

Dermatofilose (também conhecida como estreptotricose) é causada por *Dermatophilus congolensis* e é uma bactéria zoonótica da pele e mucosa do nariz, comissura dos lábios, membros distais ou proximais e orelhas, mas pode se proliferar praticamente em qualquer lugar do corpo. A bactéria tem preferência por áreas úmidas e necessita que a integridade (*i. e.*, barreira) da pele esteja prejudicada. Assim, a pele danificada com crostas na face e orelhas são os locais preferidos de colonização por *D. congolensis* em animais mais jovens. *D. congolensis* é transferido durante a amamentação, da pele traumatizada da região inguinal das mães lactantes para as

orelhas dos filhotes que estão sendo amamentados (Fig. 20-34). A colonização começa através da invasão de zoósporos flagelados que penetram na epiderme e chegam à membrana basal, onde se transformam para uma morfologia filamentosa. Eles também penetram na derme e anexos foliculares, incitando uma resposta neutrofílica proeminente. Esta inflamação aguda impede futura invasão. Entretanto, as colônias de bactérias residuais conseguem invadir a epiderme nascente e regenerada. Este ciclo de crescimento bacteriano, inflamação e regeneração epidérmica leva à produção de crostas pustulares multilaminadas, típicas da dermatofilose. Danos causados ao sistema de barreira cutânea também podem ser provocados por outras bactérias invasoras, fungos ou ectoparasitas, como ácaros e carrapatos. Macroscopicamente, as lesões são caracterizadas por formação de crosta e dermatite exsudativa (Cap. 17) com crostas espessas revestindo a epiderme, que se encontra ulcerada e hemorrágica. Microscopicamente, as crostas são feitas de camadas alternantes de hiperceratose paraqueratótica, neutrófilos degenerados e necrose de coagulação, todas recheadas com *Dermatophilus congolensis*. Pode ser identificado pela morfologia filamentosa com septos transversos e longitudinais (Fig. 17-48).

Fig. 20-34 Dermatofilose cutânea, cabra.

A pele auricular, assim como a pele do focinho, face e região periocular, está coberta por uma dermatite exsudativa grave causada pelo *Dermatophilus congolensis*.

(Cortesia de Dr. K.G. Thompson, Institute of Veterinary, Animal, and Biomedical Science, Massey University.)

Neoplasias da orelha externa

Muitas vezes, a neoplasia aural é uma doença unilateral; o envolvimento bilateral é raro. Os tumores das glândulas sebáceas, histiocitomas, plasmocitomas e mastocitomas (Cap. 6) são os tipos mais comuns de neoplasias aurais em cães. Os tumores das glândulas sebáceas geralmente são benignos, mas os diagnósticos de massas aurais semelhantes às glândulas sebáceas incluem hiperplasia da glândula sebácea, adenoma sebáceo, epitelioma sebáceo e adenocarcinoma sebáceo. A diferenciação entre histiocitomas, plasmocitomas e mastocitomas exige uma biópsia cirúrgica (Cap. 17) e exame histológico.

Nos gatos, os tumores basocelulares, tumores vasculares e carcinomas de células escamosas são os tipos mais comuns de neoplasias aurais. As neoplasias vasculares e os carcinomas de células escamosas originam-se nas pinas de gatos com pele clara que vivem ao ar livre e expostos ao sol por períodos de tempo prolongados como resultado da transformação neoplásica induzida pela luz UVB (Cap. 6). Com os carcinomas de células escamosas, as margens na base e pontas das orelhas são as áreas mais comumente afetadas (Fig. 20-35; Tabela 17-3). No entanto, eles também podem se originar dentro do meato acústico externo e cavidade e bula timpânica. Macroscopicamente, são neoplasias salientes, ulceradas e hemorrágicas. O crescimento geralmente é uma combinação de invasão estromal local e invasão vascular concomitante, com metástase via vasos linfáticos regionais. Inicialmente, esses tumores podem ser diagnosticados erroneamente como lesões dermáticas exsudativas.

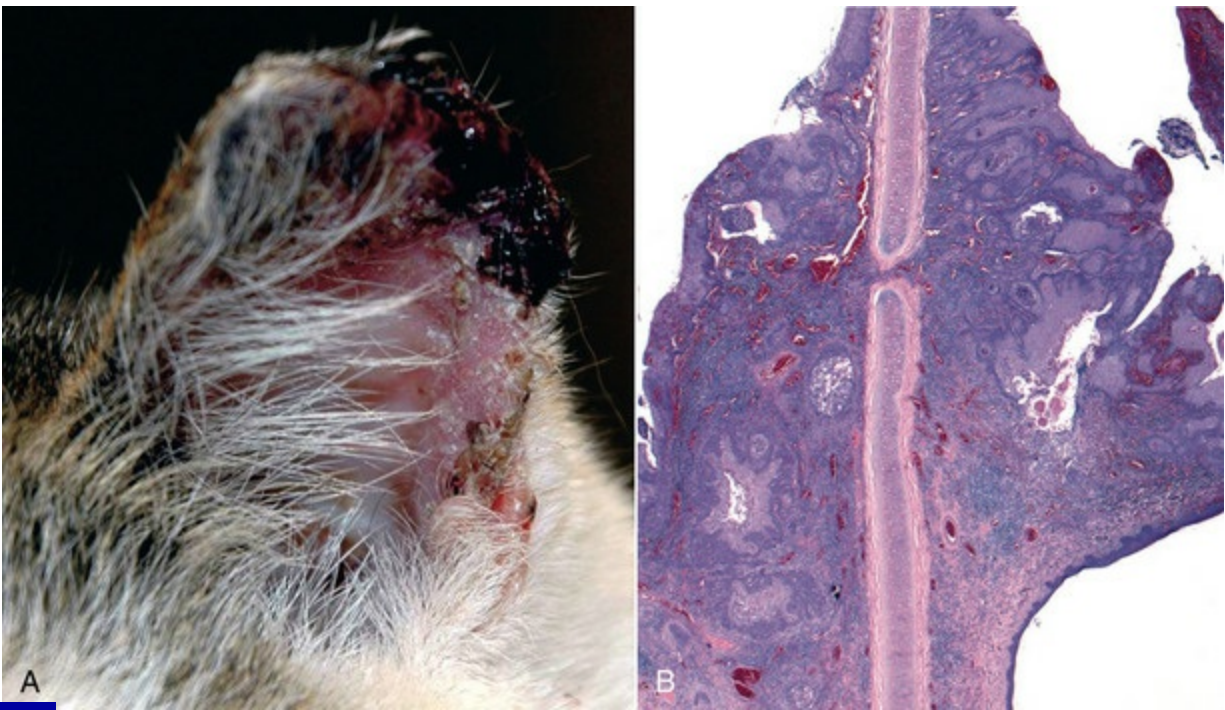



Fig. 20-35 Carcinoma de células escamosas auriculares, gato.

A, Visualização lateral. A margem lateral e a ponta da aurícula esquerda estão ulceradas e cobertas por uma crosta sero-hemorrágica causada por carcinoma de células escamosas subjacente. **B,** Corte histológico do carcinoma de células escamosas auricular. Observe os cordões e ilhas das células epiteliais escamosas anaplásicas que infiltraram na derme O tumor pode penetrar pela cartilagem auricular à medida que cresce. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. W.H. Miller, College of Veterinary Medicine, Cornell University; **B** cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)*

As neoplasias do meato acústico externo nos cães e gatos não são diagnosticadas com frequência, mas os tipos mais comuns incluem tumores de glândulas ceruminosas, tumores sebáceos e neoplasias epiteliais de origem indeterminada. Na verdade, a maioria (85%) das neoplasias aurais de felinos é maligna, em comparação a 60% das neoplasias caninas. Destas, os adenocarcinomas de glândulas ceruminosas são os mais comumente diagnosticados no meato acústico externo, tanto de cães quanto de gatos. Tipicamente, os animais de meia-idade e mais velhos são os mais afetados.

Os adenomas de glândulas ceruminosas dos caninos são mais comumente diagnosticados do que os adenocarcinomas. Em comparação, os adenomas são massas múltiplas, pedunculadas, irregulares e firmes. Essas massas podem se desenvolver secundariamente a episódios recorrentes de otite externa crônica. Alguns especulam que os mediadores químicos da inflamação crônica e os produtos da decomposição do

cerume são carcinogênicos e contribuem com a displasia e transformação neoplásica. Os adenocarcinomas de glândulas ceruminosas tendem a ser localmente invasivos e expansivos (Fig. 20-36, *A*). Há uma tendência de metástase aos linfonodos regionais, pulmões e vísceras sistêmicas.

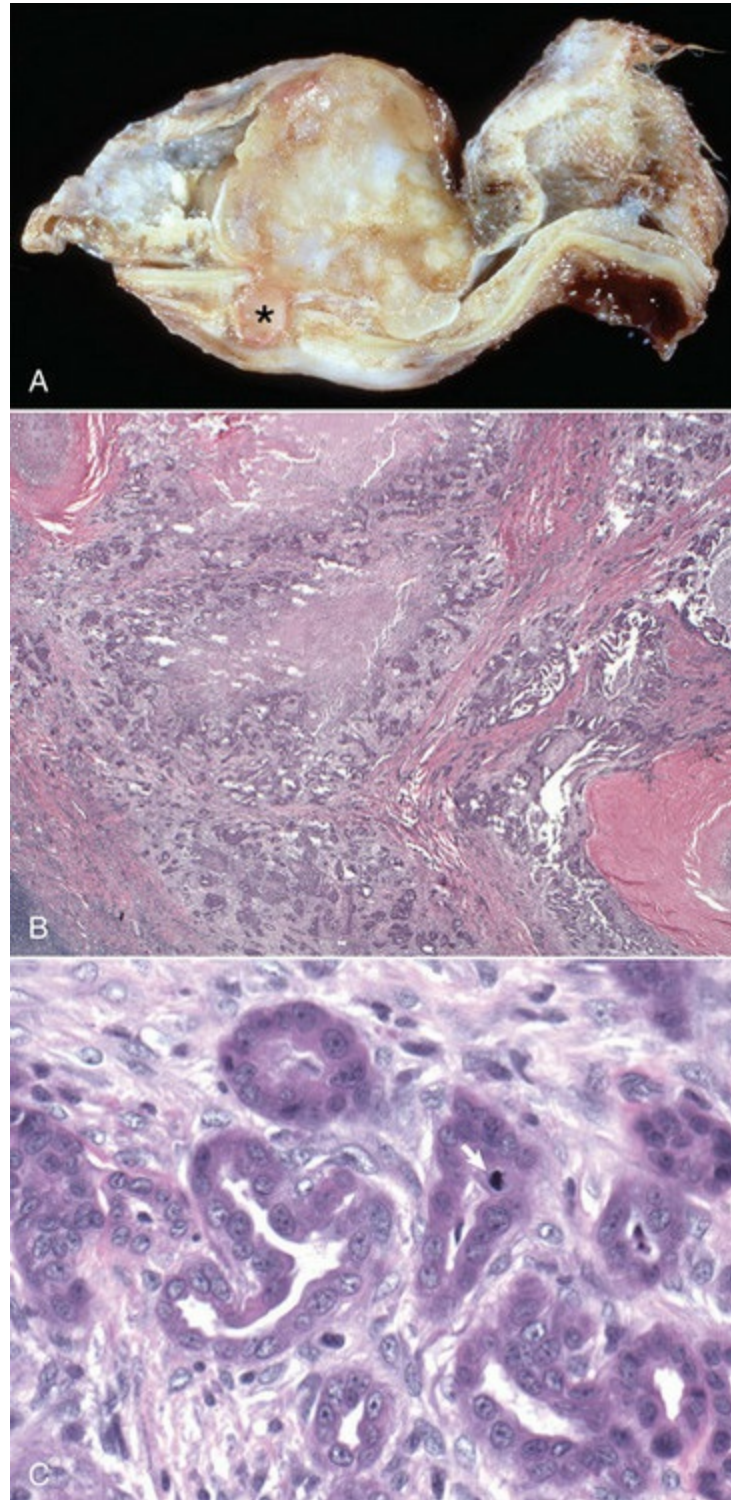



Fig. 20-36 Adenocarcinoma de glândulas ceruminosas.

A, Corte transversal do meato acústico externo. Este adenocarcinoma de glândulas ceruminosas preenche o meato acústico externo e amplia o diâmetro luminal. Ventralmente, há uma extensão menor da neoplasia *(asterisco)* ou através ou entre as camadas sobrepostas de cartilagem auricular e

anular. **B,** Histologia do carcinoma de glândulas ceruminosas. As glândulas ceruminosas neoplásicas induzem uma resposta desmoplásica proeminente e podem ser vistas invadindo através da cartilagem *(parte inferior central da imagem).* Coloração H&E. **C,** Maior aumento de **B.** A neoplasia foi estruturada de forma desorganizada e formou túbulos e ácinos com evidências de células anaplásicas e mitoticamente ativas *(seta).* O crescimento pode ser visto através da cartilagem auricular. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. W.N. Evering, Pfizer Global Research; **B** e **C** cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)*

Em contrapartida, os adenocarcinomas de glândulas ceruminosas são diagnosticados muito mais frequentemente do que os adenomas e são responsáveis por 2% de todas as neoplasias de felinos. Eles tendem a ser localmente invasivos e até 50% metastatizam em linfonodos regionais, pulmões e vísceras sistêmicas. Há uma grande tendência de os adenocarcinomas serem diagnosticados em gatos machos velhos.

Essas neoplasias são prontamente capazes de crescer entre as áreas sobrepostas da cartilagem auricular que se estendem até a derme e subcutâneo periauricular (Fig. 20-36, *B)*. Histologicamente, as células neoplásicas tendem a formar ácinos, pequenos ductos, estruturas tubulares irregulares ou pequenos aglomerados (Fig. 20-36, *C)*. As células neoplásicas são tipicamente basaloides ou colunares baixas com citoplasma basofílico intenso. A diferença no tamanho nuclear e citoplasmático é variável, mas as células neoplásicas podem ser bem uniformes. A ocorrência e a quantidade de figuras de mitose são extremamente variáveis. Tende a haver uma predominância de resposta desmoplásica aos tecidos circundantes. Grandes áreas de necrose não são incomuns.

Distúrbios diversos da orelha externa

Alopecia da Pina

Alopecia da pina ocorre como doença congênita em bovinos ou doença adquirida em cães e gatos. Nos bezerros Hereford mocho, esta doença congênita tem início ao nascimento, como uma doença alopécica do focinho, margens auriculares e base das orelhas. A análise do *pedigree* sugere que esta doença é hereditária, mas o modo de

hereditariedade permanece desconhecido. Uma análise detalhada desta condição encontrou, de modo consistente, evidências de maturação epidérmica e defeitos de ceratinização. Ao nascimento, o revestimento de pelos era rijo e bem enrolado; epiteliava-se facilmente. Alopecia e hiperqueratose tornam-se generalizadas aos três meses de idade. O enrugamento acentuado da pele desenvolve-se na região do rosto e pescoço do gado envelhecido. Microscopicamente, a densidade dos folículos pilosos era normal, mas uma grande proporção desses folículos estava na fase telógena. Além disso, houve ceratinização prematura e degeneração da bainha da raiz interna do folículo, atrofia da glândula sebácea e glândulas sudoríparas dilatadas revestidas por um epitélio adelgaçado. Este processo resultou na fácil depilação do pelo. Em bezerros mais velhos que foram afetados, a pele hiperqueratótica também fica inflamada com dermatite perivascular linfocítica, superficial e moderada. Curiosamente, as lesões hiperceratóticas também afetaram a mucosa ruminal. Clinicamente, a anemia foi caracterizada como não regenerativa, de normocítica à macrocítica e normocrômica.

A alopecia da pina adquirida ocorre principalmente em cães e gatos (Quadro 20-4). A condição nos cães afeta principalmente os Dachshunds, mas também foi relatada em Chihuahuas, Boston terriers, whippets e Galgo italiano. Os gatos siameses são mais comumente diagnosticados com alopecia da pina adquirida, que é de irregular a completa, mas, diferentemente da dos cães, resolve-se espontaneamente. Nos cães, ela geralmente é simétrica e o pelo auricular da superfície convexa torna-se miniaturizado. Depois, gradualmente com o passar do tempo, as aurículas ficam alopécicas (Fig. 20-37). Raramente as aurículas ficam totalmente alopécicas; entretanto, o restante do revestimento de pelos do corpo permanece sem ser afetado. As biópsias mostram folículos pilosos anágenos afetados, menores em diâmetro e mais curtos.

Quadro 20-4 Causas da Alopecia da Pina

Reações adversas a fármacos
Alopecia areata

Atopia
Hipotireoidismo canino
Alopecia da pina canina
Alopecia da diluição da cor
Anemia congênita, disqueratose e alopecia progressiva de *Herefords* mochos
Hipotricose congênita
Demodicose
Dermatofitose
Linfoma de linfócitos T epiteliotrópico
Dermatose responsiva ao estrógeno
Hipotireoidismo felino
Alopecia pina felina
Alergia alimentar
Hiperadrenocorticismo
Leishmaniose
Calvície
Alopecia induzida por esteroides tópicos
Vasculite/dermatite isquêmica

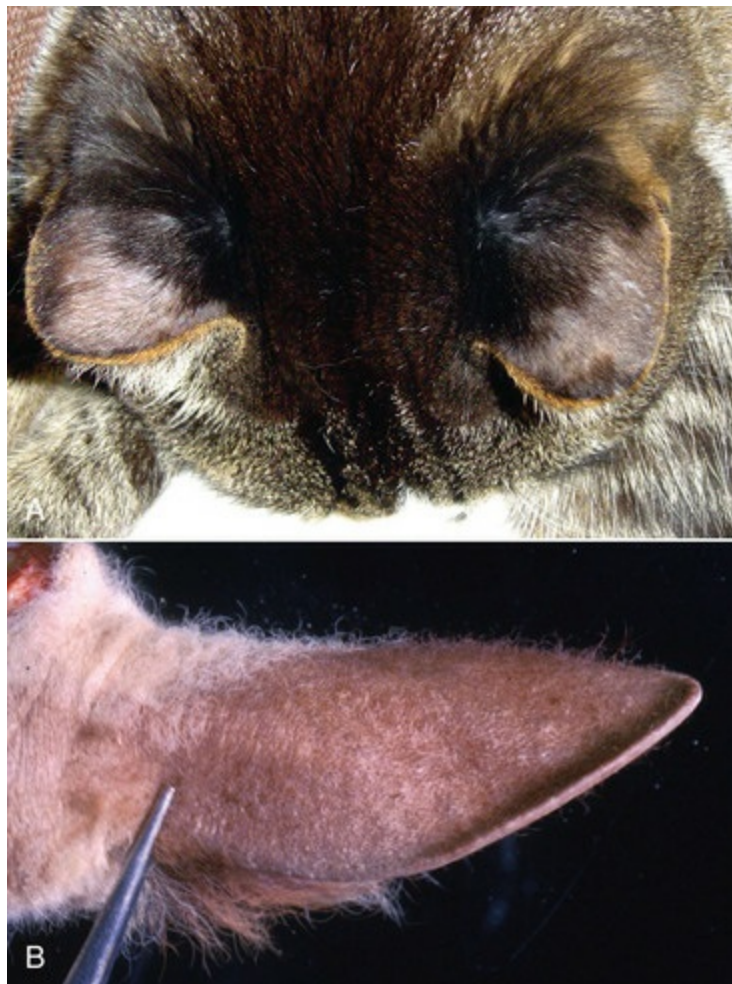



Fig. 20-37 Alopecia da pina.

A, Visualização dorsal, gato. A alopecia está presente como lesões simétricas bilaterais que afetam severamente a superfície convexa das aurículas da metade distal de cada uma das orelhas *(regiões rosa-claras)*. Nos cães, esta lesão tende a ser permanente, enquanto nos gatos, tipicamente nas raças siamesas, ela desaparece espontaneamente. **B,** Aurícula, superfície convexa, bezerro. Observe a ausência de pelos na superfície convexa da orelha. Este caso é um exemplo de alopecia congênita em bezerros Hereford Mochos.

*(**A** cortesia de Dr. W.H. Miller, College of Veterinary Medicine, Cornell University. **B** cortesia de Drs. W. Crowell e D.E. Tyler, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia; and Noah's Arkive, College of Veterinary Medicine, The University of Georgia.)*

Anomalias de desenvolvimento da orelha média

Discinesia Ciliar Primária (Síndrome dos Cílios Imóveis)

Descrita de maneira mais completa nos cães, também houve suspeita ou confirmação de discinesia ciliar primária (também conhecida como síndrome dos cílios imóveis) em cavalos, ruminantes, porcos e gatos. Tipicamente, os animais afetados têm menos de um ano de idade, apresentam tosse persistente e corrimento nasal relacionado à rinite crônica, bem como doença respiratória crônica recorrente relacionada à

deficiência ou ineficácia da limpeza mucociliar sem evidências de insuficiência imunológica.

Nos cães, os defeitos ciliares mais comuns incluem deficiência nos braços de dineína, padrões microtubulares anormais, orientação aleatória dos microtúbulos e inclusões densas em elétrons no corpo basal que ancora o cílio à célula. Nos cavalos, a quantidade total de cílios pode ser menor e a grande maioria apresenta defeitos no par de microtúbulos centrais. A orelha média baseia-se, em parte, no funcionamento completo das células epiteliais ciliadas e células caliciformes produtoras de muco para limpeza de fluidos e debris através da tuba auditiva. Assim, os cílios anormais se igualam à liberação anormal da tuba auditiva.

As lesões macroscópicas incluem rinite mucopurulenta bilateral, sinusite e traqueíte crônica. Frequentemente existe otite média uni ou bilateral evidente com exsudato mucopurulento ou com material gelatinoso estéril preenchendo a cavidade timpânica. As bulas timpânicas podem ficar espessadas ou escleróticas. Microscopicamente, a cavidade timpânica contém material proteináceo misturado com várias células inflamatórias, tipicamente neutrófilos e macrófagos, com agregados variados de linfócitos e plasmócitos.

Clinicamente, os animais apresentam tosse crônica e corrimento nasal persistente, e os sintomas não respondem aos antibióticos. Tipicamente, os sinais da orelha média ou interna não são evidentes na prática clínica. Frequentemente, os animais encontram-se neutrofílicos, provavelmente devido às infecções bacterianas secundárias e persistentes do trato respiratório superior. Os machos afetados frequentemente são inférteis.

Inflamação da orelha média

Otite Média

Infecções da orelha média afetam todas as espécies de animais domésticos, mas variam em prevalência e com relação aos patógenos isolados. Os ruminantes e porcos são os mais afetados severamente, ao passo que os gatos são menos comumente afetados.

A otite média em porcos ocorre naturalmente como resultado da ascensão de bactérias pela nasofaringe através das tubas auditivas. *Pasteurella multocida, Arcanobacterium pyogenes* e *Mycoplasma hyorhinis* são patógenos prováveis, separada ou concomitantemente, que colonizam primeiro a nasofaringe e ascendem as tubas auditivas para conseguir entrar e causar a otite média. Estudos sobre a patogênese da otite média em leitões novos sugerem que a disfunção da tuba auditiva é um fator contribuinte inicial. A disfunção está ligada à inflamação aguda, hiperplasia de células caliciformes da mucosa e, ocasionalmente, inflamação aguda da cavidade timpânica. Em porcos mais velhos, a otite média é mais severa e supurativa e as lesões da tuba auditiva são mais severas e caracterizadas por infiltração interepitelial de neutrófilos, exsudação intraluminal de neutrófilos e fibrina, marcada hiperplasia de células caliciformes, erosão da mucosa provocando ulcerações e infiltração da submucosa própria por linfócitos e macrófagos. As colônias de bactérias de *Pasteurella multocida* e *Arcanobacterium pyogenes* estavam presentes no exsudato. A colonização da cavidade timpânica resultou na lise óssea da parede e do septo ósseo das bulas timpânicas. Nos casos severos, as lesões se espalharam e causaram otite interna e inflamação fibrinosa aguda da cóclea e vestíbulo, bem como extensão para leptomeninges e neurópilo do cérebro. Os porcos com mais de quatro meses de idade apresentam otite média crônica severa com maior frequência, com extensa expansão conforme descrito anteriormente.

Nos ruminantes, *Histophilus somni*, *Pasteurella multocida*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Mycoplasma bovis* e *Streptococcus* spp. foram isolados de animais com otite média. Vários ácaros (ver discussão anterior) e nematoides também podem contribuir com a ocorrência e gravidade da doença. Assim como nos porcos, a otite média ocorre como resultado da ascensão de bactérias pela nasofaringe através das tubas auditivas. Em infecções naturais, as rotas potenciais de exposição inicial para essas bactérias incluem infecção congênita, ingestão de colostro, ingestão de leite contaminado, exposição às secreções vaginais infectadas ou ingestão e inalação de secreções respiratórias que levam à colonização da nasofaringe. Outros fatores incluem infecções virais e bacterianas concomitantes, estado nutricional do rebanho,

nível de contaminação do ambiente e estado imunológico do hospedeiro.

Macroscopicamente, as lesões podem ser uni ou bilaterais. As mucosas que revestem as bulas timpânicas estão congestas e edematosas (Fig. 17-13). As bulas podem estar cheias de exsudato fibrinopurulento ou caseoso e a mucosa subjacente geralmente encontra-se ulcerada (Fig. 20-38). Pode haver remodelação dos septos ósseos das bulas ou osteólise, bem como osteólise dos ossículos auditivos. Com a cronicidade, a mucosa da cavidade e bulas timpânicas fica notadamente espessada por fibrose e tecido de granulação. Em animais afetados severamente, as membranas timpânicas e os ossículos auditivos não estão presentes. As lesões microscópicas refletem o que é visto macroscopicamente, ou seja, lise óssea dos septos das bulas, infiltração por misturas de neutrófilos e macrófagos, debris celulares abundantes e quantidades variáveis de bactérias. Quando examinados, os ossículos auditivos apresentam erosão óssea superficial. O epitélio da cavidade timpânica é extremamente variável, com áreas revestidas por epitélio escamoso, enquanto outros são revestidos por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado misturado às células caliciformes. A mucosa do último geralmente forma pequenas cavidades císticas envoltas pelo exsudato. A submucosa própria é infiltrada por inúmeros linfócitos, plasmócitos, macrófagos e neutrófilos.

Fig. 20-38 Otite média supurativa, visualização rostral, vaca.
Bilateralmente, as cavidades e bulas timpânicas estão preenchidas por exsudato supurativo.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Os sinais clínicos frequentemente incluem paralisia do nervo facial, inclinação da cabeça, orelhas caídas, epífora e secreção nasal mucopurulenta. A otite média severa pode resultar na ruptura da membrana timpânica, causando otorreia purulenta e otiasma. Raramente as infecções se espalham de modo a causar meningite.

A otite média é uma doença incomum em gatos. Várias bactérias foram isoladas, incluindo *E. coli, Enterobacter* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Streptococcus* spp., β-hemolítico, *Staphylococcus* spp., *Proteus* spp. e *Clostridium* spp. Embora na maioria das vezes seja uma doença unilateral, a doença bilateral também é relatada. Macroscopicamente, qualquer bula timpânica que contenha qualquer tipo de fluido deve ser analisada quanto à presença de otite média. As efusões da cavidade timpânica podem ser translúcidas, mucoides acinzentadas, verde-amareladas, avermelhadas ou hemorrágicas (Fig. 20-39, *A*). A lavagem da efusão pode permitir a visualização das membranas timpânicas rompidas, proliferação óssea da bula timpânica ou deformidades dos ossículos auditivos quando examinada com o uso de microscópio de dissecação. Microscopicamente, há uma abundância de neutrófilos, tipicamente degenerados, misturados com macrófagos e quantidades variáveis de linfócitos e plasmócitos (Fig. 20-39, *B)*. Muitas vezes, o epitélio colunar pseudoestratificado ciliado da bula timpânica é comprometido pelo infiltrado e, frequentemente, forma estruturas menores, semelhantes às glândulas. As áreas de formação de fenda de colesterol são comuns, bem como regiões de hemorragias. A quantidade de fibrose presente na cavidade timpânica é variável e relaciona-se à cronicidade da otite média. A proliferação óssea da bula timpânica é vista com mais frequência do que as erosões ósseas. Os levantamentos mais novos de necropsia de gatos enviados para exames *post mortem* de rotina mostraram que 9,1% apresentavam evidências de inflamação da orelha média. Um estudo recente do *Journal of the American Veterinary Medical Association* (JAVMA) sugeriu uma prevalência bem menor. Entretanto, e mais importante, o estudo confirmou que a doença clínica causada pela otite média é rara quando comparada ao número de gatos com evidência macroscópica da doença. Portanto, ambas as bulas devem ser

abertas rotineiramente quando se realizam os exames *post mortem* em gatos.

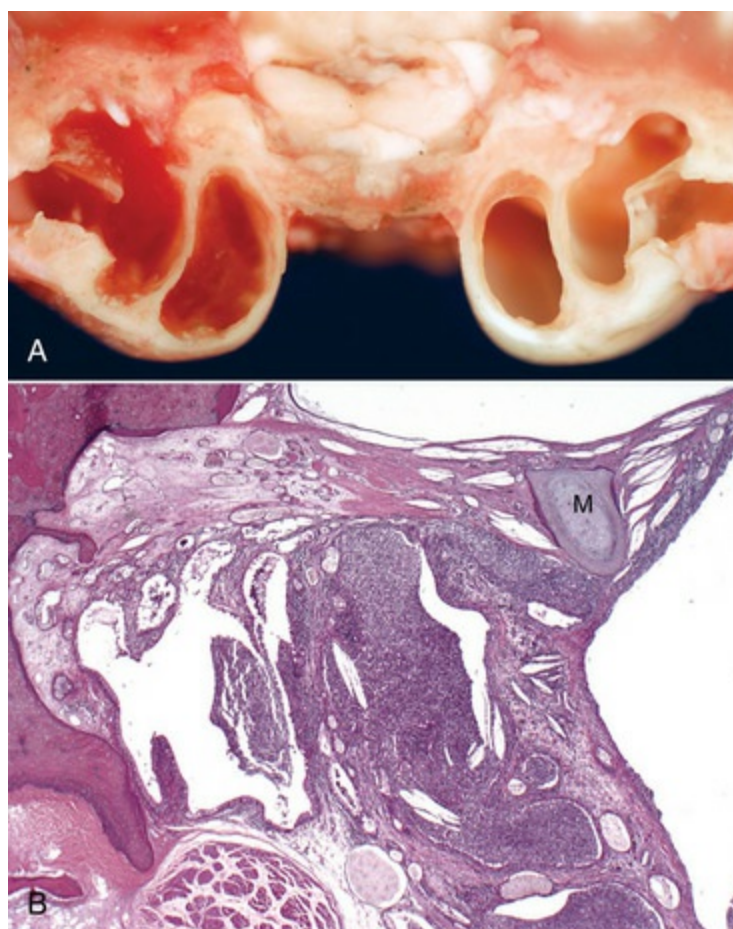



Fig. 20-39 Otite média, gato.

A, Visualização rostral. Um líquido viscoso e avermelhado preenche os compartimentos timpânicos da orelha esquerda. A orelha direita está normal, sem exsudato luminal. O septo da bula está completo e divide a cavidade timpânica em cavidade epitimpânica dorsolateral e cavidade timpânica ventromedial. **B,** Corte histológico da orelha média. A cavidade timpânica contém abundância de exsudato supurativo *(centro)* misturado com inúmeras fendas de colesterol. A submucosa própria da cavidade timpânica torna-se espessada e edematosa devido ao tecido conjuntivo fibroso. Há várias cavidades císticas revestidas por mucosa. O manúbrio *(M)* do martelo fica embutido na membrana timpânica que se torna espessa em decorrência de inflamação crônica (miringite) com fibrose e formação de fenda de colesterol.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Pólipos Nasofaríngeos (Pólipos Inflamatórios)

Os pólipos nasofaríngeos são as massas não neoplásicas inflamatórias mais comuns que afetam gatos frequentemente com menos de dois anos de idade. Também ocorrem com frequência muito menor em cães e já houve um único relato em cavalo. Ainda não se determinou uma causa confirmada, mas as etiologias propostas incluem infecções crônicas do trato respiratório superior, otite média, infecções ascendentes

da orelha média através da tuba auditiva ou defeitos congênitos, como crescimentos aberrantes das remanescências dos arcos branquiais. Como o próprio nome sugere, os pólipos inflamatórios são pedunculados e polipoides, geralmente com superfície lisa (Fig. 20-40). Podem estar restritos à orelha média, projetar-se na nasofaringe através da tuba auditiva ou penetrar no meato acústico externo através da membrana timpânica rompida. Histologicamente, os pólipos inflamatórios têm um cerne fibrovascular infiltrado por inúmeros linfócitos, plasmócitos e macrófagos e são revestidos por epitélio. O epitélio sobrejacente reflete o tecido de origem, quer seja da nasofaringe, tuba auditiva, bula timpânica ou outras posições da cavidade timpânica, e varia de epitélio escamoso estratificado a epitélio colunar pseudoestratificado ciliado misturado às células caliciformes (Fig. 20-41). Os sinais da doença variam, dependendo da localização dos pólipos. Os sinais de otite externa ou otite média podem comumente indicar a presença de pólipos. Outros sintomas incluem corrimento nasal, ótico ou ocular, espirros, dispneia, estridor, alterações da voz, disfagia, inclinação da cabeça, síndrome de Horner, nistagmo e ataxia. De maneira menos comum, os pólipos que provocam obstrução podem causar cianose e síncope.

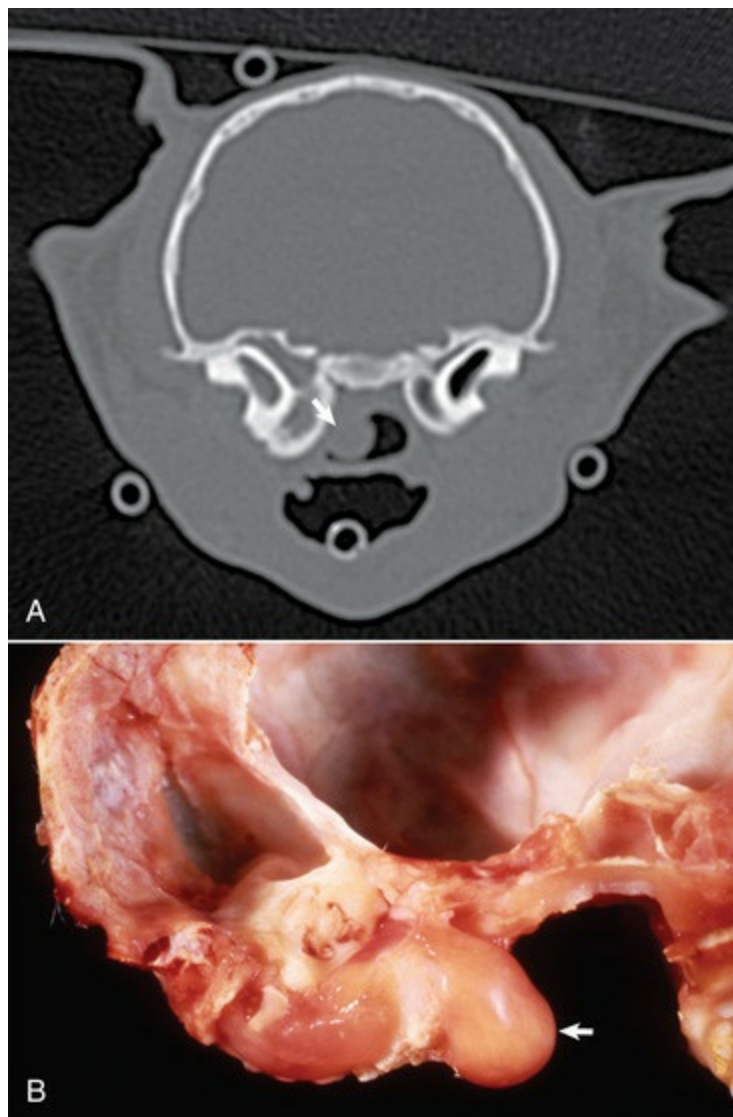



Fig. 20-40 Pólipo nasofaríngeo, gato.

A, Tomografia computadorizada (TC) das bulas timpânicas e faringe. Uma pequena protuberância central de tecido hipoecoico *(seta)* se estende a partir da cavidade timpânica esquerda até a nasofaringe, presumivelmente através da tuba auditiva. **B,** Corte transversal da bula timpânica esquerda e nasofaringe. Um pólipo nasofaríngeo *(seta)* ocupa a bula timpânica e se estende pela tuba auditiva até a nasofaringe. A superfície lisa e brilhante indica que é revestida por epitélio. A orelha interna encontra-se aberta nesta visualização e os giros espirais rostral e ventral da cóclea estão presentes.

*(**A** cortesia de Dr. N. Dykes, College of Veterinary Medicine, Cornell University; **B** cortesia de Dr. J. Render, North American Science Associates.)*

A

B

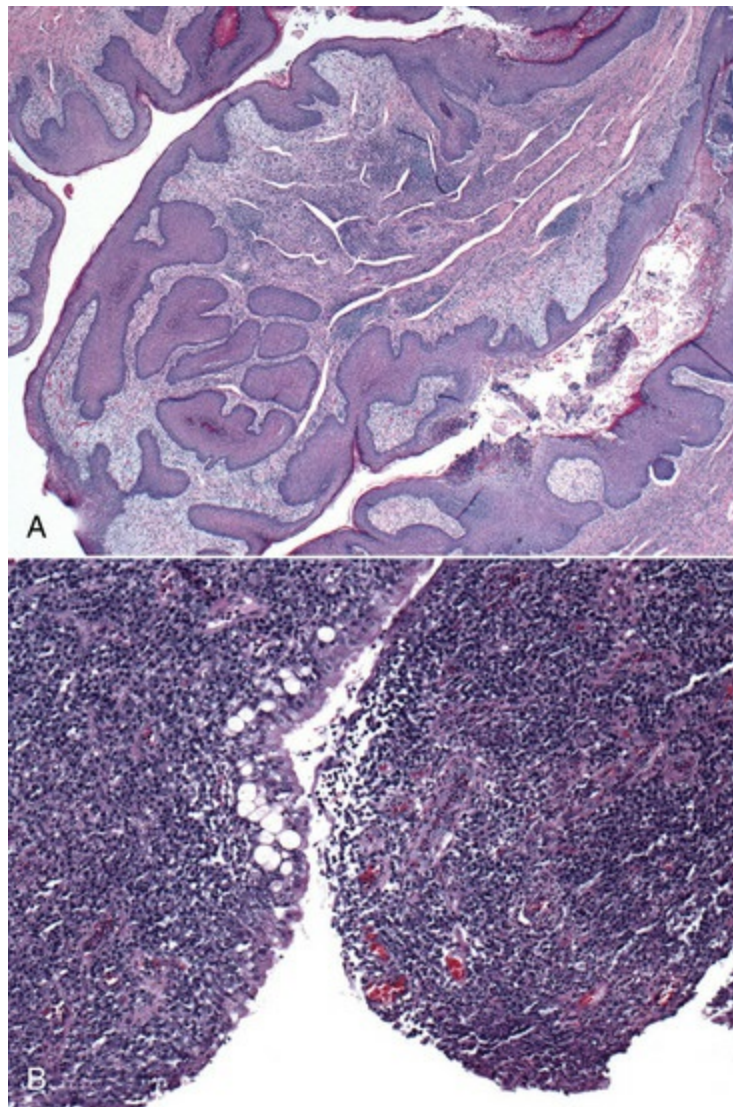



Fig. 20-41 Pólipos nasofaríngeos inflamatórios, gatos.

A, Corte histológico do pólipo mostrado na Figura 20-40, *A.* A mucosa que reveste a superfície deste pólipo é formada principalmente por epitélio escamoso estratificado hiperplásico, mas, em alguns casos, os pólipos também podem ser revestidos por epitélio colunar ciliado misturado com células caliciformes. A lâmina própria contém uma abundância de células inflamatórias crônicas. Coloração H&E. **B,** A lâmina própria deste pólipo está parcialmente obscurecida pelo infiltrado denso de linfócitos, plasmócitos e macrófagos. A mucosa é composta por células epiteliais colunares pseudoestratificadas e ciliadas misturadas com células caliciformes e foi focalmente erodida ou ulcerada. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. D. Schafer, College of Veterinary Medicine, Cornell University; **B** cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)*

Os pólipos inflamatórios ocorrem com frequência muito menor em cães e cavalos. Com base em estudos publicados, a idade de início geralmente é avançada. Nos poucos relatos de pólipos inflamatórios em cães, estes ocorreram principalmente em cães machos. As características macroscópicas e histológicas, bem como os sinais clínicos, são virtualmente idênticas às que foram descritas nos gatos.

Neoplasias da orelha média

As neoplasias raramente ocorrem na orelha média. Os carcinomas de células escamosas são diagnosticados com maior frequência em cães e gatos. As neoplasias podem originar-se na orelha média ou no canal da orelha externa e penetrar através da membrana timpânica, atingindo a cavidade timpânica. O crescimento neoplásico tende a ser expansivo e infiltrativo com evidências de lise óssea das bulas, lise da parte petrosa do osso temporal e invasão intracraniana. Os danos locais ao nervo facial ou vestibulococlear podem causar sinais vestibulares, paralisia do nervo facial ou síndrome de Horner. Tanto em gatos quanto em cães, é muito comum observar dor ao abrir a boca.

Inflamação da orelha interna

Otite Interna (Labirintite)

A otite interna é resultante da extensão da otite média. Pode ocorrer com ou sem osteomielite da parte petrosa do osso temporal. Com o tempo e a gravidade, as lesões avançam como retrógradas através do meato acústico interno até a cavidade craniana, resultando em meningite, ventriculite e encefalite. Macroscopicamente, existe um exsudado típico na orelha média que varia de serossanguinolento a supurativo e granulomatoso. Microscopicamente, o infiltrado inflamatório que afeta a orelha média é tipicamente composto por neutrófilos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos. Dentro do labirinto membranoso, quantidades menores de neutrófilos misturados com fibrina podem ser encontradas na perilinfa (Fig. 20-42). Quantidades menores de linfócitos e plasmócitos podem infiltrar a lâmina própria da mucosa interna da orelha. A porta de entrada mais plausível é através do revestimento membranoso da janela redonda ou coclear (Fig. 20-21).

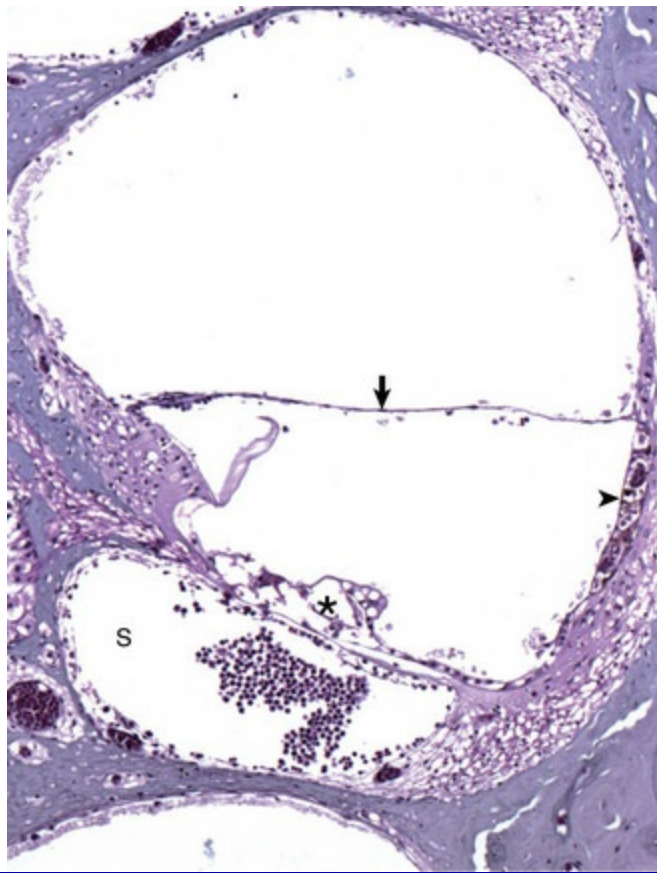



Fig. 20-42 Otite interna, cobaia.

O compartimento ventral, conhecido como escala timpânica *(S),* contém um grande agregado luminal de células inflamatórias, principalmente heterófilos (neutrófilos). Há poucas células inflamatórias presentes no ducto coclear e escala vestibular. A membrana vestibular *(seta)* encontra-se intacta. A membrana tectorial foi artificialmente separada do órgão de Corti, que também foi presumivelmente distorcido de forma artificial *(asterisco).* Estria vascular *(ponta da seta).* Ver a Figura 20-21com o diagrama da estrutura. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)

Doença vestibular da orelha interna

Danos em qualquer parte do sistema vestibular (ver a seção anterior Sistema Vestibular) levam a uma condição chamada, de maneira coletiva, de *doença vestibular*. Embora a lesão possa estar localizada perifericamente (receptores sensoriais da orelha interna, gânglios vestibulares ou axônios periféricos do nervo craniano [NC] VIII) ou centralmente (núcleos vestibulares do bulbo, projeções vestibulares no tronco cerebral rostral, cerebelo ou medula espinal), os animais afetados tipicamente exibem inclinação da cabeça, nistagmo, ataxia assimétrica, andar em círculos e paralisia facial variável.

A doença vestibular congênita foi relatada em determinadas raças de cachorros

(Doberman, Pastor Alemão, Cocker Spaniel, Beagle e Akita) e, mais comumente, em raças de gatos orientais (Siamês, Tonkinese e Burmese). A causa dessa doença ainda não é amplamente bem compreendida, pois a maioria dos animais afetados recupera-se espontaneamente ou compensa nas primeiras semanas de vida. Lesões macroscópicas não estão tipicamente presentes. Como resultado do curso clínico, as lesões histológicas geralmente não são relatadas. Contudo, em um relato, uma pequena quantidade de filhotes de Dobermans apresentava evidências de infiltração linfocítica intensa da submucosa própria da orelha interna e média. O sinal clínico mais comum é a inclinação da cabeça com graus diversos de ataxia. Nistagmo também foi relatado, mas é uma característica menos proeminente. A surdez também esteve presente em alguns casos.

Otite interna com otite média concomitante é a causa mais comum de doença vestibular periférica. A otite média isoladamente não resulta em doença vestibular, mas se os déficits forem detectados e compatíveis com a doença vestibular periférica, é possível confirmar o envolvimento concomitante da orelha interna. As causas incluem (1) infecções virais, como as causadas pelo vírus da cinomose canina e vírus da peritonite infecciosa felina; e (2) infecções bacterianas, riquétsias (febre maculosa, erliquiose, bartonelose), protozoárias (toxoplasmose, neosporose) e micóticas (criptococose, blastomicose, histoplasmose, coccidioidomicose). Um pequeno grupo de cavalos afetados apresentava paralisia do nervo facial concomitante. Ver as discussões anteriores sobre as características histológicas e macroscópicas da otite média e interna.

A doença vestibular periférica idiopática é considerada a segunda forma mais comum de doença diagnosticada em cães e gatos. Os cães geralmente encontram-se em fase geriátrica no momento do diagnóstico. Nos gatos, a idade é menos importante, mas a maioria dos casos é diagnosticada no verão e outono nas regiões nordeste e do meio do Atlântico dos Estado Unidos. A causa ainda não foi determinada e lesões específicas ainda não foram identificadas. Uma característica clínica importante para se fazer o diagnóstico é a presença de sinais de doença vestibular periférica na ausência de paralisia do nervo facial ou síndrome de Horner

concomitante.

A neoplasia aural ou intracraniana pode se originar, comprimir ou infiltrar nas partes labirínticas ou neurais do sistema vestibular. Os neurofibromas vestibulares ou schwannomas podem se originar a partir do nervo vestibulococlear (Figs. 14-114 e 14-115). A compressão ou invasão dos tecidos moles da cabeça e orelha, crânio, tronco cerebral ou cerebelo pode resultar em déficits vestibulares significativos. Com base no diagnóstico por imagem, as lesões líticas das bulas timpânicas ou parte petrosa do osso temporal são mais comumente associadas à neoplasia aural do que à otite média ou interna. Os sinais associados à neoplasia intracraniana dependem mais da localização da neoplasia do que de seu tipo. Macroscopicamente, a neoplasia pode surgir ou infiltrar uma parte do sistema vestibular central. De maneira alternativa, a massa pode causar hidrocefalia obstrutiva ou herniação cerebral, resultando em déficits neurológicos mais amplamente disseminados.

Vários agentes terapêuticos podem causar doença vestibular. Agentes ototóxicos, como antimicrobianos aminoglicosídeos, furosemida, agentes antineoplásicos que contêm platina e salicilatos são algumas das categorias de produtos químicos que causam lesão ou morte das células ciliadas neurossensoriais do labirinto membranoso. Na maioria dos casos, a surdez que se desenvolve é permanente, enquanto a doença vestibular de outras causas não tóxicas pode melhorar ou resolver-se completamente com o tempo. O metronidazol é um agente antimicrobiano capaz de causar neurotoxicidade resultando em doença vestibular. O mecanismo exato não é totalmente conhecido, mas as teorias dizem ser modulado por receptores do ácido γ-aminobutírico (GABA) no vestibulocerebelo, podendo resultar em degeneração axonal. Os sinais se resolvem tipicamente com a interrupção da terapia. Há muito pouco publicado documentando as lesões associadas à terapia com metronidazol.

Perda Auditiva e Surdez

A perda auditiva e surdez podem ser congênitas ou adquiridas e seus tipos podem ser categorizados como surdez de condução ou neurossensorial. A surdez dos animais com meato acústico externo patente provavelmente tem origem congênita. O exame audiométrico detectou a percepção sonora pela primeira vez em filhotes de gatos com

cinco dias de idade e filhotes de cães com 14 dias. Os animais que sabemos que ouvem normalmente e, que, em sequência, tiveram perda auditiva sofreram de surdez adquirida. Um meato acústico externo patente, membrana timpânica intacta, ossículos auditivos em funcionamento, perilinfa e endolinfa da cóclea normais definem a parte condutora da audição e, assim, qualquer dano ou perda dessas estruturas causa a surdez de condução. A contribuição neurossensorial à audição inclui as membranas e células neurossensoriais do labirinto membranoso e conexões neurais associadas. Qualquer interferência nas vias neurais ou lesão nas células ciliadas mecanossensoriais causa a surdez neurossensorial.

As causas da perda auditiva de condução incluem (1) estenose do meato acústico externo, que pode ser congênita ou adquirida secundariamente à otite externa; (2) otite externa crônica, que provoca estreitamento do meato acústico externo ou rompimento da membrana timpânica e deficiência na transmissão sonora; (3) danos aos ossículos auditivos ou lesão da membrana timpânica decorrente de otite média; e (4) danos de neoplasias que afetam qualquer parte do sistema condutor. O reparo ou remoção da causa da surdez de condução pode resultar no retorno do funcionamento normal e da audição.

A surdez neurossensorial hereditária congênita é uma desordem comum, principalmente em cães e gatos. Alterações na função do fator de transcrição associado à microftalmia (MITF) ocorrem em dálmatas com surdez neurossensorial congênita e íris azul. O padrão de cor merle é uma diluição de pigmentos relacionada à expressão variável do alelo merle do *locus* de pigmento homólogo *Prata* murino *(SILV)*. Cães homozigotos quanto ao alelo merle dominante têm probabilidade muito maior de surdez do que os heterozigotos. O gene malhado, que resulta em cor de revestimento alternada entre branco e escuro, também está ligado à surdez. Tanto o gene malhado quanto o merle causam o fenótipo de olhos azuis através da supressão de melanócitos na íris e a surdez através da supressão de melanócitos na estria vascular do ducto coclear.

A surdez neurossensorial congênita foi classificada em duas categorias principais baseadas no mecanismo: albinótica e abiotrófica. A forma albinótica ou deformidade

de Scheibe também é conhecida como *degeneração cocleossacular*. Está associada à hipopigmentação e disfunção da estria vascular. A surdez devida à disfunção da estria vascular está relacionada à ausência de melanócitos. A endolinfa é produzida e mantida pela estria vascular, mas, na ausência de melanócitos, esta função é inibida. A endolinfa anormal leva à degeneração das células ciliadas da cóclea, caracterizada pela atrofia da estria vascular, colapso do ducto coclear, degeneração do órgão de Corti, membrana tectorial anormal, atraso na degeneração tardia do gânglio espiral e colapso dos sáculos (Fig. 20-43). A surdez pode ser uni ou bilateral, com até 50% dos gatos de olhos azuis e pelos brancos afetados. Os dálmatas apresentam incidência de 30% da forma albinótica, que é herdada como um gene autossômico dominante.

Fig. 20-43 Surdez albinótica ou do tipo Scheibe, gato.

A membrana vestibular *(setas)* foi rompida e se desmoronou no órgão de Corti *(asterisco)*. A membrana tectorial é difícil de ser distinguida neste corte. A escala média ou ducto coclear encontra-se obliterada. Ver a Figura 20-21 com um diagrama da estrutura. Corte de tecido espesso, coloração azul de toluidina.

(Cortesia de Dr. D.A. Ryugo; from Ryugo DA, Cahill HB, Rose LS, et al: Hear Res 181:73-84, 2003.)

A forma abiotrófica é causada pela abiotrofia das células ciliadas sensoriais (neuroepiteliais) com subsequente atrofia do órgão de Corti, embora o ducto coclear e a estria vascular estejam normais. Tipicamente uma condição bilateral, as células ciliadas do sistema vestibular e sistema coclear são afetadas. Esta forma de surdez é uma condição progressiva, muitas vezes reconhecida em idades mais avançadas. Este

mecanismo pode ser a causa da surdez dos Cavalier King Charles Spaniels, que, tipicamente, não é reconhecida até os três ou quatro anos de idade. Embora se tenha muito conhecimento clínico e funcional sobre esta doença, devido à necessidade de rápida fixação e descalcificação dos tecidos afetados, sabe-se muito pouco sobre a patogênese ou histopatologia desta forma.

A surdez neurossensorial adquirida ocorre com maior frequência de maneira secundária à otite média. A inflamação se estende pela janela redonda ou coclear até o labirinto membranoso. Pode causar danos às células ciliadas neurossensoriais, resultando em sinais vestibulares e surdez. De modo menos comum, a neoplasia que envolve a parte petrosa do osso temporal e nervos associados pode causar surdez através de compressão.

Presbiacusia refere-se à surdez relacionada à idade que ocorre quando o animal envelhece. A patogênese da presbiacusia pode estar relacionada à artrose das articulações dos ossículos auditivos ou, mais provavelmente, a uma forma tardia de abiotrofia das células ciliadas sensoriais da cóclea. Assim, representa uma forma adquirida de surdez que pode ser resultado de anomalias neurossensoriais ou de condução. Estudos histológicos mostraram perdas profundas de células ciliadas e perdas neuronais, mais proeminentes nos espirais basais da cóclea. Isto pode ser comparado à presbiacusia dos seres humanos.

O trauma acústico causado por ruído é a causa principal de surdez nas pessoas. A lesão tem como foco principal o órgão de Corti. Lacerações se formam nas estruturas de sustentação do órgão de Corti, provocando a liberação de células ciliadas na endolinfa e lesão vascular que resulta em sangramento nos compartimentos da cóclea. Várias semanas após a lesão inicial, o órgão de Corti encontra-se totalmente degenerado, a princípio devido à perda de células ciliadas externas, seguida pela perda das células ciliadas internas. Há também uma degeneração retrógrada dos tratos nervosos associados.

Ototoxicidade é outro meio de surdez adquirida. Muitos compostos são conhecidos como ototóxicos, incluindo antibióticos aminoglicosídeos, agentes quimioterápicos que contêm platina, furosemida, salicilatos e limpadores óticos. Para

exercer toxicidade, as ototoxinas precisam atingir a orelha interna. Este processo pode ocorrer através da disseminação hematogênica, difusão reforçada através de uma membrana timpânica sob influência de otite média ou através de membrana timpânica perfurada. Após entrar na cavidade timpânica, os compostos ototóxicos ganham acesso à orelha interna pela difusão através da janela redonda. A ototoxicidade tem como alvo as células ciliadas. Conforme já discutido, as células ciliadas dos sistemas vestibular e coclear sucumbem e ficam lesionadas ou morrem por apoptose. A surdez tende a ser permanente, ao passo que a doença vestibular é mais transitória.

Distúrbios de cavalos

Anomalias do desenvolvimento

Cistos Dentígeros (Odontomas Temporais, Cistos Periauriculares)

Os cistos dentígeros (também conhecidos como odontomas temporais, teratomas temporais, cistos temporais, fístulas aurais, dentes das orelhas e polidontia heterotópica) são cistos raros, não hereditários e congênitos que ocorrem rostral e ventralmente à base da pina da orelha (Fig. 20-44). Também ocorrem na testa, seios paranasais e parte petrosa do osso temporal. Tipicamente em forma de cantil devido à fístula longa e estreita que drena na superfície, os cistos dentígeros mais frequentemente são unilaterais e originam-se na região temporal, como resultado de células-tronco dentais mal posicionadas provenientes do primeiro arco branquial, que se deslocam na primeira fenda branquial. Microscopicamente, a fístula e a cavidade são revestidas por epitélio escamoso estratificado e dentes de várias fases de diferenciação compostos por dentina, cemento e esmalte. Os dentes estão frouxa ou firmemente fixados aos ossos do crânio subjacentes, temporal ou parietal. Tecido de glândula salivar também pode estar presente. Quando os cistos dentígeros não contêm dentes ou estruturas dentárias, são chamados de *cistos dermoides*. Nas ovelhas, os cistos dentígeros ocorrem na região do incisivo inferior e são chamados de *cistos odontogênicos dos ovinos*.

Fig. 20-44 Cisto dentígero, aurícula direita, cavalo.

Há uma massa firme na borda craniomedial da aurícula direita representando um cisto dentígero *(seta)*. Ao longo da borda craniodorsal dessa massa encontramos uma abertura externa para um trato fistuloso *(ponta de seta)*. Espalhadas pela superfície côncava da aurícula, há várias placas auriculares pálidas, placas aurais (Fig. 20-46).

(Cortesia de Dr. P. Fretz, The Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan.)

Distúrbios diversos

Condrose Auricular

Condrose auricular é uma doença de cavalos semelhante à condrite auricular (ver a seção Distúrbios de Cães e Distúrbios de Gatos), mas com uma diferença principal: ausência de inflamação e condrite. A causa dessa condição ainda não foi determinada. A falta de inflamação e a ausência de resposta aos corticosteroides no único caso relatado indicam que a patogênese é distinta da condrite auricular. Macroscopicamente, as lesões são caracterizadas pelo espessamento nodular de ambas as pinas, variando de 3 a 8 mm de diâmetro palpável abaixo da superfície, sem envolvimento aparente da epiderme sobrejacente. Com exceção de hiperceratose paraceratótica leve, as lesões microscópicas são restritas à cartilagem auricular. As placas de cartilagem ficam notadamente espessadas com áreas centrais sem condrócitos e áreas de degeneração e necrose. Outras regiões continham adipócitos e

foram invadidas por pequenos vasos sanguíneos. Ao longo das margens da cartilagem danificada, encontramos áreas de formação de cartilagem nascente com condrócitos macrocíticos e matriz profundamente basofílica presente na interface. No entanto, não havia evidência de infiltração da cartilagem ou tecido mole periférico por células inflamatórias. No único caso relatado, os nódulos não eram doloridos e eram persistentes.

Osteoartropatia Temporo-hioide

A articulação temporo-hioide é uma sincondrose permanente que conecta o proximal osso estiloioide com a parte petrosa do osso temporal através da cartilagem tímpano-hioide. Essa articulação está bem próxima à orelha interna e média. Não há uma compreensão completa do movimento da articulação normal, mas acredita-se que a articulação temporo-hioide funcione com o movimento de amortecimento do aparelho hioide durante o movimento da língua. A osteoartropatia temporo-hioide é uma doença óssea proliferativa da articulação temporo-hioide que pode ser resultante de (1) agentes infecciosos que incitam a doença através da extensão local da otite média/interna, disseminação hematogênica, infecção ascendente do trato respiratório ou extensão de doença da bolsa gutural; ou (2) doença prematura degenerativa da articulação temporo-hioide.

Micro-organismos Infecciosos

A otite média causa osteíte ventral da cavidade timpânica e, devido à proximidade com a articulação temporo-hioide, a osteoartrite da articulação ocorre em decorrência da extensão da inflamação. A osteomielite e a proliferação periosteal do osso resultam em anquilose da articulação temporo-hioide e fusão do osso estiloioide com a parte petrosa do osso temporal (Fig. 20-45). Além disso, a parte óssea do meato acústico externo também está em aposição bem próxima e pode se estreitar como resultado da exostose e osteoartrite. Os agentes infecciosos também podem afetar esta região via outras rotas que causam lesões semelhantes.

Fig. 20-45 Artropatia temporo-hioide, cavalo.

O osso estiloioide esquerdo desta égua puro sangue inglês ficou espessado e uniu-se ao osso temporal.

(Cortesia de Dr. R. Peters, Cummings School of Veterinary Medicine, Tufts University.)

Doença Articular Degenerativa Prematura

O espessamento do estiloioide proximal e anquilose da articulação temporo-hioide podem ser resultantes da doença articular degenerativa. Em um estudo recente, alterações da remodelação óssea relacionadas à idade foram documentadas na articulação temporo-hioide, incluindo (1) desenvolvimento do osso estiloioide proximal em forma de clava; (2) arredondamento da sinostose com a parte petrosa do osso temporal; e (3) extensão de osteófitos da parte petrosa do osso temporal, envolvendo, tipicamente, a cabeça do estiloioide e, em alguns casos, fazendo uma ponte na articulação. Essas alterações proliferativas foram tipicamente observadas de forma bilateral, mas nunca foram tão graves quando as observadas na osteoartropatia temporo-hioide. No estudo, as alterações histológicas foram mais acentuadas em cavalos mais velhos. Havia desorganização marcante da articulação com irregularidade acentuada na profundidade da fibrocartilagem da articulação, uma variação de partição à fragmentação da porção petrosa do osso temporal ao longo da margem da articulação, junções condro-ósseas notadamente irregulares, substituição fibrosa extensa do osso periarticular, espessamento acentuado do periósteo e aglomeração notável de condrócitos com heterogeneidade da matriz circundante. Não havia áreas de inflamação ativa nas seções examinadas.

A doença clínica geralmente é muitas vezes categorizada em duas síndromes. No primeiro quadro, os cavalos demonstraram comportamento anormal, como balançar a cabeça, esfregar as orelhas, e problemas de mastigação, parecendo ter algo na boca. A segunda síndrome está relacionada à fratura por meio da articulação anquilosada, levando a sinais que podem ser atribuídos à lesão vestibular aguda ou do nervo facial. Os cavalos afetados raramente desenvolveram meningite.

Placas Aurais (Papilomatose Aural)

As placas aurais (também conhecidas como papilomas da orelha equina, acantoma papilar, dermatite hiperplásica da orelha ou "fungo da orelha") ocorrem em cavalos com mais de um ano de idade e são consideradas a causa da disseminação do papilomavírus entre cavalos por picadas de moscas. Macroscopicamente, as lesões são caracterizadas como placas salientes, bem demarcadas, hipopigmentadas e hiperceratóticas, que se originam a partir da superfície côncava da aurícula (Fig. 20-46, *A*). As placas possuem, tipicamente, 1 a 3 mm de diâmetro, mas podem se sobrepor e envolver áreas maiores. Ao microscópio, a epiderme é moderadamente hiperplásica com estrato córneo variavelmente hiperceratótico. A camada granulosa tende a ser bem proeminente. Unidades ou aglomerados de coilócitos encontram-se espalhados pela epiderme afetada. As células epiteliais basais tendem a ser mal pigmentadas quando comparadas à epiderme periférica, mais normal (Fig. 20-46, *B)*. Várias técnicas moleculares foram utilizadas para demonstrar o papilomavírus na epiderme das placas. Clinicamente, as placas aurais quase não se resolvem de maneira espontânea, mas geralmente têm pouca importância, a menos que sejam infectadas por bactérias secundárias ao trauma.

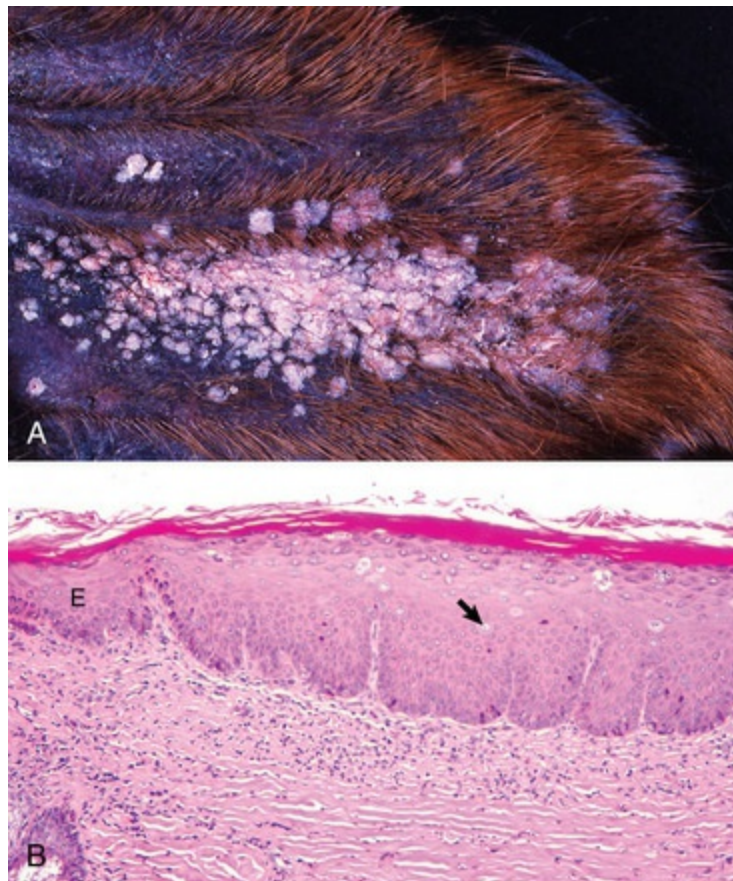



Fig. 20-46 Placas aurais, cavalo.

A, Superfície côncava da aurícula direita**.** Massas cinza-esbranquiçadas, múltiplas, hipopigmentadas e exofíticas cobrem a parte central da aurícula Muitas vezes, essas placas coalescem para formar uma grande massa. **B,** Corte histológico de uma placa auricular. O epitélio escamoso estratificado encontra-se hiperplásico. Quando comparadas ao epitélio normal mais adjacente e basalmente pigmentado *(E)*, as células basais epiteliais estão hipopigmentadas. Espalhados por essa massa séssil estão os coilócitos *(seta)*. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. Rob Fairley, The Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan; **B** cortesia de Dr. Rob Bildfell, College of Veterinary Medicine, Oregon State University.)*

Doença da Bolsa Gutural

Ver os Capítulos 9 e 17.

Distúrbios de ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

Anomalias do desenvolvimento

β-Manosidose de Bovinos e Caprinos

β-manosidose é uma doença de acúmulo lisossomal autossômica recessiva causada por uma deficiência de glico-hidrolase β-D- manosidase, que leva ao acúmulo dos

substratos oligossacarídeos da β-manosidase em lisossomos de vários tipos celulares localizados nos tecidos nervoso, renal, tireoide e linfoide. Esta doença foi descrita pela primeira vez em cabritos Nubianos e, depois, relatada em bezerros Salers. Os animais recém-nascidos não conseguiam se levantar e tinham cabeças em forma de cúpula, tremores intencionais, nistagmo e síndrome de Horner bilateral. Macroscopicamente, os animais afetados apresentavam aurículas torcidas e dobradas dos dois lados, o que foi mais grave nos cabritos Nubianos do que nos bezerros Salers. Além disso, os cabritos Nubianos apresentaram surdez neurossensorial e os bezerros Salers tinham função auditiva normal. Em ambas as espécies, houve um estreitamento da parte cartilaginosa do meato acústico externo. As bulas timpânicas são normais nos caprinos, mas menores nos bezerros. A mucosa da orelha média dos caprinos forma projeções polipoides proeminentes e, consequentemente, reduz o volume da cavidade timpânica.

Microscopicamente em ambas as espécies, vacúolos intracitoplasmáticos proeminentes (lisossomos, Cap. 14) estavam presentes nas células do ducto coclear, incluindo células ciliares cocleares, células de sustentação do órgão de Corti, células da estria vascular, células mesoteliais que revestem a escala timpânica, neurônios do gânglio espiral, células da membrana de Reissner, células endoteliais e fibroblastos.

Doenças parasitárias

Otite por Estefanofilariose

A otite causada por estefanofilariose, normalmente chamada de *ferida de verão*, ocorre em bovinos e búfalos e é causada por *Stephanofilaria zaheeri*. A picada de moscas está associada à transmissão do parasita para a aurícula e a infestação é dolorosa. As lesões macroscópicas são mais evidentes na superfície côncava da aurícula e variam de congestão à inflamação com hemorragia, encrostamento severo (paraqueratose) em casos crônicos e alopecia com despigmentação. Microscopicamente, as microfilárias estão presentes na epiderme e derme auricular, juntamente com linfócitos, macrófagos, glândulas sebáceas hiperplásicas ou degeneradas e hemorragia. As microfilárias na derme geralmente estão mortas e

localizadas em áreas infiltradas por macrófagos, eosinófilos e plasmócitos. Postula-se que esta lesão possa representar uma forma de resposta imunológica. Os casos crônicos de “ferida de verão” podem resultar em transformação displásica ou neoplásica das células da epiderme, provavelmente ligada à mitose celular excessiva e a mutações dos genes que surgem em células somáticas se dividindo rapidamente (Caps. 1 e 6).

Otite da Espécie *Rhabditis*

O nematoide de vida livre, saprófito e rabditiforme do gênero *Rhabditis* é a causa de otite externa em bovinos. As infecções concomitantes com o ácaro *Raillietina auris* e levedura *Malassezia* spp. também são comuns. *Rhabditis* spp. ocorre em climas tropicais e subtropicais da África e em algumas regiões do Brasil. *Rhabditis* spp. infecta e prolifera-se no meato acústico externo. O gado infestado pode parecer assintomático ou apresentar depressão, otorreia, otite média e interna, paralisia de nervo craniano, meningite, andar em círculos, decúbito e morte. A temperatura ambiental elevada e a alta umidade são os principais fatores de risco que contribuem para a ocorrência desta doença; fatores de risco adicionais incluem raça, presença de chifres, irritação ou lesão da pele auricular causada por determinados tipos de inseticidas e a idade. Exemplos de fatores de risco: (1) raças puras e cruzadas de gado *Bos indicus,* como Gir, que têm aurículas longas e pendentes que oferecem um ambiente mais favorável para infecções; (2) na raça de gado *Bos indicus,* acredita-se que os chifres comprimam o meato acústico externo e, assim, aumentem a suscetibilidade a infecções; (3) o gado tratado por imersão com acaricida foi mais infestado por *Rhabditis* spp. em comparação ao gado tratado ao uso de *sprays;* e (4) como o gado mais velho acumula mais matéria orgânica no meato acústico externo, acredita-se que isto ofereça um melhor ambiente para infestações por *Rhabditis* spp.

Neoplasias

Melanomas Aurais de Caprinos Angorá

A radiação UV (Cap. 6) desempenha um papel importante na indução de melanomas

malignos na superfície dorsal da aurícula de cabras Angorá (Fig. 20-47). Um local menos comum é a base dos chifres e a banda coronária dos cascos. Macroscopicamente, esta neoplasia é caracterizada por um nódulo preto único ou múltiplo, localizado tanto superficial quanto subcutaneamente. Os melanomas aurais são mais agressivos e disseminam-se, inicialmente, pela invasão local em áreas como os seios frontais, seguida pela rápida e ampla disseminação da metástase em linfonodos regionais e outros sistemas de órgãos, como o fígado. Microscopicamente, essas células neoplásicas são poligonais ou fusiformes, altamente pigmentadas e moderadamente pleomórficas. As figuras de mitose podem ser numerosas. Tipicamente, as células neoplásicas coram-se fortemente com melanina A. Um estudo demonstrou forte expressão de p53 nas células neoplásicas, mas sua importância ainda não foi determinada (Cap. 6).

Fig. 20-47 Melanomas auriculares, cabra Angorá branca.

Há dois melanomas ulcerados, exofíticos e escuros crescendo na superfície convexa da aurícula. Uma inspeção mais próxima revela vários melanomas menores. Essas neoplasias são extremamente malignas e acredita-se que sejam causadas por radiação ultravioleta (UV).

(Cortesia de Dr. K.G. Thompson, Institute of Veterinary, Animal & Biomedical Sciences, Massey University.)

Distúrbios de suínos

Distúrbios diversos

Canibalismo da Orelha

O canibalismo da orelha parece estar ligado à prática de sistemas de criação com confinamento intensivo e corte da cauda. Alta densidade populacional, aumento da competição por alimentos, baixa ingestão ou ingestão inadequada de proteínas e condições microclimáticas inadequadas são condições que provavelmente aumentam o estresse e a irritabilidade dos leitões, resultando em agitação e comportamentos aberrantes. É provável que o corte da cauda simplesmente redirecione o foco de tal comportamento para as orelhas, já que representam duas protuberâncias e são objetos facilmente acessíveis. Eventualmente, os leitões começam a sugar ou comer as orelhas dos colegas até ficarem vermelhas e ulceradas. A aparências dessas lesões e o gosto do soro e sangue atraem outros leitões para a sucção ou mastigação das orelhas e, assim, pioram as lesões. Nesta fase, os leitões afetados sentem dor intensa. Macroscopicamente, as lesões são tipicamente bilaterais e afetam as partes mais ventrais das orelhas, sendo caracterizadas por bordas auriculares traumatizadas e rasgadas com crostas. O restante da aurícula fica vermelho e espessado. A repetição do trauma pode provocar a formação de abscessos intradérmicos ou intracondrais localizados. Também pode representar um foco de infecção que se dissemina de forma sistêmica como uma septicemia, tal como *Streptococcus* spp. Microscopicamente, as lesões são consistentes com as alterações teciduais descritas na inflamação aguda (Cap. 3).

Necrose da Orelha (Síndrome da Orelha Necrótica e Espiroquetose Ulcerativa da Orelha)

A necrose da orelha, que também é conhecida como síndrome da orelha necrótica e espiroquetose ulcerativa da orelha, ocorre em leitões com seis a nove semanas e acredita-se ser causada por uma bactéria espiroqueta do gênero *Treponema*, que é transmitida entre os animais através de rachaduras da pele causadas por mordidas nas orelhas. Macroscopicamente, as lesões parecem ulceradas, hemorrágicas e com crostas na margem inferior da aurícula, perto da base da orelha. Em casos graves,

toda a margem da orelha pode ser afetada. A derme e hipoderme abaixo das crostas ficam tipicamente espessadas devido a edema e hiperemia ativa, variando de cor desde acinzentada até avermelhada. Microscopicamente, as espessas crostas serocelulares geralmente contêm cocos ou cocobacilos cobrindo a epiderme ulcerada, que também contém grandes quantidades de neutrófilos misturados aos debris celulares (inflamação aguda). A vasculite é evidente em ambas as arteríolas e vênulas da derme mais profunda com degeneração fibrinoide, hiperplasia mediana e trombose. A epiderme não ulcerada adjacente é hiperplásica com profundos prolongamentos invaginantes epidérmicos (resposta reparativa). A coloração de Warthin-Starry (metodologia de impregnação pela prata) foi usada para identificar espiroquetas na junção entre os tecidos necróticos e em reparação, bem como na derme mais profunda que tem vasculite, edema e hemorragia.

Distúrbios de cães

Doenças parasitárias

Dermatite Parasitária Auricular: *Stomoxys calcitrans*

A mosca dos estábulos adulta, *Stomoxys calcitrans,* é responsável pela dermatite crostosa hemorrágica nos cães. Embora as infestações também possam afetar a face, essas moscas dos estábulos têm a tendência de se alimentar nas pontas das orelhas de cães com orelhas eretas ou em torno das margens com as orelhas pedunculares. As orelhas afetadas são tipicamente vermelhas e alopécicas com hemorragia crostosa vermelho-escura na superfície. Cronicamente, as orelhas podem ficar mais espessas e firmes devido à resposta inflamatória granulomatosa. Histologicamente, há uma intensa dermatite perivascular a intersticial com áreas de necrose e infiltração por numerosos eosinófilos, plasmócitos e macrófagos. A epiderme sobrejacente é irregularmente acantótica, com hiperceratose paraceratótica ou ortoceratose compacta. As orelhas afetadas cronicamente tendem a ter infiltrados mais densos de macrófagos misturados a linfócitos, mastócitos, eosinófilos e plasmócitos que obscurecem a arquitetura anexa normal. Pode haver agregados linfoides

proeminentes. Granulomas discretos também podem estar presentes. Os cães tipicamente sofrem de dor e prurido intenso.

Inflamação

Otite Externa, Média e Interna

Ver a seção Distúrbios de Animais Domésticos.

Granuloma Leproide Canino

O granuloma leproide canino é uma doença micobacteriana incomum que afeta a hipoderme e derme de cães. O agente causador nunca foi cultivado, mas, por meio de técnicas moleculares, a causa do granuloma leproide canino é uma nova micobactéria de crescimento lento relacionada ao grupo do *Mycobacterium simiae*. Considerado um organismo saprófita ambiental, as lesões se formam em decorrência da inoculação dérmica através de feridas traumáticas ou vetores artrópodes. Nódulos únicos ou múltiplos, firmes e indolores originam-se mais frequentemente na superfície dorsal da aurícula, em sua base, mas podem afetar a ponta auricular, a cabeça e os membros anteriores distais. As maiores lesões, com até 5 cm de diâmetro, são alopécicas e frequentemente ulceradas.

Histologicamente, há um infiltrado piogranulomatoso multinodular a difuso avançando da derme para a hipoderme (Fig. 20-48). Os macrófagos podem ser grandes, com citoplasma abundante, e podem formar células gigantes multinucleadas. Os neutrófilos estão misturados com os macrófagos ou podem se aglomerar formando grupos focais. A ocorrência e a quantidade de linfócitos e plasmócitos são extremamente variáveis, geralmente espalhadas por toda a parte e mais proeminentes na margem profunda da massa. A morfologia das micobactérias não é uniforme e inclui morfologias filamentosas a baciliformes com ou sem saliências, ou cocoides. Ao contrário das micobactérias de crescimento rápido do grupo IV de Runyon, que tipicamente apresentam centros piogranulomatosos discretos nos espaços claros que contêm bactérias acidorresistentes positivas, esta morfologia está ausente nos granulomas leproides. Além disso, exsudação caseosa e

mineralização não são características típicas de granulomas leproides. Esta condição é uma doença autolimitante que se resolve espontaneamente dentro de seis meses a partir do diagnóstico inicial. Não houve relatos de envolvimento dos linfonodos regionais ou doença sistêmica. As raças de cães com pelos curtos são predispostas ao desenvolvimento de granulomas leproides caninos sem predileção por gênero. Com base em estudos australianos, mais da metade desses casos foi descrita em cães da raça Boxer e seus cruzamentos. Em um estudo bem menor na América do Norte, a raça Pastor Alemão foi super-representada.

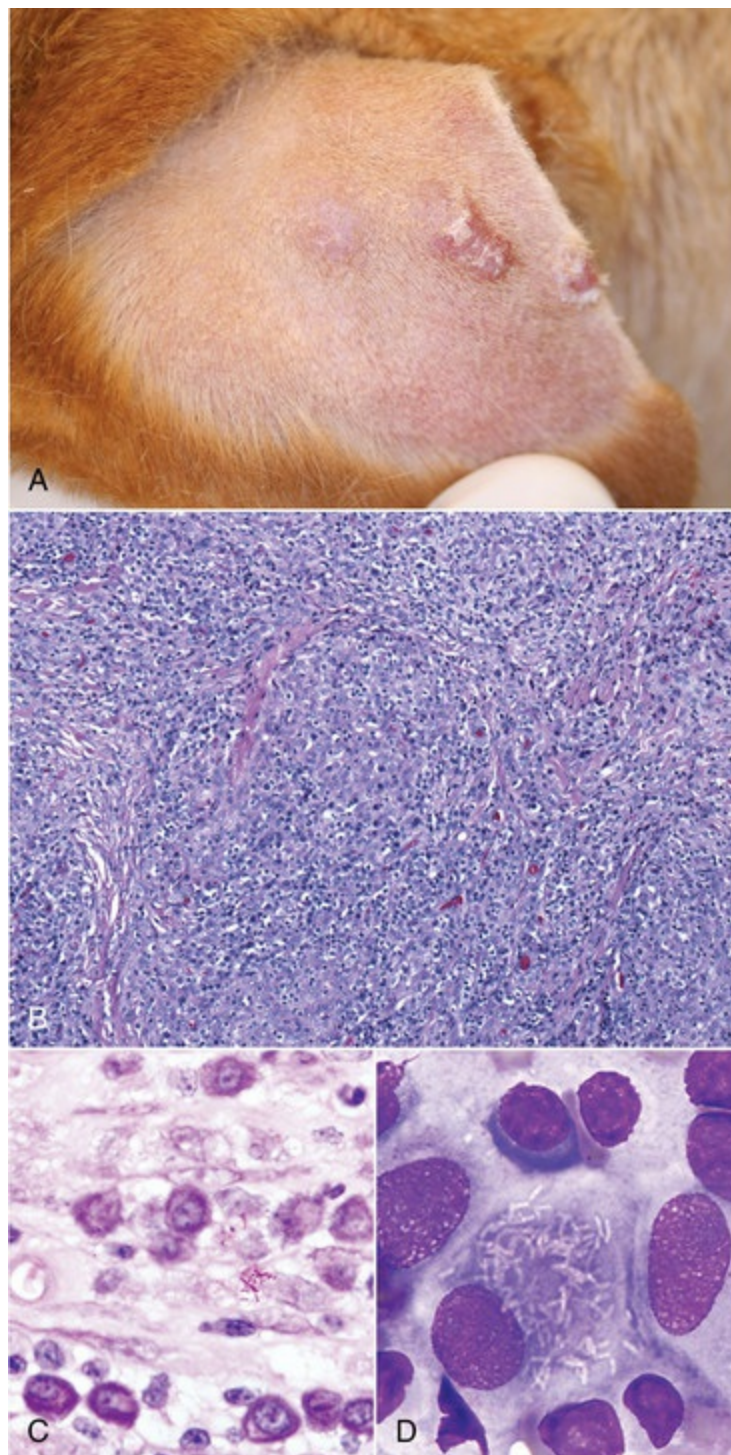



Fig. 20-48 Granuloma leproide (lepromatoso) canino, aurícula, cão.

A, Vários piogranulomas estão presentes na hipoderme da superfície côncava da orelha externa. A pele sobrejacente está erodida ou ulcerada; a úlcera mais à esquerda foi reparada. **B,** Os granulomas contêm vários macrófagos grandes, muitos linfócitos e poucos plasmócitos e neutrófilos. Coloração H&E. **C,** Aumento maior de **B.** Bacilos álcool-ácido resistentes curtos e longos *(cor vermelha),* alguns com uma morfologia de contas, estão presentes no exsudato granulomatoso. Coloração álcool-ácido. **D,** Aspirado com agulha fina da massa. Nessa preparação citológica, há um grande macrófago que contém numerosos bacilos consistentes com o diagnóstico de granuloma leproide canino. Coloração de Romanowsky aquosa.

*(**A** cortesia de Dr. D. Crow, Animal Dermatology Clinic, Dallas, TX; **B** cortesia de Dr. B.L. Njaa, The Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University; **C** e **D** cortesia de Dr. R.W. Allison, The Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)*

Granulomas de Colesterol

Os granulomas de colesterol são uma condição incomum de cães e gatos que se desenvolvem na orelha média. Os fatores de predisposição incluem hemorragia da orelha média, deficiência de drenagem da tuba auditiva e diminuição ou obstrução da ventilação da orelha média. Essas massas expansivas e benignas se desenvolvem em associação à otite média ou a outra doença concomitante da orelha média (Fig. 20-49). Uma característica microscópica proeminente dessas massas são as fendas aciculares aglomeradas e espalhadas (fendas de colesterol), derivadas das membranas dos glóbulos vermelhos em áreas de hemorragia. Ao redor dessas fendas encontramos misturas de macrófagos, plasmócitos, linfócitos e quantidades variadas de neutrófilos, dependendo da duração e do tipo da otite média. Além da fibroplasia, pode haver áreas de necrose e outras regiões de mineralização.

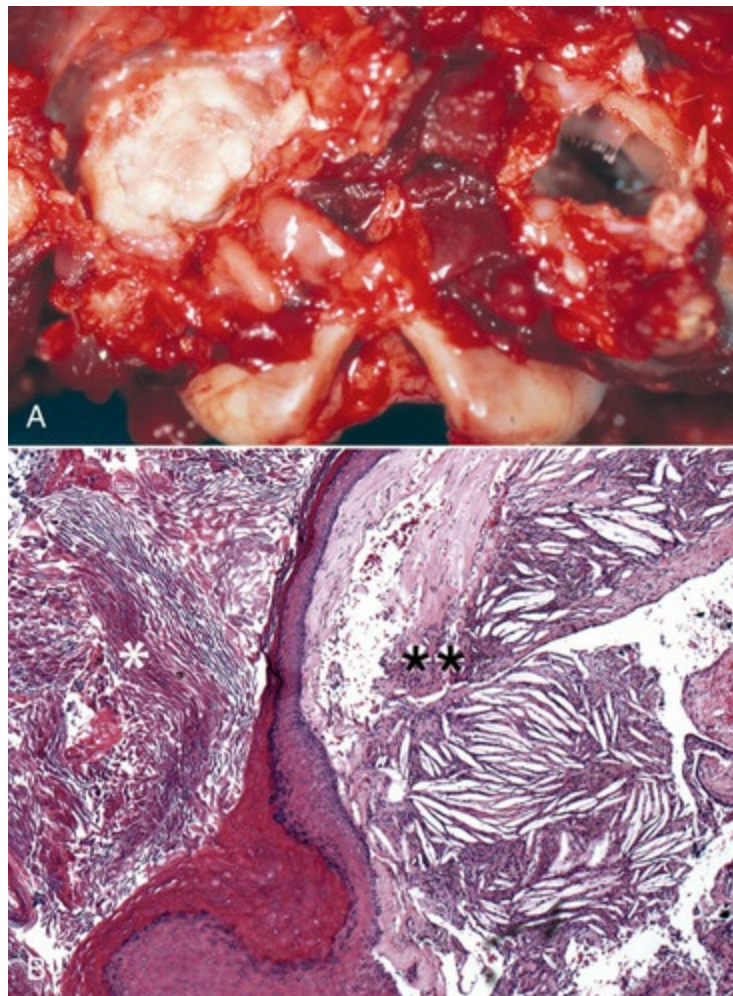



Fig. 20-49 Colesteatoma aural com granuloma de colesterol da orelha média, cão.

A, Visualização ventrodorsal. A cavidade timpânica direita está preenchida com material cheio de

colesterol branco espesso que oblitera o lúmen. A cavidade timpânica esquerda é considerada normal dentro dos limites. Observe as finas espículas do osso com extremidades bulbosas que representam o septo da bula típico dos cães. **B,** Corte histológico da cavidade timpânica mostrada em **A.** A metade esquerda da figura mostra um cisto revestido por epitélio cheio de flocos de ceratina. Trata-se de um colesteatoma *(asterisco)*. A metade direita da figura mostra uma massa composta por tecido conjuntivo fibroso misturado a vários espaços aciculares que representam fendas de colesterol. Esta massa é um granuloma de colesterol *(dois asteriscos)*. Neste caso, tanto um colesteatoma quanto um granuloma de colesterol estão presentes na mesma orelha média. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de Dr. M. Rozmanec, College of Veterinary Medicine, Cornell University; **B** cortesia de Ms. J.M. Cramer e do Dr. A. Alcaraz, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)*

Distúrbios diversos

Colesteatoma Aural (Cisto Epidérmico Aural)

Colesteatomas aurais são massas encontradas mais comumente na orelha média de cães de meia-idade a cães velhos, possivelmente mais comuns em Cocker Spaniels (Fig. 20-49). Embora os colesteatomas aurais sejam cistos benignos, em virtude de sua localização, otite concomitante e crescimento expansível, eles podem ser localmente destrutivos e raramente causam meningite por extensão da desordem.

Há duas teorias principais quanto à origem desses cistos epiteliais. A primeira, e menos popular, é a teoria congênita na qual os restos epiteliais embrionários são a gênese da formação. No entanto, o precedente de otite média e otite externa em todos os casos caninos apoia fortemente a formação de cisto como uma alteração adquirida. A patogênese mais provável é a combinação de otite média e otite externa, resultando em uma pressão negativa prolongada dentro da orelha média, que leva à deformidade e à provável perfuração ou invaginação de uma parte da membrana timpânica na orelha média, onde forma um cisto revestido por epitélio escamoso estratificado e cornificante. Devido à migração epidérmica inerente da superfície externa da membrana timpânica, esses cistos continuam a se expandir em decorrência da produção contínua de ceratina. Além disso, a otite externa crônica pode levar à estenose do meato acústico externo ou sua obstrução, impedindo o fluxo normal de ceratina da membrana timpânica externa para o meato acústico externo. Podem ocorrer ruptura da membrana (Fig. 20-23) e desenvolvimento de um colesteatoma.

Macroscopicamente, embora o nome implique algo muito diferente, os colesteatomas não são neoplasias verdadeiras, mas cistos expansíveis revestidos por epitélio escamoso estratificado queratinizante e cheios de ceratina laminada. Assim, a nomenclatura mais apropriada para esta entidade seria cisto epidérmico aural ou cisto epidérmico da orelha média e externa. A expansão do cisto dentro da orelha média pode resultar no aumento da bula timpânica, bem como em lise óssea das bulas. Pode ocorrer lise da parte petrosa do osso temporal, sempre associada a sinais neurológicos. Esclerose ou reações periosteais da articulação temporomandibular ipsolateral são sequelas comuns.

Microscopicamente, os colesteatomas aurais assemelham-se aos cistos epidérmicos comumente diagnosticados em calquer local da pele. O lúmen contém camadas abundantes de flocos de ceratina. Uma faixa de tecido conjuntivo fibroso bem vascularizado, que pode conter neutrófilos, linfócitos e macrófagos, forma a parede do cisto. Fora da parede, há um tecido de granulação maduro, mais provavelmente uma resposta reparadora para a otite média crônica recorrente. Os granulomas de colesterol podem se desenvolver juntamente com os colesteatomas. Dependendo da duração, da gravidade da otite média e do tamanho do colesteatoma, a bula timpânica pode se tornar osteoesclerótica ou osteolítica.

Os sinais clínicos são atribuíveis a otite externa e otite média concomitante, e podem incluir paralisia do nervo facial, inclinação da cabeça, ataxia, nistagmo e andar em círculos. As lesões normalmente são unilaterais. A audição pode ser prejudicada devido aos danos causados na membrana timpânica ou cadeia ossicular. O envolvimento da articulação temporomandibular muitas vezes resulta em dor ao abrir a boca.

Osteopatia Craniomandibular

A osteopatia craniomandibular é uma lesão proliferativa e não neoplásica que afeta os ossos da cabeça, principalmente das bulas timpânicas (Cap. 16 para maiores detalhes). É uma doença autossômica recessiva das raças Terrier, principalmente o Terrier Branco das Terras Altas do Oeste (West Highland White Terrier). Macroscopicamente, as bulas timpânicas são notadamente aumentadas e cheias do

osso novo. Tipicamente uma lesão bilateral, as bulas afetadas se unem com a mandíbula adjacente, restringindo seu movimento. Microscopicamente, o osso lamelar normal passa por reabsorção osteoclástica e é substituído por um tipo primitivo de osso que se expande além dos confinamentos normais do periósteo. Linfócitos, plasmócitos e neutrófilos invadem a periferia dos ossos afetados. Presumivelmente, o preenchimento das bulas timpânicas com osso novo prejudica a audição ao interferir na função dos ossículos auditivos. Contudo, há uma escassez de relatos confirmatórios.

Distúrbios de gatos

Anomalias do desenvolvimento

Microtia Induzida por Acúmulo Lisossomal em Felinos

Mucopolissacaridose (MPS) VI é uma doença de acúmulo lisossomal relatada com maior frequência nos gatos (Cap. 14). Os gatos afetados apresentam mutações em seu gene 4-sulfatase, que leva ao acúmulo de dermatan sulfato e sulfato de condroitina nos lisossomos das células. Acredita-se que esse acúmulo cause a inibição de outras enzimas lisossômicas e, possivelmente, acúmulo de outros glicolípides. Além das outras características do dismorfismo facial, uma característica da MPS VI é a microtia ou aurículas pequenas, normalmente localizadas em posição mais inferior na cabeça (Fig. 20-50). As lesões macroscópicas podem ser extremamente sutis, a menos que se faça uma comparação direta com os gatos não afetados de idade equivalente. Não há características histológicas específicas das aurículas. A doença clínica está relacionada aos sintomas neurológicos (Cap. 14).

Fig. 20-50 Mucopolissacaridose (MPS) VI, gato.

A, Gato normal. **B,** Gato com MPS VI. As aurículas do gato com MPS VI são menores do que as de um gato normal. A ponte nasal também é mais larga em gatos com MPS VI quando comparada à de um gato normal.

(Cortesia de Dr. M.E. Haskins, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania.)

Inflamação

Otite Externa, Média e Interna

Ver Distúrbios de Animais Domésticos.

Condrite Auricular (Policondrite Recidivante)

A condrite auricular (também conhecida como policondrite recidivante) é uma condição inflamatória rara que acomete os gatos (e cães) e afeta a cartilagem. Acredita-se que seja causada por uma resposta imunomediada ao colágeno tipo II da cartilagem. Macroscopicamente, as lesões são caracterizadas por condrite auricular bilateral e, raramente, por poliartrite não erosiva concomitante, condrite da traqueia e laringe, condrite nasal, inflamação ocular e danos audiovestibulares. As aurículas ficam inchadas, eritematosas, dolorosas, pruriginosas, variavelmente alopécicas e enroladas. Com o tempo, elas ficam deformadas, espessas e firmes permanentemente. Microscopicamente, devido à degeneração da cartilagem, a

cartilagem auricular é distorcida e enrugada, em vez de ter a aparência de faixa lisa e reta (Fig. 20-51). Também é observada inflamação caracterizada por infiltração com linfócitos, plasmócitos, macrófagos, células gigantes multinucleadas e neutrófilos. Folículos linfoides distintos são observados tipicamente na periferia da cartilagem danificada. Nos casos crônicos severos, a cartilagem é necrótica com áreas de formação de nódulos condroides displásicos ou regenerativos, neovascularização e fibrose extensa por toda a aurícula.

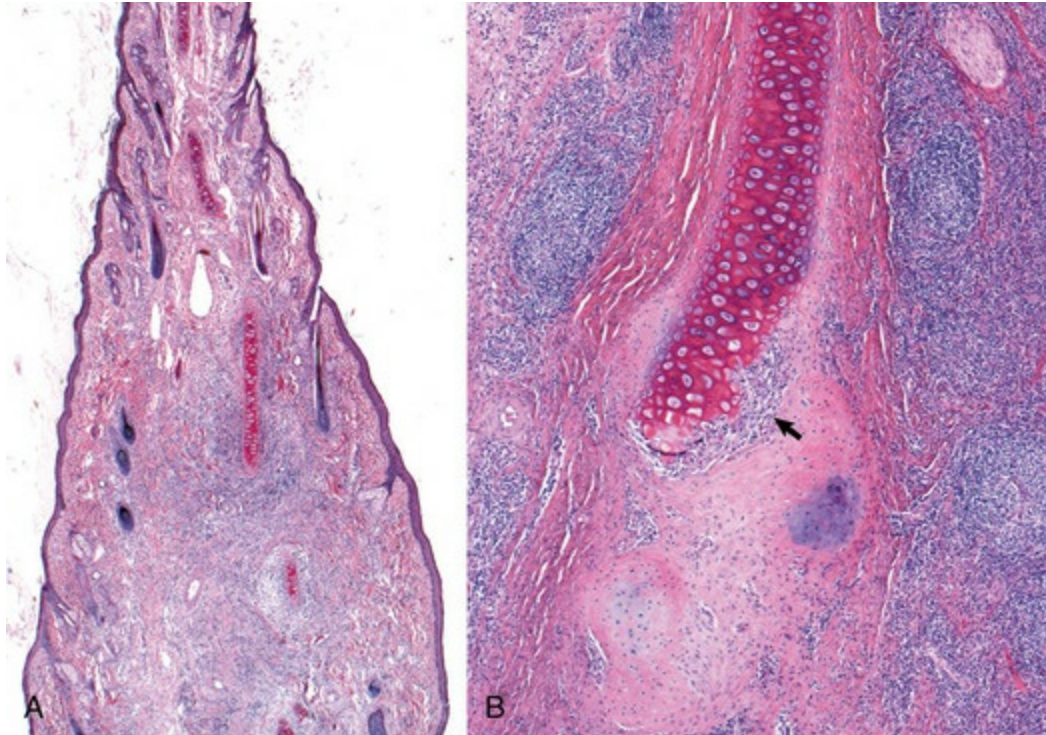



Fig. 20-51 Condrite auricular, gato.

A, Corte histológico de uma aurícula. A aurícula fica espessada e expande-se com o exsudato de inflamação crônica contendo linfócitos e pequenas quantidades de macrófagos. A cartilagem auricular está incompleta e é formada por cordões individuais envoltos por células inflamatórias e cartilagem nascente. Coloração H&E. **B,** Maior aumento de **A.** Linfócitos abundantes migraram para a derme da aurícula. Existe tanto cartilagem calcificada quanto não calcificada adjacente à cartilagem auricular preexistente. Uma camada espessa de neutrófilos *(seta)* é vista invadindo e destruindo a cartilagem auricular preexistente. Coloração H&E.

(Cortesia de Ms. J.M. Cramer, College of Veterinary Medicine, Cornell University.)

Otite Externa Necrosante Proliferativa

A otite externa é uma doença incomum nos gatos. Uma condição rara e única de etiologia desconhecida é a otite externa necrotizante proliferativa que afeta os gatos. Placas eritematosas grandes e bem demarcadas se desenvolvem na superfície

auricular côncava e são cobertas por debris ceratinosos espessos e amarronzados (Fig. 20-52, *A*). Essas lesões podem se estender e ocluir parcialmente o meato acústico externo. Microscopicamente, essas placas são bem demarcadas da pele normal adjacente. As principais características diagnósticas são: (1) acantose superficial com hiperplasia acentuada da bainha da raiz externa do folículo piloso, (2) foliculite luminal neutrofílica acentuada, (3) hiperceratose folicular leve a moderada, e (4) espalhados ceratinócitos individualmente necróticos da bainha da raiz externa de folículos pilosos (Fig. 20-52, *B)*. Os gatos podem ter entre dois meses e cinco anos de idade. As lesões podem causar desde nenhum desconforto até prurido leve e dor. As lesões tipicamente desaparecem espontaneamente.

A

B

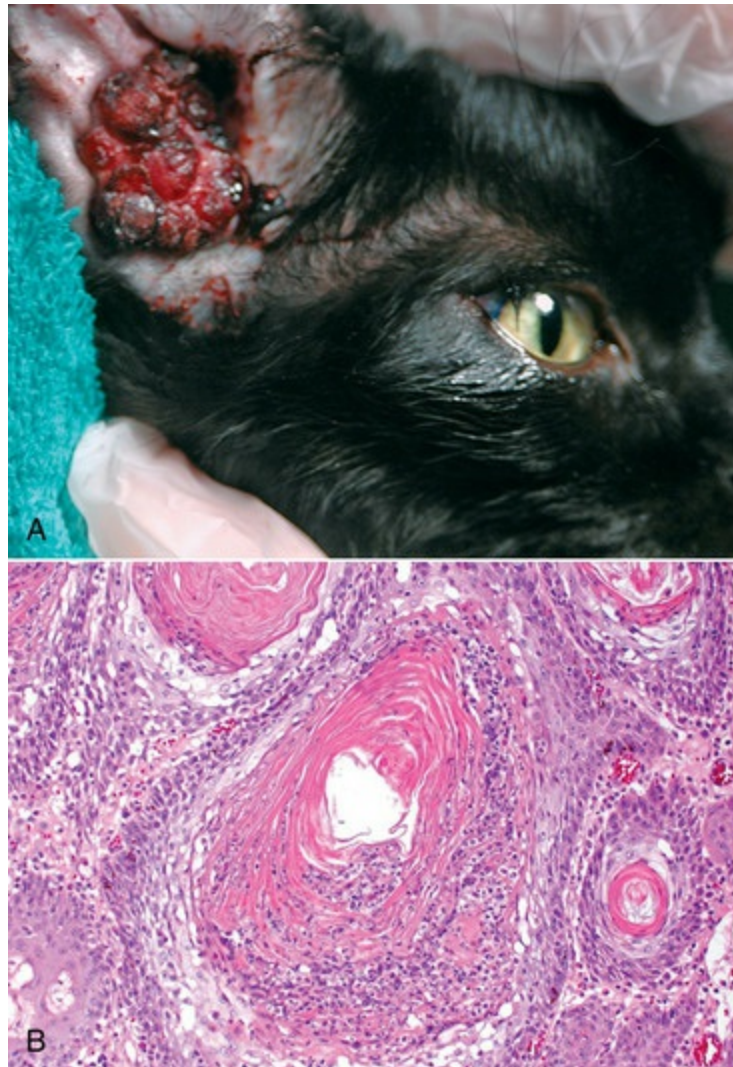



Fig. 20-52 Otite externa necrosante e proliferativa, gato.

A, Massa proliferativa espessa e grande crescendo a partir da superfície interna côncava da aurícula e se estendendo até o meato acústico externo. **B,** O epitélio do folículo piloso encontra-se notadamente hiperplásico e hiperqueratótico, com foliculite luminal. Vários queratinócitos necróticos estão presentes no lúmen folicular misturados com as células necróticas inflamatórias e debris celulares.

Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. E.A. Mauldin, School of Veterinary Medicine, University of Pennsylvania.)

Doenças parasitárias

Mammomonogamus auris

Mammomonogamus auris, um nematoide estrongiloide, é uma causa rara e regionalmente distinta de otite média em gatos da região do Pacífico asiático. Não se sabe como o nematoide adulto infecta a e dissemina-se na orelha média dos gatos afetados. A membrana timpânica não é considerada uma porta de entrada porque está sempre intacta no momento do diagnóstico. Já se especulou a necessidade de um hospedeiro intermediário, mas ainda não foi identificado. No entanto, após a infecção, alguns nematoides amadurecem na traqueia, laringe, seios nasais e orelha média, conseguindo passar facilmente por esses locais através da tuba auditiva, nasofaringe e laringofaringe. Muitas vezes observa-se uma infecção unilateral com um único par de vermes observado, embora ocorram infecções bilaterais e já tenham sido recuperados a partir das orelhas médias de gatos afetados até oito pares de vermes (Fig. 20-53). As amostras de orelha média nunca foram coletadas para exames microscópicos ou microbiológicos. A maioria dos gatos infectados com *M. auris* é assintomática, embora sacudir a cabeça possa ser uma característica desta doença.

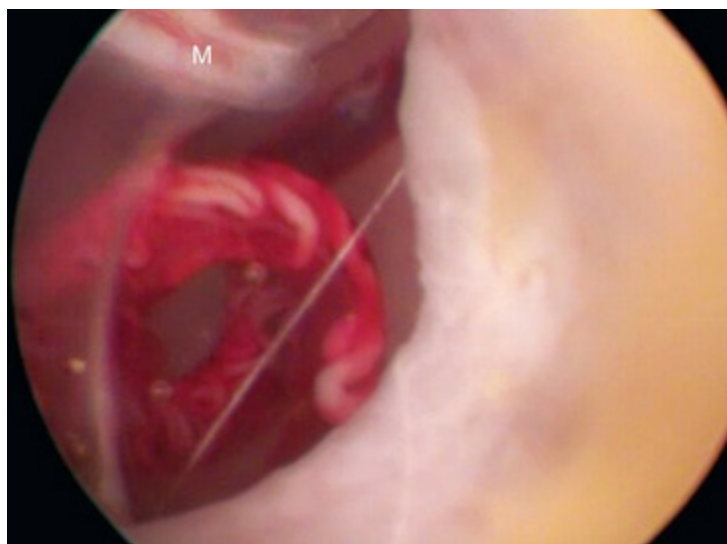



Fig. 20-53 *Mammomonogamus auris*, orelha média, gato.

Mammomonogamus auris pode ser visto através da membrana timpânica intacta com o uso de vídeo-otoscopia. Manúbrio do martelo *(M)*.

(Com permissão de Tudor EG, Lee ACY, Armato DG, et al: J Feline Med Surg 10:501-504, 2008.)

Distúrbios diversos

Pregueamento Auricular Adquirido

Pregueamento auricular adquirido é uma doença de início súbito em gatos adultos. Em quase todos os casos, os gatos afetados possuem histórico prolongado de tratamento com preparações óticas que contêm glicocorticoides. Os gatos afetados geralmente apresentam evidências bioquímicas de insuficiência adrenocortical iatrogênica. A lesão consiste em um pregueamento bilateral rostral e lateral do terço apical ou distal das aurículas. Elas são frias e finas e parecem não possuir cartilagem normal durante a palpação. As características histológicas não foram relatadas.

Cistomatose Ceruminosa Felina

A causa da cistomatose ceruminosa felina é desconhecida. Ela é caracterizada pela proliferação não neoplásica, benigna e cística de glândulas ceruminosas na superfície medial da aurícula, base da aurícula, e estende-se até profundidades variáveis no meato acústico externo. Essas glândulas são notadamente dilatadas, agrupadas e cheias de secreção ceruminosa espessa e marrom. Geralmente apresentam cor azul-escura a preta. Como resultado, podem ser diagnosticadas erroneamente como neoplasia melanocítica ou vascular (Fig. 20-54). Microscopicamente, os cistos são glândulas cheias de cerume e massivamente dilatadas envoltas por inflamação mononuclear mínima a moderada. Tipicamente, os gatos afetados não exibem sinais que possam ser atribuídos a esses nódulos.

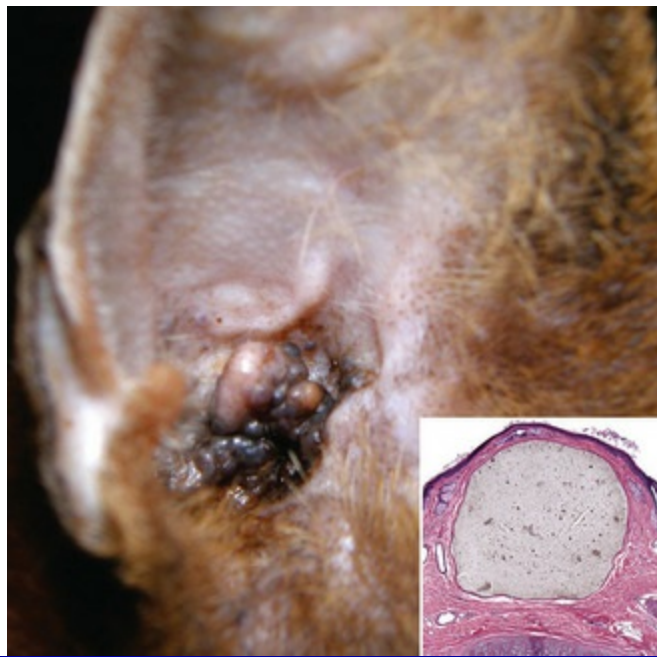



Fig. 20-54 Cistomatose ceruminosa felina, aurícula, gato Abyssinian.

A, Nódulos múltiplos cinza-escuros, azuis ou pretos, se estendendo a partir da superfície côncava da aurícula são característicos da cistomatose ceruminosa felina, uma dilatação cística e hiperplasia das glândulas ceruminosas. **B,** Células epiteliais escamosas achatadas revestem a superfície do cisto. O lúmen está cheio de cerume cinza. Coloração H&E.

*(**A** cortesia de B. Moyes e do Dr. B. Milleson, Briarglen Veterinary Clinic, Tulsa, OK; **B** cortesia de Dr. B.L. Njaa, Center for Veterinary Health Sciences, Oklahoma State University.)*

Olho

Devido à sua localização anatômica superficial e à transparência de seu polo anterior, o olho é o único órgão capaz de ser examinado diretamente em grande detalhe pelo clínico. Como resultado, a avaliação das lesões macroscópicas do olho é realmente da alçada do médico clínico e, principalmente, do clínico oftalmologista. A terminologia da patologia oftálmica é idêntica à utilizada na oftalmologia clínica, que infelizmente é complexa e aparentemente desenvolvida para intimidar qualquer um, exceto os mais determinados.

O exame do bulbo do olho é realmente uma análise de *post mortem* em menores proporções. O desenvolvimento embrionário, as reações gerais às lesões e doenças específicas diferem entre a córnea, úvea e retina da mesma maneira que diferem entre o pulmão, fígado e rim. Portanto, é de praxe considerar as doenças dos olhos como uma série de tópicos relativamente separados, definidos por meio da porção anatômica do olho em questão. Certamente, existem doenças que acometem o olho como um todo, mas são a minoria.

O bulbo do olho de todos os mamíferos adultos tem uma anatomia geral similar,

representada na Figura 20-55. Trata-se de uma câmera biológica esférica com uma elaborada lente de foco automático que deriva do ectoderma superficial e uma placa de filme absorvente de luz (retina) criada por um crescimento de neurônios especializados para fora do cérebro. Todas as outras estruturas no interior e ao redor do bulbo do olho estão lá simplesmente para assegurar o funcionamento ideal da córnea, do cristalino e da retina.

Retina
Coroide
Esclera
Conjuntiva
Zônula
Câmara posterior
Cristalino
Pupila
Câmara anterior
Córnea
Lâmina limitante posterior (membrana de Descemet)
Nervo óptico
Íris
Artéria e veia centrais
Retículo trabecular
Seio venoso da esclera (canal de Schlemm)
Pars plicata
Pars plana
Corpo ciliar

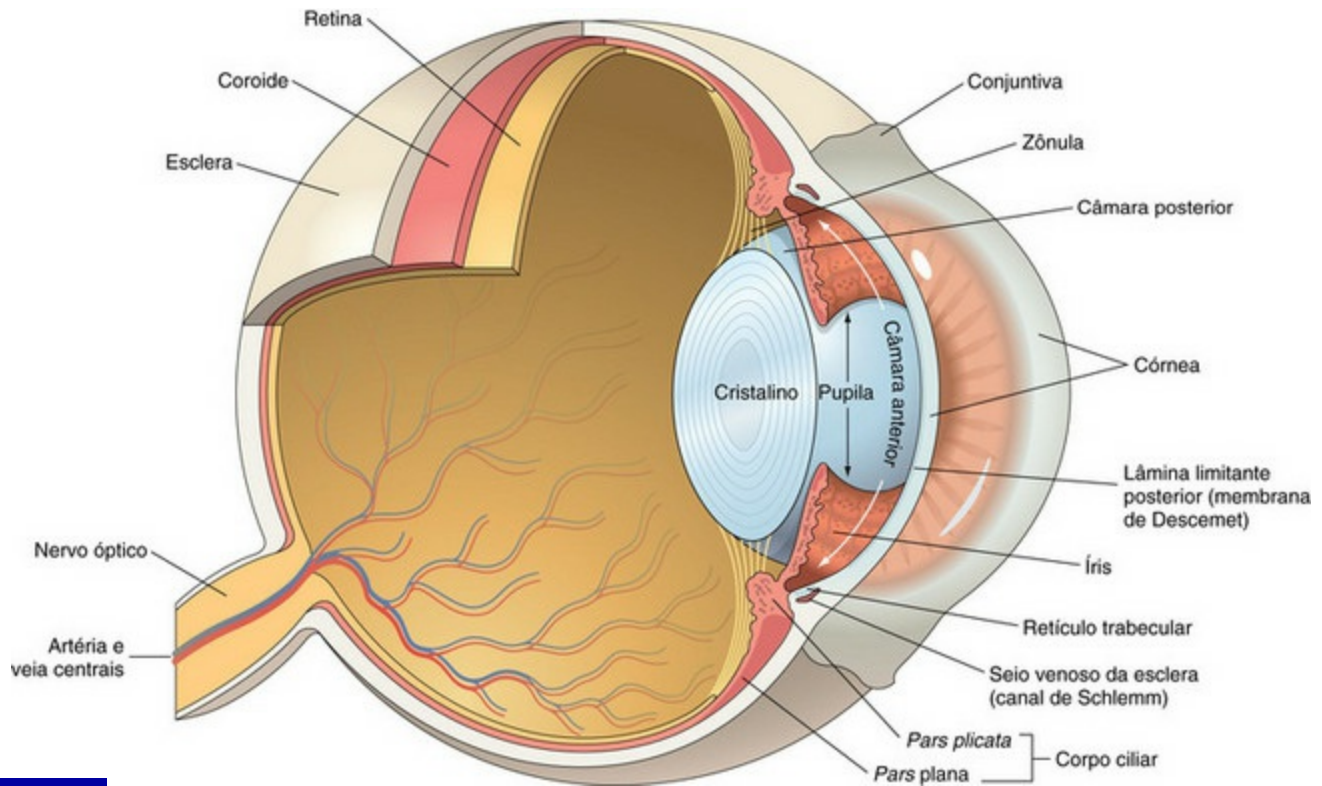



Fig. 20-55 Diagrama esquemático da anatomia do olho.

(Modificado de Kumar V, Abbas AK, Fausto N: Robbins & Cotran pathologic basis of disease, 7ª ed, Filadélfia, 2005, Saunders; e Slatter D: Fundamentals of veterinary ophthalmology, 3ª ed, Philadelphia, 2001, Saunders.)

O olho se desenvolve como um tentáculo de tecido cerebral que alcança a região externa logo abaixo da pele superficial do embrião em desenvolvimento. O propósito do olho é reunir informações sensoriais na forma de fótons de luz, que são absorvidos por neurônios especificamente adaptados para converter a luz em energia elétrica. Para facilitar o acesso desses fótons aos neurônios fotossensíveis da retina, o ectoderma superficial, que normalmente formaria a pele comum, sofre um processo de diferenciação especializada, dando origem à córnea e ao cristalino à medida que o tentáculo de tecido cerebral se aproxima dessa superfície. Mais detalhes sobre essa embriogênese serão discutidos em seções posteriores deste capítulo.

Os detalhes da anatomia ocular podem ser encontrados em qualquer livro de histologia; contudo, existem algumas características específicas que são particularmente relevantes para a patologia ocular. Algumas das características mais

importantes estão enfatizadas a seguir:

1. O bulbo do olho é uma esfera selada e preenchida por fluido, que está protegida das influências nocivas por meio de uma órbita óssea, pálpebras móveis, uma estrutura externa espessa e fibrosa de córnea e esclera, e uma série de junções ocludentes epiteliais e vasculares no interior da úvea e retina, referida como *barreira hemato-ocular*.
2. Embora a anatomia e a fisiologia do bulbo do olho sirvam para protegê-lo das inúmeras lesões que afetam outras partes do corpo, esses mesmos aspectos únicos o tornam extremamente suscetível à propagação da lesão, uma vez que suas defesas tenham sido superadas. O meio fluido no interior do bulbo do olho permite a difusão de agentes infecciosos e dos mediadores químicos da inflamação por todo o bulbo do olho. Os mesmos mecanismos de defesa que previnem a entrada de vários tipos de agentes biológicos ou químicos também impedem a drenagem dos metabólitos nocivos sintetizados na lesão e inflamação tecidual.
3. Para uma função visual adequada, requer-se que a precisa relação anatômica entre as partes constituintes do bulbo do olho seja mantida. Pequenas mudanças nessa relação, que seriam insignificantes na maioria dos outros tecidos, podem ter resultados devastadores no interior do órgão. Exemplos comuns incluem a cegueira resultante de um acúmulo mínimo de exsudato seroso atrás da retina (deslocamento seroso da retina), ou o acúmulo de fluido de edema no interior da córnea, que altera significativamente sua clareza até o ponto de causar cegueira. Muitos dos tecidos críticos dentro do bulbo do olho não suportam nem as mínimas mudanças associadas à inflamação ou à reparação da ferida, as quais, em outros tecidos, seriam insignificantes.
4. A maioria dos tecidos visualmente críticos do interior do bulbo do olho tem uma capacidade regenerativa insignificante. Alguns, como a retina adulta, são essencialmente pós-mitóticos e não têm a menor capacidade de se regenerar. Outros, tais como o cristalino e a córnea, apresentam uma capacidade de regeneração limitada, contudo ela nunca recria uma réplica estrutural ou funcional perfeita do tecido original. Muitas das lesões intraoculares significativas estão relacionadas a eventos de reparação da ferida (proliferação epitelial, angiogênese e fibrose), que são eventos desejáveis na maioria dos tecidos, mas que causam graves deficiências funcionais no bulbo do olho.
5. Diferentemente de outros tecidos, o olho não tem essencialmente nenhuma capacidade de reserva. Em muitos tecidos, lutamos para determinar se a lesão é

ou não "funcionalmente significativa". Provavelmente não existe algo como "lesão funcionalmente insignificante" dentro do globo. Cada foco único de necrose, inflamação ou cicatriz seguramente tem uma consequência visual, mesmo que o grau de deficiência não seja facilmente mensurado.

6. A visão requer que a córnea, o cristalino e o meio fluido no interior do bulbo do olho permaneçam opticamente límpidos. Isso significa que acúmulo de exsudato ou mudanças na propriedade refrativa relacionadas a condições, como edema e fibrose, são extremamente danosos, mesmo que essas reações à lesão possam ser benéficas para a sobrevivência do próprio órgão. Não há propósito em ter um bulbo do olho que tenha sobrevivido, mas perdido a visão.
7. A lesão ocular *bystander* ocorre quando o dano a qualquer componente do bulbo do olho "transborda" e afeta outras partes. Exemplos incluem os seguintes:

- Efusão inflamatória de uma coroidite, que pode causar deslocamento da retina
- Alteração na composição e no fluxo do humor aquoso, que pode levar à catarata
- Organização do exsudato intraocular, que pode causar deslocamento da retina por tração, ou glaucoma secundário a um bloqueio pupilar ou sinequia anterior periférica
- Mediadores químicos da reparação da ferida na uveíte crônica que estimulam as membranas fibrovasculares pré- iridianas e a vascularização do estroma corneano.

Estrutura e função

Córnea

A córnea é o terço anterior da túnica fibrosa que fornece sustentação estrutural para a retina e úvea. Ela é um sanduíche de três camadas de aproximadamente 1 mm de espessura. Possui um centro espesso composto de fibrilas de colágeno densamente compactadas, com sua superfície anterior revestida por um epitélio escamoso estratificado derivado do ectoderma superficial fetal. Sua superfície mais interna (posterior) é revestida por uma única camada de células epiteliais cuboides, conhecida como *endotélio corneano*, que é derivado do mesênquima periocular (Fig. 20-56). O epitélio corneano tem a espessura de seis a 10 células e um tempo de renovação (*turnover*) de cinco a sete dias. O endotélio corneano adulto da maioria dos mamíferos domésticos não se replica.

Fig. 20-56 Córnea normal, cão.
Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A córnea é uma adaptação da pele. Essas adaptações da epiderme são designadas especificamente para torná-la transparente. O epitélio superficial difere da pele normal no sentido de que não há ceratinização, pigmentação, folículos pilosos ou glândulas anexas. O estroma da córnea assemelha-se à derme; contudo, não possui vasos sanguíneos, folículos pilosos e leucócitos. Possui poucas células semelhantes aos fibroblastos (ceratócitos) e organização extremamente regulamentada das fibrilas de colágeno. Essas fibrilas são dispostas em lamelas compactas com um espaço entre elas que corresponde ao comprimento da onda da luz visível. Assim, a córnea permite a entrada de luz sem que haja dispersão. Para facilitar essa dificultosa passagem, o estroma da córnea é mantido em estado desidratado quando comparado à maioria dos outros tecidos. Esse estado é mantido de forma passiva por meio das junções intercelulares no interior do epitélio e do endotélio corneano, que eliminam a água do filme lacrimal e da câmara anterior, respectivamente. É também mantido pela remoção ativa de eletrólitos (e consequentemente de água) por meio de bombas de membrana dependentes de energia no interior do endotélio corneano, e em menor grau no epitélio sobrejacente. A córnea avascular pode existir nesse estado anatômico e fisiológico altamente privilegiado contanto que seu "sistema de suporte" esteja funcionando apropriadamente. Ela deve ser protegida da dessecação e irritação por meio das pálpebras com funcionamento adequado e da secreção lacrimal, nutrida pelo filme lacrimal, que é bioquimicamente normal e produzido em quantidade suficiente, e reposta por células germinativas residentes na conjuntiva e esclera adjacentes. A falha em qualquer um desses sistemas de suporte resultará em uma descompensação da córnea, vista clinicamente tanto como uma necrose quanto como a reversão da córnea para um estado mais semelhante à pele, o qual, embora mais resistente, é, infelizmente, mais opaco.

Úvea

A úvea é a túnica vascular do bulbo do olho. É formada pela íris, corpo ciliar e coroide. Também inclui o estroma pigmentado e os músculos da íris e do corpo ciliar, e uma camada refletora, conhecida como *zona tapetal*, que está enterrada na coroide dorsal de todos os animais domésticos, com exceção do porco. Faz fronteira com as cavidades cheias de líquido do bulbo do olho: câmara anterior, câmara posterior e

corpo vítreo. Exteriormente, a úvea é circundada pela esclera.

A úvea é formada, em parte, pelo neuroectoderma da vesícula óptica primária e, em parte, pelo mesênquima periocular. Sua função primária é fornecer nutrientes para o cristalino avascular e para a metade externa da retina. Sua estrutura geral é semelhante à lâmina própria de vários órgãos tubulares, como o intestino ou o trato reprodutor. É rica em tecido fibroso, nervos, vasos sanguíneos e melanócitos. Entretanto, ao contrário da lâmina própria de outros tecidos, ela não apresenta linfócitos ou plasmócitos residentes. Embora a vascularização da úvea esteja em comunicação livre com a vascularização sistêmica, o acesso de agentes infecciosos ou células tumorais ao bulbo do olho por meio dessa estrutura é evitado por uma série de junções ocludentes estrategicamente posicionadas, que são coletivamente denominadas barreira hemato-ocular (ver discussão posterior na seção Mecanismos de Defesa).

Cristalino

O cristalino é um acúmulo de células epiteliais alongadas transparente, biconvexo e avascular, suspenso no interior da abertura pupilar. Sua forma e elasticidade variam grandemente entre as espécies e em função da idade. Está circundado pela cápsula do cristalino, uma membrana basal espessa (predominantemente formada por colágeno tipo IV) produzida durante a vida pelo epitélio do cristalino. Ao longo da superfície anterior, o epitélio germinativo forma uma camada única de células epiteliais cuboides logo abaixo da cápsula. Não há epitélio na superfície posterior do cristalino. Próximo ao equador da estrutura, essas células epiteliais migram para o interior e se alongam para dar origem às suas fibras. Com o alongamento, as células perdem grande parte de suas organelas citoplasmáticas e, eventualmente, seus núcleos. Elas desenvolvem complexas interdigitações do tipo “bola e soquete” em suas membranas plasmáticas e inúmeras junções comunicantes (*gap*), as quais permitem que cada fibra esteja firmemente aderida umas às outras.

Ao longo da vida, novas fibras são recrutadas a partir das células germinativas do epitélio do cristalino, mantendo, dessa maneira, seu crescimento. O desenvolvimento efetivo é parcialmente contrabalançado por um progressivo aumento na densidade do centro do cristalino (núcleo do cristalino), formado pelas fibras mais antigas. Gradualmente, o aumento no número de fibras envelhecidas no interior do núcleo do cristalino, em progressiva expansão, torna-o menos transparente (a chamada esclerose nuclear) e flexível. Desse modo, pelo menos em algumas espécies, há uma perda na capacidade de foco (acomodação) com o avançar da idade.

O objetivo do cristalino é refratar a luz que passou pela córnea e focá-la na retina. Para que isso aconteça, o cristalino obviamente deve permanecer transparente e na posição apropriada no interior da abertura pupilar. Sua transparência depende de sua estrutura altamente regimentada, da escassez de organelas citoplasmáticas, do muito preciso caráter molecular de suas proteínas intracelulares cristalinas e da manutenção de seu crítico estado de desidratação. Essa desidratação é primariamente mantida pela excreção de eletrólitos por meio de uma ativa bomba sódio-potássio dependente de adenosina trifosfato, localizada principalmente no epitélio anterior do cristalino.

A localização do cristalino no interior da abertura pupilar (com a íris apoiada em sua superfície anterior, e sua superfície posterior encravada na depressão da superfície anterior do vítreo) é mantida por um anel de fibras transparentes semelhante à elastina (zônulas do cristalino ou fibras zonulares) que se estica da cápsula do cristalino até o epitélio ciliar não pigmentado. O arranjo exato dessas fibras varia grandemente entre as espécies. As contrações e os relaxamentos dos músculos ciliares alteram a tensão exercida nessas fibras e permitem que o cristalino mude seu formato ou sua posição, conseguindo, assim, o foco.

A saúde do cristalino depende quase que exclusivamente de um humor aquoso responsável por fornecer nutrientes e remover metabólitos. Primariamente, o metabolismo do cristalino é via glicólise anaeróbica. A glicose chega pelo humor aquoso e é absorvida por meio da cápsula do cristalino, que é impermeável à maioria das outras substâncias. Essa particularidade metabólica é vital para o entendimento e desenvolvimento da catarata diabética (ver discussão posterior).

Retina e humor vítreo

A retina é a razão da existência do bulbo do olho por inteiro. A córnea, o cristalino, o trato uveal e a esclera são simplesmente um “elenco coadjuvante” que permite à retina exercer sua função de converter fótons de luz visíveis em impulsos elétricos, que serão transmitidos para o córtex visual do cérebro. É o mais fascinante dos tecidos oculares, mas, ao mesmo tempo, é o único que pouco podemos influenciar. É uma das tristes realidades das doenças oculares: somos muitas vezes meros espectadores, capazes de enxergar a evidência de uma doença da retina ativa ou prévia, mas com praticamente nenhuma capacidade de influenciá-la. Mais frequentemente, no momento da avaliação clínica, o olho já está cego devido ao deslocamento da retina, à doença hereditária do fotorreceptor ou aos efeitos devastadores do glaucoma.

A retina é, literalmente, uma evaginação do tecido cerebral. É formada a partir do neuroectoderma da metade anterior da vesícula óptica primitiva. À medida que a

vesícula óptica se invagina para formar o cálice óptico, o neuroectoderma da futura retina é empurrado em aposição ao neuroectoderma da metade posterior da vesícula óptica, que formará o epitélio pigmentado da retina (EPR). O desenvolvimento apropriado da retina requer tal proximidade com o epitélio pigmentado da retina. Essa dependência entre as duas estruturas é mantida durante toda a vida. É impossível revisar todos os aspectos significativos da bem complexa estrutura e função da retina aqui; contudo, vamos enumerar aqueles que são mais importantes para a compreensão das doenças que a afetam:

1. Macroscopicamente, a retina assemelha-se a uma membrana vascularizada levemente opaca, lembrando lenços de papel, apoiada contra o EPR, coroide e esclera por um humor vítreo com consistência de gel. Na verdade, ela não está fixada ao EPR e/ou à coroide, com exceção no disco óptico e em sua região mais periférica, onde se torna contínua com o epitélio da parte plana do corpo ciliar (o local de transição é conhecido como orla ciliar da retina, *ora ciliaris retinae*).
2. A retina consiste em três camadas de neurônios (células ganglionares, camada nuclear interna e camada nuclear externa) separadas por camadas acelulares criadas pela mistura dos axônios e dendritos desses neurônios. A camada mais interna, adjacente ao corpo vítreo, é a camada de fibras nervosas. É composta por axônios de células ganglionares que, à medida que deixam o bulbo do olho, transformam-se no nervo óptico. Normalmente, o EPR é listado como a camada mais externa da retina. Contudo, é derivado da metade posterior da vesícula óptica e não está diretamente envolvido na visão. Anatômica e funcionalmente, o EPR é considerado como parte da coroide. A combinação da retina, EPR, coroide e zona tapetal, responsável pela aparência oftalmoscópica do polo posterior do bulbo do olho, é conhecida como *fundo do olho* (Fig. 20-57).
3. A camada nuclear externa é formada pelos corpos celulares dos fotorreceptores, que são células especializadas contendo pigmentos fotoativos responsáveis pela conversão da luz em impulsos elétricos. Eles estão embutidos em fendas presentes na superfície do EPR adjacente, contudo não existem junções celulares. Esse íntimo contato é essencial para permitir que o EPR remova os metabólitos produzidos e forneça nutrientes para os fotorreceptores que são metabolicamente exigentes. O espaço potencial existente entre os fotorreceptores e o EPR é o resquício do lúmen da vesícula óptica primária. Ali se acumulam hemorragia, fluido de edema e exsudato inflamatório, resultando em deslocamento exsudativo da retina.
4. A metade interna (vítrea) da retina, na maioria das espécies, é alimentada por vasos sanguíneos que entram no bulbo do olho por meio do nervo óptico. Ao

contrário, a camada nuclear externa, os fotorreceptores e o EPR são totalmente dependentes da difusão de nutrientes a partir da coroide adjacente. A separação da retina do EPR resulta em uma rápida degeneração isquêmica dos fotorreceptores, e eventualmente da camada nuclear externa. Em cavalos, nos quais os vasos sanguíneos da retina são quase ausentes, a hipótese é que a retina conta quase que completamente com a difusão coroidal para obter os nutrientes, e as consequências de um deslocamento da retina, devem ser, portanto, ainda mais devastadoras.

5. O nervo óptico é a continuação da camada de fibras nervosas dos axônios das células ganglionares para o interior do cérebro e utiliza o tubo preexistente formado pelo pedúnculo óptico embrionário. Os axônios das células ganglionares saem do bulbo do olho por meio de inúmeras perfurações, conhecidas como *lâmina crivosa*, na esclera do polo posterior do bulbo do olho. Na maioria das espécies, os axônios tornam-se mielinizados, a partir da lâmina crivosa, quando deixam o bulbo do olho. A combinação de mielina, axônios e glia de suporte no lado vítreo da lâmina crivosa forma o disco óptico. A quantidade de mielina e a distância entre as fibras mielinizadas e a retina são responsáveis pela aparência oftalmoscópica do disco óptico, que varia entre as espécies (Fig. 20-58). Em cães, a mielina estende-se muitos milímetros para dentro (anterior) da lâmina crivosa e isso é responsável pela proeminência do disco óptico nessa espécie. Como o nervo óptico é mais um trato cerebral do que um verdadeiro nervo periférico, a mielina é mantida pelos oligodendrócitos em vez das células de Schwann (Cap. 14).

6. A visão requer que a luz reunida e refratada pela córnea seja focada pelo cristalino nos fotorreceptores. A luminosidade passa pelos dois terços internos minimamente absortivos da retina, de modo que a maioria pode ser absorvida pelos pigmentos presentes nos fotorreceptores. O sinal elétrico gerado pela ativação do fotopigmento é transmitido de forma gradual da camada nuclear externa para os neurônios da camada nuclear interna, então para as células ganglionares, e finalmente, via camada de fibras nervosas, para o nervo óptico e cérebro. O número de fotorreceptores “alimentando” uma única célula ganglionar modifica-se bastante entre as espécies, e é uma das variáveis que determinam a acuidade visual e a eficácia da visão com pouca luz. Os fótons não absorvidos na passagem inicial pelos fotorreceptores serão, em todos os animais domésticos, exceto o porco, refletidos de volta pelos cristais citoplasmáticos embutidos no interior da zona tapetal para estimularem os fotorreceptores pela segunda vez. Portanto, acredita-se que a zona tapetal seja uma adaptação da coroide para aumentar a eficiência da visão em pouca luz.

Ramo de um vaso sanguíneo da retina
Ramo da artéria radial
Corpo vítreo
Célula de Müller
Célula ganglionar
Célula amácrina
Célula bipolar
Célula horizontal
Células fotorreceptoras
Bastonete
Cone
Coroide
Junções ocludentes da barreira retiniana externa

Região interna
10 Membrana limitante interna
9 Camada de fibras nervosas (axônios das células ganglionares)
8 Camada de células ganglionares
7 Camada plexiforme interna
6 Camada nuclear interna
5 Camada plexiforme externa
4 Camada nuclear externa
3 Membrana limitante externa
2 Segmentos internos e externos de bastonetes e cones
1 Epitélio pigmentado
Região externa

Capilar
Corpo vítreo
Coroide

A luz passa por várias camadas de retina antes de ativar os cones e bastonetes fotorreceptores. As camadas da retina observadas na fotomicrografia estão representadas no diagrama adjacente. As sinapses entre as células de cada camada da retina também estão ilustradas.

Ramos radiais de vasos sanguíneos (artérias e veias) — localizados na superfície da retina — são interconectados por leitos capilares presentes nas camadas internas da retina. Os leitos capilares da retina são revestidos por células endoteliais ligadas por junções ocludentes que criam uma barreira interna hematorretiniana. A barreira externa da retina é formada por junções ocludentes que ligam as células do epitélio pigmentado.

Observe que os núcleos dos bastonetes e cones estão presentes na camada nuclear externa.

Os axônios dos cones e bastonetes se projetam na camada plexiforme externa e fazem sinapses com dendritos de células bipolares.

Os núcleos das células bipolares contribuem com a camada nuclear interna.

Os axônios das células bipolares fazem sinapses com os dendritos das células ganglionares na camada plexiforme interna.

Os axônios das células ganglionares tornam-se parte do nervo óptico.

As células de Müller abrangem a maior parte da retina. A membrana limitante interna representa suas lâminas basais. Os seus núcleos formam parte da camada nuclear interna.

A membrana limitante externa corresponde aos complexos juncionais (zônula aderente) entre bastonetes, cones e células de Müller.

As células horizontais fazem sinapse com vários bastonetes e cones.

As células amácrinas fazem sinapse com os axônios das células bipolares e dendritos de células ganglionares.

Fig. 20-57 Retina normal de mamífero.

(De Kierszenbaum AL: Histology and cell biology: an introduction to pathology, St Louis, 2002, Mosby.)

Fig. 20-58 Disco óptico normal, cão.
A densa túnica fibrosa da esclera fica fenestrada para permitir a saída do nervo, criando a lâmina crivosa *(seta)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

O humor vítreo é uma massa gelatinosa opticamente límpida que preenche o interior do bulbo do olho da parte de trás do cristalino até a retina. É formado, aproximadamente, por 99% de água, com colágeno e ácido hialurônico perfazendo a maioria do 1% restante. Pouco se sabe a respeito da produção e renovação (*turnover*) do humor vítreo. Acredita-se que seja predominantemente formado pela secreção das células não neuronais da retina e do epitélio não pigmentado do corpo ciliar. O humor vítreo contém apenas pequena quantidade de células semelhantes a histiócitos, conhecidas como *hialócitos*, e uns poucos fibroblastos. Ao longo da superfície anterior do humor vítreo está uma depressão superficial conhecida como *fossa hialoide*, onde repousa a superfície posterior do cristalino. A superfície anterior do humor vítreo sofre condensação para formar a membrana hialoide anterior, que separa o humor vítreo do humor aquoso. Aparentemente, o humor vítreo é responsável principalmente pela manutenção da forma do bulbo do olho e auxilia na manutenção da retina em sua posição normal, contra o EPR e a coroide.

Pálpebras, conjuntiva e órbita

O tema central da oftalmologia é o grau em que a apropriada função ocular conta com a habilidade dos tecidos visuais críticos, tais como a retina e o cristalino, que funcionam graças a um ambiente cuidadosamente controlado e protegido. O olho é, dessa maneira, inteiramente dependente em uma longa lista de fatores de um "elenco coadjuvante" para proteger os sensíveis tecidos visuais do ambiente externo. A primeira linha de defesa é composta das pálpebras, da conjuntiva e dos ossos da órbita, os quais formam uma parede ao redor do bulbo do olho. Essa barreira protetora permite a passagem da luz e nutrientes, mas não de inúmeros elementos do

ambiente externo que poderiam causar danos a esse órgão tão sensível.

Da perspectiva de um patologista, as doenças das pálpebras, conjuntiva e órbita são muito menos intrigantes do que aquelas que acometem o bulbo do olho como um todo. Contudo, sob uma perspectiva clínica, as doenças das pálpebras e da conjuntiva compõem a maior parte das doenças nas quais os primeiros cuidados veterinários sejam suficientes para o diagnóstico e o tratamento.

Pálpebras

O epitélio das pálpebras se desenvolve a partir do ectoderma superficial adjacente à córnea. Após separação da vesícula do cristalino, o ectoderma superficial readquire continuidade para formar a córnea. O ectoderma na periferia da córnea, então, migra sobre a superfície da córnea embrionária, acompanhado de um mesênquima periocular subjacente para formar as pálpebras. O ectoderma forma o epitélio superficial e as glândulas; o mesênquima periocular acompanhante forma a derme mais profunda e os músculos da pálpebra. Esses brotos palpebrais em crescimento fundem-se sobre a córnea central. O tempo de fusão varia com a espécie. Em cães e gatos, ela persiste por aproximadamente duas semanas após o nascimento e provém à córnea imatura um ambiente seguro e estéril, onde completará seu desenvolvimento embrionário.

As pálpebras maduras são dobras de pele móveis que deslizam na superfície da córnea sobre um filme de fluido e muco conhecido como filme lacrimal. O movimento de piscar tem a função de distribuir esse filme protetor sobre a superfície da córnea e remover indesejáveis debris particulados da superfície da córnea. Cada pálpebra apresenta uma superfície anterior de pele com pelos, com todas as glândulas anexas vistas na pele de qualquer outro lugar. A derme é modificada pela adição de músculos estriados (músculo orbicular do olho e músculo levantador). A superfície interna da pálpebra, que se apoia contra a córnea, é coberta por uma membrana mucosa denominada *conjuntiva palpebral* (ver a seção seguinte Conjuntiva). O local de transformação da pele para mucosa palpebral, na margem da pálpebra, é caracterizada pela presença de uma fileira de glândulas sebáceas modificadas e grandes, conhecidas como *glândulas tarsais*, e pela emergência de inúmeras fileiras de grandes pelos modificados, que são os cílios palpebrais. As glândulas tarsais contribuem com um componente lipídico para o filme lacrimal, que auxilia na dispersão do componente aquoso do filme lacrimal e previne a evaporação. Os cílios são maiores e mais numerosos ao longo da margem da pálpebra superior; eles são pouco frequentes ou podem estar ausentes na pálpebra inferior.

Conjuntiva

A conjuntiva é uma membrana mucosa que se estende da margem palpebral até a periferia da córnea. A parte da conjuntiva que reveste a superfície posterior da pálpebra é a conjuntiva palpebral, e a parte fixada à superfície do bulbo do olho, contínua com a córnea periférica no limbo, é a conjuntiva bulbar.

A conjuntiva palpebral apresenta um epitélio escamoso estratificado não ceratinizado, próximo à sua origem na margem da pálpebra, mas rapidamente torna-se um epitélio estratificado colunar com numerosas células caliciformes. Na base da pálpebra, ela é refletida de volta sobre a superfície da esclera. Agora com o nome de conjuntiva bulbar, ela se estende sobre o bulbo do olho até a periferia da córnea. No epitélio da conjuntiva bulbar, não há células caliciformes. Ele se torna contínuo com o epitélio corneano, no limbo. Na junção entre a conjuntiva bulbar e o epitélio corneano há uma população de células germinativas, que são as células replicativas permanentes do epitélio corneano, as quais são fonte do epitélio de reposição nos casos de ulceração corneana persistente. Elas são fontes de substituição das células epiteliais da córnea nos casos de ulceração persistente da córnea.

O espaço entre a conjuntiva bulbar e a palpebral é o saco conjuntival. O espaço entre as pálpebras superior e inferior é conhecido como fissura palpebral. O limite medial (nasal) da fissura palpebral (onde as pálpebras superior e inferior se juntam) é o canto medial. A margem lateral (temporal) da fissura palpebral é conhecida como canto lateral. É a fissura palpebral que determina o que a maioria das pessoas considera como “a forma do olho”, que apresenta uma considerável importância na reprodução de cães de raça pura. A manipulação genética com relação ao formato do olho sem os devidos cuidados é a responsável pela frequência de algumas das doenças das pálpebras mais comuns (ver discussão posterior sobre entrópio e ectrópio na seção Distúrbios da Pálpebra).

A lâmina própria da conjuntiva bulbar e palpebral assemelha-se à lâmina própria de qualquer outra membrana mucosa. Ela tem uma abundância de muitos vasos sanguíneos, tecido conjuntivo frouxo, números variados de linfócitos, plasmócitos, tecido linfoide difuso e nódulos linfoides (tecido linfoide associado à mucosa, MALT). O MALT responde imunologicamente à flora microbiana no interior do saco conjuntival. Em pacientes com conjuntivite crônica, os nódulos linfoides são geralmente visíveis macroscopicamente, indicando a intensidade e a duração da resposta do MALT ao estímulo antigênico.

A conjuntiva ventral, quando se transforma de conjuntiva palpebral para conjuntiva bulbar, sofre uma especialização adicional na forma da terceira pálpebra ou membrana nictante. Essa grande dobra de conjuntiva sobressai do canto ventral-medial sobre a superfície anterior da córnea e contém uma placa sustentadora central de cartilagem e um estroma de tecido fibroso denso, contendo uma glândula

lacrimal acessória. Tanto a superfície anterior quanto a posterior são revestidas por um epitélio escamoso estratificado não ceratinizado. Na maioria das espécies domésticas, seu movimento é passivo, servindo para cobrir o bulbo do olho e prover um nível extra de proteção quando o órgão é retraído dentro da órbita pelo músculo retrator do bulbo.

Órbita

A órbita é a fossa óssea que circunda grande parte do bulbo do olho, com exceção da córnea, e separa o bulbo do olho do cérebro. Ao longo de sua borda posterior existem numerosos forames por onde vasos sanguíneos e nervos chegam ou saem do bulbo do olho. A órbita é formada pela fusão de cinco a sete ossos, dependendo da espécie. É uma estrutura óssea completa, com exceção em cães, gatos e suínos, nos quais o teto dorsal da órbita é formada apenas pelo ligamento supraorbitário, que se estende do osso frontal ao osso zigomático, deixando a órbita dorsal incompleta. A órbita contém não apenas o bulbo do olho por si só, mas também músculos extraoculares, gordura abundante, glândula lacrimal, glândula salivar zigomática e todos os músculos e nervos que respaldam essas estruturas.

A glândula lacrimal é uma estrutura salivar serosa especializada, presente na órbita, dorsolateral ao bulbo do olho. Juntamente com a glândula histologicamente similar da terceira pálpebra, é responsável pela produção do componente seroso da lágrima. Ela drena por meio de 15 a 20 pequenos ductos excretores na parte lateral do fórnix do saco conjuntival superior.

Não está claro o quanto de interdependência há entre o desenvolvimento embrionário ocular e orbitário. Por um lado, animais com microftalmia grave frequentemente têm uma órbita relativamente normal, mas, em geral, há alguma redução em tamanho e distorção do formato. É possível que o momento crítico seja o estágio da embriogênese no qual o bulbo do olho em desenvolvimento é danificado e, subsequentemente, atrofiado (lembre-se de que a maioria dos casos de microftalmia em animais domésticos é “secundária” e resulta de atrofia *in utero* em vez de uma verdadeira hipoplasia).

Portas de entrada

Córnea

As portas de entrada da córnea estão listadas no Quadro 20-5. Lesões na córnea podem surgir de uma homeostase alterada da superfície da córnea, uma lesão penetrante através do epitélio superficial, secundárias a uma lesão no endotélio

corneano, ou raramente pela migração para a córnea a partir dos vasos sanguíneos do limbo. Independentemente da rota de entrada, praticamente todas as doenças corneanas significativas refletem uma lesão do estroma, caso essa lesão tenha sido uma lesão primária ou simplesmente uma consequência da agressão ao epitélio superficial ou ao endotélio da córnea.

Quadro 20-5 Portas de Entrada da Lesão da Córnea

Destruição do epitélio da córnea

Dessecação

Trauma
Lesão química

Penetração do estroma da córnea

Difusão dos vasos sanguíneos do limbo no estroma

Lesões do endotélio da córnea

Glaucoma

Luxação do cristalino

Lesão mediada por leucócitos

Úvea

As portas de entrada da úvea estão listadas no Quadro 20-6. Micróbios e outros agentes agressores entram na úvea via corrente sanguínea (hematógena), lesões penetrantes, humor aquoso ou humor vítreo. A entrada hematógena é usada por toxinas, agentes infecciosos e neoplasias metastáticas. Danos aos próprios vasos sanguíneos (trombose, oclusão por êmbolos neoplásicos) podem causar lesões isquêmicas. Lesões penetrantes fornecem aos agentes infecciosos uma entrada para dentro de uma ou mais das câmaras oculares, causando lesão uveal ou pela produção de toxinas ou (mais frequente) pela estimulação de uma resposta inflamatória uveal. Danos que causam ruptura do cristalino podem iniciar uma uveíte facoclástica (ver discussão posterior). Os mediadores químicos da inflamação liberados de uma córnea, cristalino ou retina lesionados difundem-se dentro e por meio do humor aquoso e

vítreo, dando oportunidade para lesões adicionais em tecidos contíguos.

Quadro 20-6 Portas de Entrada da Lesão da Úvea

Hematogênica

Toxinas

- Agentes infecciosos
- Êmbolos neoplásicos

Lesão penetrante em uma ou mais câmaras oculares através do humor aquoso ou vítreo

Difusão de mediadores químicos da inflamação

Cristalino

As portas de entrada para o cristalino estão listadas no Quadro 20-7. Embora o cristalino seja ocasionalmente lesionado por meio de agressão perfurante direta (ver discussão posterior sobre uveíte facoclástica na seção Uveíte Induzida pelo Cristalino) ou seja deslocado por um trauma brusco (luxação do cristalino), a vasta maioria das lesões à estrutura está relacionada a defeitos na nutrição do cristalino. Isso envolve um aporte inadequado de nutrientes, devido ao fluxo defeituoso de humor aquoso, ou humor aquoso quimicamente anormal. Esse humor aquoso pode conter metabólitos de necrose intraocular ou inflamação ou níveis excessivos/deficientes de um composto químico específico. Exemplos comuns incluem as cataratas causadas por níveis excessivos de glicose em animais com diabetes melito e cataratas associadas à hipocalcemia sistêmica. Alterações degenerativas no cristalino também são observadas em cães com desordens hereditárias nos fotorreceptores (denominadas atrofia progressiva da retina), provavelmente causadas pela difusão de metabólitos tóxicos dos fotorreceptores em degeneração. As cataratas hereditárias isoladas em cães são o tipo mais frequente de catarata visto na prática veterinária, mas sabe-se praticamente nada a respeito da patogênese bioquímica específica.

Quadro 20-7 Portas de Entrada da Lesão do Cristalino

Radiação

Luz

- Terapia (raios X, tratamento do câncer)

Exposição acidental ou incidental

Perfuração

Através da córnea

Através da esclera
Através de organismos adaptados ao cristalino

Trauma abrupto

Ruptura da cápsula do cristalino

Deslocamento do cristalino

Através do humor aquoso

Composição química alterada

Alteração do volume e/ou fluxo
Toxinas

- Mediadores inflamatórios
- Produtos químicos
- Biotoxinas

Dentre as mais exóticas causas de lesões do cristalino estão as lesões causadas por radiação terapêutica, choque elétrico, incluindo ser atingido por raios e corpos estranhos metálicos penetrantes intracristalinos. Dietas não balanceadas, exposição excessiva à luz solar e migração parasitária são causas comuns de catarata em algumas espécies não mamíferas (especialmente peixes), mas raramente têm sido relatadas nos mamíferos domésticos. Catarata tem sido relatada em filhotes de cães e lobos alimentados com sucedâneo de leite comercial e em filhotes de gatos alimentados com um sucedâneo de leite para felinos. O desenvolvimento da catarata foi atribuído a uma deficiência de arginina na dieta, embora a precisa natureza da deficiência nutricional não tenha sido identificada em todos os casos.

Devido ao cristalino ser avascular e circundado por uma cápsula colágena densa, ele é relativamente impenetrável à entrada de agentes infecciosos por qualquer via do bulbo do olho. A rara exceção em mamíferos domésticos para a cápsula do cristalino é ela ser um alvo aparentemente específico para uma aspergilose sistêmica, e supostamente por outras espécies de fungos filamentosos, ocorrendo como uma sequela da abomasite micótica em bezerros ou de micoses oportunistas em cães imunossuprimidos por quimioterapia contra câncer. Esses fungos apresentam um

tropismo por membranas basais presentes por todo o organismo, incluindo a cápsula do cristalino. Em coelhos, a cápsula do cristalino é frequentemente penetrada pelo protozoário *Enchephalitozoon cuniculi*, que causa ruptura espontânea do cristalino. Em peixes, cataratas induzidas pela penetração intracristaliniana seletiva por larvas de fascíola são extremamente prevalentes. Inúmeras doenças virais, particularmente a diarreia viral bovina, estão ocasionalmente associadas à catarata congênita como uma consequência de infecção sistêmica generalizada no útero antes da formação da barreira hemato-ocular.

Retina e corpo vítreo

Já foi dito que qualquer coisa em notável excesso ou deficiência é nociva. Essa declaração é particularmente aplicável à retina, a qual, apesar de seu nicho intraocular abrigado, provavelmente é agredida por uma maior gama de estímulos nocivos chegando por uma maior variedade de rotas do que em qualquer outro tecido do corpo.

As portas de entrada para a retina estão listadas no Quadro 20-8. Ela pode ser lesionada pela luz e outros tipos de radiação que cheguem por meio da córnea e cristalino, por disseminação hematógena de agentes químicos ou infecciosos, por objetos perfurantes através da córnea ou da esclera e por micro-organismos que cheguem via nervo óptico. Como a retina é parte do cérebro, ela é suscetível à maioria das doenças infecciosas, degenerativas e metabólicas do cérebro, incluindo as doenças de acúmulo. A frequência exata do envolvimento da retina em doenças que afetam primariamente o cérebro é desconhecida, mas o risco parece ser bem baixo.

Quadro 20-8 Portas de Entrada da Retina

Hematogênica

Infecciosa

- Tóxica
- Hipertensão vascular
- Trombose/tromboembolismo
- Metástase

Traumática

Perfuração

- Trauma abrupto

Transcorneana

Luz

Radiação terapêutica

Vítreo

Metabólitos da endoftalmite

Deslocamento por tração
Liquefação
Glaucoma

Coroide

Deslocamento exsudativo

Epitélio pigmentado da retina (EPR)

Doença do EPR (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, atrofia retiniana progressiva central)

Nervo óptico

Retinopatia por morte retrógrada

Infecção retrógrada
Malignidade retrógrada

Genética

Síndrome da atrofia retiniana progressiva canina

- Displasia retiniana primária

A retina é sensível às lesões causadas por mediadores químicos da inflamação e produtos tóxicos de agentes infecciosos presentes no humor vítreo e é extremamente sensível ao aumento da pressão intraocular. Especialmente em cães de raça pura, também existe uma enorme lista de defeitos hereditários no metabolismo dos fotorreceptores, que resultam na destruição progressiva dos fotorreceptores e seus núcleos.

As causas mais importantes e frequentes de danos são aquelas relacionadas ao deslocamento da retina (ver discussão posterior), aumento da pressão intraocular, hipertensão vascular e doenças nos fotorreceptores determinadas geneticamente. É importante observar essa lista em perspectiva. Apesar das muitas possibilidades de

potenciais estímulos nocivos e inúmeras rotas pelas quais eles podem atingir a retina, as doenças relacionadas a essa estrutura são, na verdade, pouco comuns.

Pálpebras, conjuntiva e órbita

Pálpebras

A superfície externa das pálpebras é formada por pele, sendo, portanto, suscetível às mesmas doenças da epiderme de qualquer outra parte do corpo. Para a pele palpebral, as portas de entrada são as mesmas da pele de outros locais:

1. Através da superfície da pele ou das glândulas anexais pela colonização de agentes infecciosos adaptados ao nicho
2. Lesões penetrantes
3. Localização hematogênica

Conjuntiva

A conjuntiva é uma membrana mucosa similar em estrutura às outras membranas mucosas e, portanto, é suscetível à mesma gama de lesões físicas e químicas que as afetam. As vias de entrada são previsíveis:

1. Colonização da superfície epitelial por agentes infecciosos adaptados ao nicho
2. Absorção de estímulos antigênicos prejudiciais por um epitélio intacto
3. Implantação através de lesão penetrante
4. Lesão física ou química direta na superfície epitelial, permitindo infecção oportunista
5. Localização hematogênica

Órbita

As portas de entrada da órbita são:

1. Fraturas orbitais decorrentes de traumas externos
2. Extensão da doença inflamatória ou neoplásica originária da gengiva ou cavidade nasal
3. Extensão de doença inflamatória ou neoplásica intraocular pela esclera
4. Extensão direta de foco inflamatório ou neoplásico da conjuntiva ou pálpebra
5. Lesões penetrantes através da pele ou ascendente através da boca, ou ainda corpos estranhos migrantes implantando agentes infecciosos

6. Localização hematogênica de micro-organismos, neoplasias e influxo de anticorpos em doenças imunomediadas (músculo, glândula lacrimal)
7. Extensão da calota craniana através do nervo óptico ou de um dos outros forames; isto é raro

Dentre essas portas de entrada, a celulite orbitária infecciosa resultante da penetração de corpo estranho ou a migração de celulite da raiz do dente são as mais comuns. Em cães e gatos, a disseminação do carcinoma osteolítico nasal, carcinoma de células escamosas oral ou do melanoma maligno para a órbita é relativamente frequente. No gado, a órbita é um local frequente para o linfoma metastático maligno naqueles animais que sobrevivem por tempo suficiente com a doença.

Mecanismos de defesa

Córnea

A defesa da córnea contra as agressões é realizada por meio de sua localização anatômica bem protegida, por diversos reflexos e pelo filme lacrimal (Quadro 20-9). A proteção passiva (anatômica) é fornecida pelas pálpebras, pelos cílios e pela órbita óssea. Diversos reflexos são ativados por estímulos mecânicos das pálpebras, cílios ou pela própria córnea. O reflexo de piscar faz com que as pálpebras se fechem quando elas ou os cílios são estimulados por meio do contato com qualquer material sólido ou até mesmo uma forte corrente de ar. O reflexo de ameaça faz com que as pálpebras pisquem quando há uma percepção visual de uma ameaça ao bulbo do olho. O reflexo corneano faz com que as pálpebras se fechem quando a própria córnea é irritada por um estímulo externo. O reflexo de retração do bulbo do olho para dentro da órbita, com o subsequente deslize da terceira pálpebra para cobrir a córnea, ocorre em resposta a trauma corneano.

Quadro 20-9 Defesas da Córnea Contra Infecções

Epitélio da córnea intacto

- Lavagem constante da superfície da córnea
- Lágrimas ricas em substâncias antimicrobianas (p. ex., imunoglobulina A, lisozima e lactoferrina)
- Muco da superfície inibe a colonização bacteriana

Leucócitos

- Presentes em pequenas quantidades dentro do filme lacrimal
- Rápido recrutamento de capilares no limbo

O filme lacrimal é uma secreção serosa produzida pela glândula lacrimal e pela glândula da terceira pálpebra, com contribuição das células caliciformes da conjuntiva e inúmeras glândulas acessórias presentes na lâmina própria da conjuntiva. Ele não apenas fornece a maioria dos nutrientes para a córnea avascular, como provém uma cobertura mucosa para evitar a evaporação do fluido protetor, substâncias químicas antibacterianas solúveis e uma ação de lavagem para proteger a córnea contra a colonização de bactérias e fungos que habitam o saco conjuntival.

Úvea

O trato uveal, como qualquer outra lâmina própria, está em livre comunicação com o sangue periférico e, portanto, não está protegido contra qualquer agente nocivo presente na circulação. Ele está protegido contra agressões físicas (como a maioria das partes do bulbo do olho) pela espessa túnica fibrosa da esclera e pela órbita óssea.

Entretanto, as lesões diretas na úvea parecem ser menos importantes para o bulbo do olho do que a disseminação de uma doença uveal para outras partes do olho que são menos capazes de resistir a uma agressão ou de se regenerar (em particular, o cristalino e a retina). A proteção de outras partes do bulbo do olho contra inflamação da úvea baseia-se em dois mecanismos principais: a barreira hemato-ocular e o fenômeno imunológico exclusivo conhecido por *desvio imune da câmara anterior*.

A barreira hemato-ocular é criada pelas junções ocludentes entre as células endoteliais da íris e dos vasos sanguíneos da retina, e junções ocludentes entre as células epiteliais adjacentes do epitélio ciliar não pigmentado interno e o epitélio pigmentado da retina. A menos que o dano à úvea seja tão grave a ponto de causar uma ruptura dessas junções, elas previnem que grande parte das substâncias químicas e agentes infecciosos tenha acesso aos vulneráveis tecidos intraoculares, como o cristalino e a retina.

A localização dessa barreira é importante para a compreensão das diferentes reações às lesões pelas diferentes partes do trato uveal. Por exemplo, a presença das junções ocludentes entre as células do EPR é extremamente importante para evitar que o exsudato proveniente da coroide ganhe acesso ao espaço sub-retiniano. O acúmulo de fluido sub-retiniano pode causar um deslocamento da retina que colocaria em risco a visão. Assim, a barreira hemato-ocular nesse local fornece uma importante proteção.

Na câmara anterior, entretanto, a situação é um tanto diferente. Aqui, a barreira está ao nível das células endoteliais da íris. Durante qualquer inflamação substancial,

essa barreira é rompida como parte do aumento da permeabilidade vascular inerente a qualquer inflamação aguda. Isso permite que agentes infecciosos, mediadores inflamatórios e leucócitos inundem o interior do estroma da íris. Como a íris não tem "barreira" ao longo de sua superfície anterior, esses agentes, células e substâncias químicas rapidamente difundem-se para o humor aquoso da câmara anterior. A partir daí, eles podem dispersar-se por todo o bulbo do olho e danificar o cristalino ou até mesmo a retina.

O desvio imune associado à câmara anterior (ACAID) é uma resposta imune especializada pela qual os agentes infecciosos e muitos outros antígenos introduzidos na câmara anterior causam apenas uma resposta imune altamente controlada, que efetivamente elimina o antígeno provocador, embora produzindo mínima lesão *bystander* ao tecido que poderia ameaçar os tecidos oculares mais próximos. O ACAID protege o olho de lesões imunomediadas de antígenos específicos originadas de uma reação de hipersensibilidade tardia (RHT). O olho não contém tecido linfoide. Para iniciar uma resposta imune, os antígenos no interior da câmara anterior devem primeiramente ser capturados pelas células apresentadoras de antígenos intraoculares, sair do bulbo do olho pelos caminhos de fluxo de saída normais do humor aquoso, e alcançar a zona marginal do baço. Aqui, as células T antígeno-específicas são ativadas para diferenciarem-se em células reguladoras, que interferem na indução da RHT, abafando-a e poupando o olho de uma inflamação induzida por ela.

Cristalino

As defesas do cristalino contra as agressões são quase puramente passivas. Elas são a túnica fibrosa da córnea e da esclera, a órbita óssea, as pálpebras e uma cápsula colagenosa espessa e elástica do cristalino.

Retina e corpo vítreo

A retina e o corpo vítreo, como o cristalino, baseiam-se predominantemente em seu nicho intraocular protegido, e como o cristalino, seus mecanismos de defesa ativos são insignificantes. Eles estão protegidos da maioria das lesões físicas e químicas pela órbita óssea, estrutura fibrosa da córnea e esclera, pela úvea, e de doenças infecciosas (e, de certa maneirarma, de tóxicos e metabólitos) pela barreira hemato-ocular criada pelas junções ocludentes entre as células do EPR e pelas junções ocludentes do endotélio vascular da retina. A retina não tem necessariamente nenhuma defesa contra agentes infecciosos, radiação ou substâncias químicas nocivas que chegam por meio do humor vítreo. A lesão isquêmica é a principal ameaça à viabilidade da retina. Ela está protegida por um sistema vascular autorregulatório

que permite à perfusão da retina manter-se relativamente normal, apesar de amplas flutuações na pressão sanguínea sistêmica. A retina lesionada também sintetiza fatores de crescimento angiogênicos e possui um poderoso sistema de retirada de resíduos para contrapor-se aos efeitos danosos de neurotoxinas excitatórias, óxido nítrico e outros metabólitos potencialmente nocivos da isquemia. A retina e o corpo vítreo não apresentam fagócitos residentes ou qualquer outro componente celular do sistema imunológico.

Pálpebras, conjuntiva e órbita

Pálpebras

Como a pele em qualquer outro lugar, as defesas das pálpebras contra lesões incluem defesas estruturais e celulares, incluindo pelos, ceratina, junções ocludentes epiteliais e um potente sistema imune dérmico superficial e intraepitelial (ver discussão na seção sobre a pele). Como a epiderme, elas se tornam suscetíveis às doenças infecciosas quando esses mecanismos de defesa estão comprometidos por umidade excessiva, doença metabólica ou danos mecânicos. A pálpebra é suscetível a todas as mesmas doenças infecciosas, nutricionais e imunes observadas na pele em qualquer outra localização.

Conjuntiva

A conjuntiva é protegida da maioria das agressões físicas e químicas pela pálpebra e pelo filme lacrimal. Ela possui junções ocludentes entre as células epiteliais para prevenir o acesso fácil de agentes infecciosos e químicos à lâmina própria subjacente. É capaz de rápida replicação no evento de uma agressão, e prontamente sofre metaplasia escamosa como um mecanismo de sobrevivência adaptativa em resposta a qualquer tipo de irritação crônica leve. O sistema imune residente da mucosa (MALT) funciona de maneira semelhante ao sistema imune em outros sítios mucosos, como, por exemplo, o trato respiratório superior, pulmões (tecido linfoide associado aos brônquios, BALT) e o trato gastrointestinal (tecido linfoide associado ao intestino, GALT) (Cap. 13).

Respostas às lesões

Córnea

As lesões ao epitélio corneano ocorrem a partir de agressões químicas ou físicas, a partir de deficiências na quantidade e na qualidade do filme lacrimal ou pela colonização do epitélio corneano por agentes infecciosos especificamente adaptados

a esse nicho ambiental. Exemplos comuns desses tipos de agressões incluem a abrasão da córnea por cílios incorretamente posicionados ou por pálpebras estruturadas impropriamente, irritação por plantas ou outros tipos de corpos estranhos presentes no saco conjuntival ou laceração causada durante uma briga ou uma corrida em mata fechada. A córnea também é muito suscetível às mudanças na quantidade e qualidade do filme lacrimal, que podem ser o resultado de uma doença primária da glândula lacrimal ou de uma dessecação causada pelo aumento do bulbo do olho ou impedimento do fechamento das pálpebras.

O endotélio corneano pode ser danificado pelo aumento da pressão intraocular (glaucoma), danos mecânicos devido ao deslocamento anterior do cristalino ou lesão mediada por leucócitos (chamada de endotelialite corneana).

O estroma da córnea é mais frequentemente agredido por sequelas de um dano epitelial. Ele pode também ser diretamente danificado por agressões lacerativas e penetrantes, implantação de agentes infecciosos subsequente a uma agressão penetrante ou, raramente, pela percolação de agentes químicos e infecciosos para o interior do estroma corneano a partir dos vasos sanguíneos do limbo. Danos ao endotélio corneano também afetarão o estroma, permitindo ao desidratado, mas fortemente hidrofílico estroma, absorver fluido do humor aquoso. Isso resulta em edema corneano e substancial dificuldade visual (Quadro 20-10).

Quadro 20-10 Causas do Edema Corneano

Lesões do epitélio da córnea

- Resultando em absorção osmótica de água do filme lacrimal

Lesões do epitélio da córnea decorrentes de:

- Luxação anterior do cristalino
- Aumento da pressão intraocular (glaucoma)
- Distrofia corneana endotelial primária
- Destruição inflamatória imunomediada

Inflamação da córnea

- Crescimento corneano e estromal de vasos sanguíneos novos e permeáveis

A grande maioria das lesões na córnea encontradas na prática clínica resulta de lesão epitelial devido à trauma ou dessecação. Quase todas as doenças da córnea listadas nos livros didáticos refletem um ou mais de três processos patológicos: metaplasia cutânea adaptativa em resposta à irritação leve, necrose estromal e/ou

epitelial e reparo (reparação da ferida) (Quadro 20-11). Às variadas manifestações clínicas desses três processos fundamentais são também dadas nomenclaturas clínicas específicas, que servem mais para confundir do que para esclarecer.

Quadro 20-11 Respostas da Córnea às Lesões Superficiais

Metaplasia adaptativa

Ceratinização

- Formação de interdigitações em forma de rede (*rete ridge*)
- Pigmentação epitelial e estromal
- Fibrose estromal superficial e vascularização do limbo

Ulceração superficial

Edema

- Retorno ao normal através da regeneração epitelial

Ulceração profunda

Edema

- Inflamação (principalmente neutrofílica)
- Lise estromal mediada por neutrófilos
- Reparo estromal através do crescimento de fibroblastos e vasos sanguíneos do limbo
- Retorno ao normal através da regeneração epitelial após remodelagem estromal

Metaplasia Cutânea Adaptativa devido à Irritação Leve Persistente

A resposta comum da córnea frente a uma irritação leve persistente é a metaplasia cutânea, que consiste em uma combinação de ceratinização, hiperplasia epitelial, pigmentação epitelial, fibrose subepitelial e vascularização (Figs. 20-59 e 20-60). Em resumo, uma córnea que é desafiada a se adaptar frente a um quadro de irritação leve persistente, o faz invocando sua origem genética como pele, e passa a se assemelhar à pele de todas as maneiras, com exceção da aquisição de folículo piloso. Nem todos os exemplos de metaplasia cutânea envolvem todo o leque de alterações adaptativas; é possível, por exemplo, ter ceratinização sem a presença de pigmentação, ou uma metaplasia epidérmica sem o acompanhamento de fibrose e vascularização do estroma. Isso vai depender da natureza da irritação. As causas mais comuns para tal adaptação incluem dessecação crônica e irritação mecânica decorrente de doenças palpebrais, como o entrópio ou posicionamento e direção anômalos dos cílios. A dessecação pode ser resultado de uma produção deficiente de

lágrimas, como a ceratoconjuntivite seca, de uma distribuição incorreta da lágrima devido a uma estrutura ou função incorreta das pálpebras, ou devido ao aumento ocular, que impede o fechamento das pálpebras. Como a córnea pode existir em seu estado privilegiado somente porque ela é constantemente banhada em um filme lacrimal protetor e nutritivo, a remoção parcial ou completa desse filme lacrimal representa um desafio significativo para a homeostasia da córnea. Se a mudança ocorrer lentamente, a córnea se adaptará bem-sucedidamente por meio da metaplasia cutânea. Se a dessecação ocorrer muito rapidamente, então a córnea provavelmente sofrerá ulceração.

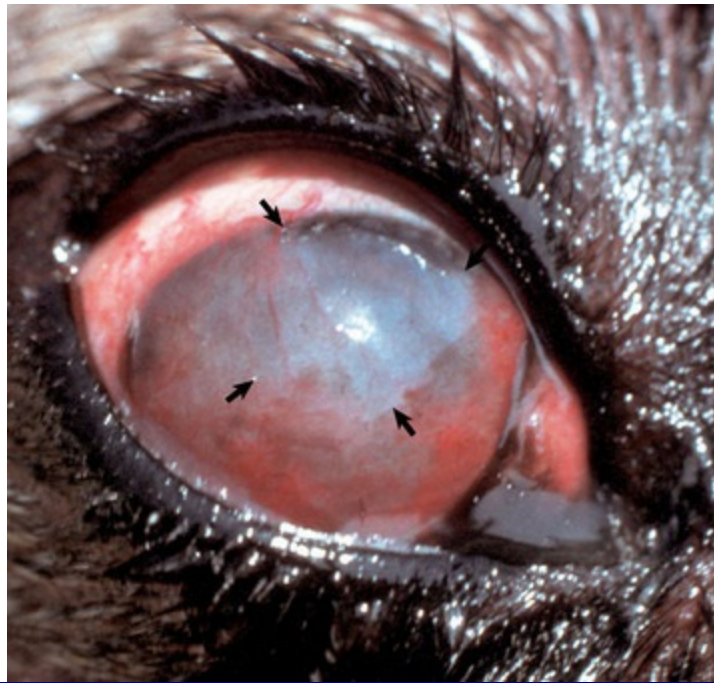



Fig. 20-59 Metaplasia cutânea da córnea, ceratoconjuntivite seca, córnea, cão.
A opacidade corneana difusa *(setas)* é causada por uma combinação de hiperplasia epitelial e ceratinização, bem como cicatrização estromal e vascularização.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

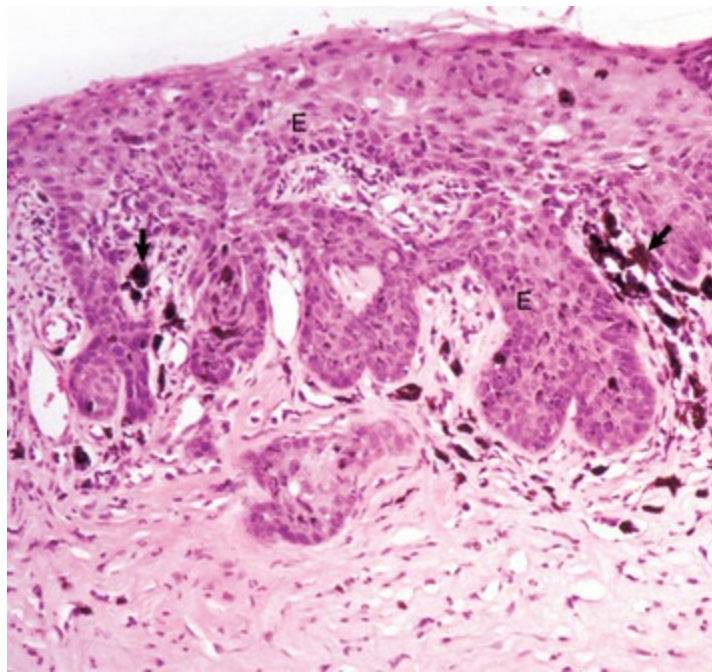



Fig. 20-60 Metaplasia cutânea da córnea, ceratoconjuntivite seca, córnea, cão. Dessecação crônica causou hiperplasia epitelial adaptativa *(E),* pigmentação epitelial e estromal *(setas)* e cicatriz estromal. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A metaplasia cutânea é um evento complexo que, provavelmente, reflete a falha das células epiteliais da conjuntiva e do estroma em adquirirem um fenótipo corneano à medida que crescem em direção ao centro da córnea para substituir o tecido da córnea danificado. O epitélio corneano tem um número finito de ciclos replicativos. Lesões persistentes que excedem a capacidade replicativa do epitélio da córnea por si mesmo vão requerer crescimento das células germinativas que residem na conjuntiva bulbar do limbo. Da mesma maneira, o estroma danificado da córnea frequentemente necessitará recrutar fibroblastos da lâmina própria adjacente da conjuntiva ou esclera. Os sinais químicos necessários para induzir o tecido conjuntival ou da esclera a passar por um processo de maturação para uma estrutura "corneana" mais apropriada permanecem desconhecidos.

Algumas das lesões da metaplasia cutânea são reversíveis, embora ocorram muito lentamente. A fibrose do estroma, entretanto, é uma alteração permanente e o estroma da córnea nunca mais irá recuperar sua completa transparência (ver posteriormente a discussão sobre reparação de feridas corneanas). É fácil pensar na metaplasia cutânea da córnea como um evento patológico não desejável, mas, na verdade, é uma resposta poupadora do olho frente a uma alteração patológica no ambiente corneano. A falha no processo de metaplasia cutânea poderá levar à desintegração da córnea e à subsequente destruição de todos os tecidos intraoculares.

Entidades clínicas caracterizadas por metaplasia cutânea corneana incluem

ceratite pigmentar (dessecação da córnea em cães braquicefálicos), ceratoconjuntivite seca, ceratopatia em faixa secundária por defeito de fechamento da pálpebra, ceratite crônica secundária por irritação das pálpebras ou cílios, e dessecação corneana crônica como consequência de um glaucoma crônico.

Necrose do Epitélio e/ou do Estroma

Agressões à córnea que ocorrem muito rapidamente ou com muita gravidade para permitir uma metaplasia cutânea resultarão na necrose da córnea. Devido à maioria das lesões ser de origem externa, o epitélio da córnea é mais comumente afetado. O resultado comum é a ulceração da córnea. As causas são numerosas, incluindo dessecação rápida progressiva, lesão mecânica grave, lesão por substâncias químicas exógenas e algumas doenças infecciosas causadas por agentes adaptados ao nicho, como herpesvírus em gatos e *Moraxella bovis* no gado.

Seguindo uma perda do epitélio em toda a sua espessura, há uma absorção osmótica imediata da água presente no filme lacrimal para o interior do estroma anterior, resultando em um edema superficial focal do estroma, que é a característica clínica marcante da ulceração da córnea. A absorção da água aumenta o espaço entre as fibras de colágeno presentes no estroma e resulta no aumento da dispersão de luz que, clinicamente, aparece como opacidade da córnea. Colorir o filme lacrimal com corantes solúveis em água, como a fluoresceína, é uma técnica de diagnóstico clínico muito comum para ressaltar o edema no estroma. Em poucas horas após a lesão, o processo de reparação inicial começa e os neutrófilos do filme lacrimal também são absorvidos pela córnea (Fig. 20-61). Em baixo número "fisiológico", eles auxiliam na defesa da córnea desnuda contra as infecções oportunistas, fornecem fatores de crescimento para subsequente reparação da ferida e ajudam com uma pequena quantidade de desbridamento do estroma corneano necessário à reparação da ferida. Caso o ferimento seja infectado e os neutrófilos migrem do filme lacrimal e do limbo em grandes números, suas enzimas líticas criarão suficientes danos *bystander*, resultando na destruição do estroma, conhecida como ceratomalacia supurativa (Fig. 20-62).

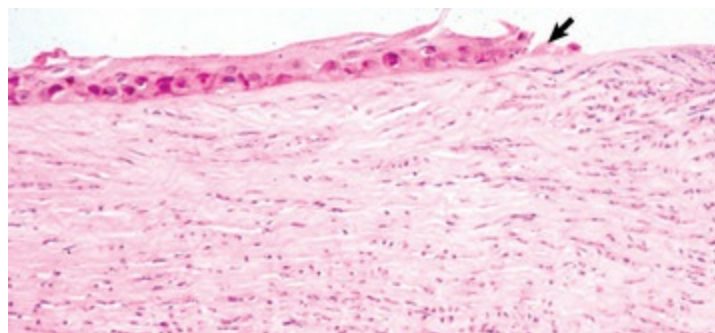



Fig. 20-61 Reparo inicial, úlcera superficial, córnea, cão.

O epitélio da córnea *(seta)* desliza pela superfície do estroma intacto que, agora, possui coloração pálida substancial e separação das fibras de colágeno típica de edemas. Numerosos neutrófilos migraram do filme lacrimal para o estroma. Os neutrófilos, embora necessários para a moderação, têm o potencial de causar digestão enzimática do estroma (ceratomalacia), além de serem fontes de fatores de crescimento fibroblástico e angioblástico. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

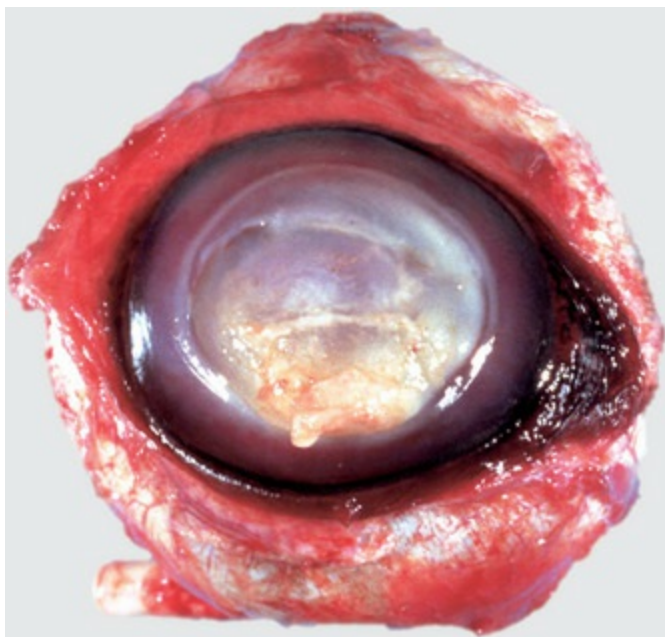



Fig. 20-62 Ceratomalacia supurativa, bulbo do olho enucleado, cavalo.

Uma laceração inicial na córnea foi infectada por *Pseudomonas* spp. A infecção resultou em destruição proteolítica do estroma, causada principalmente pela liberação de enzimas digestivas dos neutrófilos no exsudato inflamatório *(metade inferior da pupila)*. A reparação resultará em grandes quantidades de cicatrizes estromais.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Lesões à córnea de grande magnitude resultam em úlceras profundas com substancial perda de estroma, até mesmo ao ponto do desaparecimento de todo o estroma exterior à lâmina limitante posterior (membrana de Descemet). Isso é mais comumente visto em úlceras contaminadas com bactérias de progressão rápida, resultando em ceratomalacia induzida por neutrófilos. Conhecidas como *úlceras derretidas*, elas podem progredir, em apenas um ou dois dias, para a dissolução de toda a espessura do estroma. A lâmina limitante posterior (membrana de Descemet) é a última barreira. Ela vai se protuberar anteriormente no defeito criado pela perda da sobrecamada de estroma e epitélio para criar uma descemetocele (Fig. 20-63). Na maioria dos casos, essa frágil membrana (lâmina limitante posterior) rompe-se, resultando em uma úlcera perfurada que leva a uma perda de fluido da câmara anterior e à forte probabilidade de ocorrer um prolapso da íris. O prolapso também

pode ser o resultado de um trauma perfurante na córnea.

Fig. 20-63 Úlcera profunda central na córnea *(U)* (com descemetocele e prolapso precoce da íris), cão.

Observe o edema corneano difuso (aparência cinza difusa), causado principalmente pela inibição de líquido lacrimal, com alguma contribuição vinda de vasos sanguíneos crescendo (angiogênese) na córnea lesionada, como parte da reparação da ferida (a “borda em escova” vermelha circunferencial do limbo *[seta]*).

(Cortesia de Dr. J. Wolfer, Islington Animal Clinic.)

Ceratite é um termo clínico comum indicativo de inflamação da córnea. Devido à córnea normal ser avascular, uma inflamação verdadeira não pode ocorrer até tardiamente ao processo da doença, após a córnea lesada ser vascularizada como parte da reparação da ferida (ver discussão posterior). Apesar de tudo, as úlceras na córnea são muito suscetíveis às infecções oportunistas a partir da flora conjuntival normal ou dos organismos do ambiente. É provável que isso seja verdade para os casos de ceratite micótica em cavalos, especialmente quando é dada à infecção fúngica uma vantagem desleal em função do uso incorreto de antibióticos e/ou corticosteroides no manejo de pequenas lacerações na córnea. A presença desses organismos na córnea resulta em uma marcante aceleração da migração leucocitária do filme lacrimal e dos vasos sanguíneos do limbo. Embora esses leucócitos sejam eficientes na eliminação do agente infeccioso, normalmente causam lesões *bystander* ao estroma ou ao epitélio, resultando em atraso na reparação da ferida e aumento da cicatriz.

Reparo (Reparação da Ferida)

Aquelas lesões limitadas a apenas uma porção da espessura epitelial serão

rapidamente reparadas por deslizamento epitelial e eventual regeneração mitótica. É pouco provável que tais lesões recebam cuidados veterinários. Defeitos mais profundos que envolvem toda a espessura do epitélio, e que também variam de profundidade no estroma, iniciam uma série de eventos estereotípicos clinicamente significativos, facilmente observados na prática clínica, e tratáveis tanto pela intervenção clínica quanto cirúrgica. Como a córnea é um tecido opticamente claro e prontamente acessível para uma contínua observação seguida de uma lesão, é o modelo favorito para o estudo *in vivo* dos eventos básicos da reparação de feridas em tecido de mamíferos. Sob uma perspectiva clínica pragmática, a grande maioria das lesões da córnea encontradas na prática clínica já passou pela fase inicial da lesão, e se encontra na fase de reparação da ferida. Se a reparação não for suficiente, uma gama de agentes antimicrobianos, procedimentos cirúrgicos e agentes químicos que modificam a resposta da reparação de feridas é comumente utilizada.

A maioria dos modelos de reparação de feridas da córnea utiliza lesões epiteliais leves não sépticas e controladas. A sequência de eventos e a sinalização bioquímica envolvidas em tais lesões não são necessariamente as mesmas daquelas lesões corneanas massivas que ocorrem naturalmente, com subsequente infecção observada na prática veterinária. Contudo, esses modelos cuidadosamente controlados fornecem as únicas informações disponíveis.

Seguindo a destruição de toda a espessura de uma porção do epitélio da córnea, a sequência de eventos está descrita na Figura 20-64. Resumidamente, as células epiteliais lesionadas liberam citocinas, como a interleucina-1 e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF). Minutos após a lesão epitelial letal, esses mediadores químicos causam necrose e/ou apoptose das células do estroma em uma região bem superficial do estroma. Ao mesmo tempo, as células epiteliais lesionadas localizadas na margem da úlcera liberam o fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento de ceratócitos (KGF) e fator de crescimento de hepatócito (HGF) para estimular a migração e a proliferação epitelial. Além disso, a produção desses fatores de crescimento é regulada no filme lacrimal. O aumento do EGF e de outros fatores de crescimento resulta no achatamento e deslocamento de células epiteliais suprabasilares do epitélio intacto adjacente. Essas células dissolvem suas junções intercelulares e migram por meio da superfície exposta do estroma, aderindo-se a uma estrutura temporária de fibrinonectina e outras moléculas de adesão (Fig. 20-65). Desde que o estroma subjacente seja saudável o suficiente para suportar a migração epitelial, um número excessivo de neutrófilos não está presente, e caso o evento que causou a lesão original na córnea não esteja ativo, essas células epiteliais deslizarão com notável velocidade (até 1 mm por dia) por meio da superfície desnuda numa tentativa de fechar o defeito. Existem muitas outras citocinas e moléculas de

adesão envolvidas no deslizamento e na regeneração epitelial da córnea, sugerindo que o selamento rápido do defeito deva ser extremamente importante. O fechamento do defeito, mesmo por uma fina camada de epitélio, cessa o recrutamento continuado de neutrófilos, que são responsáveis pela ceratomalacia, fibroplasia do estroma prejudicial à visão e vascularização a partir do limbo. O fechamento do defeito na córnea também impede um futuro edema e limita o acesso de agentes infecciosos potencialmente danosos.

Dano epitelial
Liberação de citocinas IL-1, PDGF etc.
↓
Apoptose/necrose de ceratócito
↓
Glândula lacrimal/aumento da resposta do fator de crescimento da lágrima
Reparação epitelial precoce
↓
Proliferação e migração de ceratócito
↓
Diferenciação de miofibroblasto
↓
Produção das citocinas HGF, KGF, TGF-β etc. por miofibroblasto/ceratócito
↓
Produção da matriz extracelular por miofibroblasto
↓
Infiltração celular inflamatória
Diferenciação de monócito em fibroblasto
↓
Produção de colagenase, metaloproteinase etc.
Remodelamento estromal
↓
Fechamento da superfície epitelial
Hiperplasia
↓
Apoptose/necrose miofibroblástica
Transdiferenciação miofibroblástica?
↓
Necrose/apoptose da célula inflamatória
↓
Ceratócito retorna ao estado normal

Fig. 20-64 Diagrama esquemático da cascata de reparação da ferida corneana.

HGF, Fator de crescimento de hepatócitos; *IL-1,* interleucina-1; *KGF,* fator de crescimento de ceratócitos; *PDGF,* fator de crescimento derivado de plaquetas; *TGF-β,* fator transformador do crescimento-β.

(Redesenhado de Klenkler B, Sheardown H: Exp Eye Res 79:677-688, 2004.)

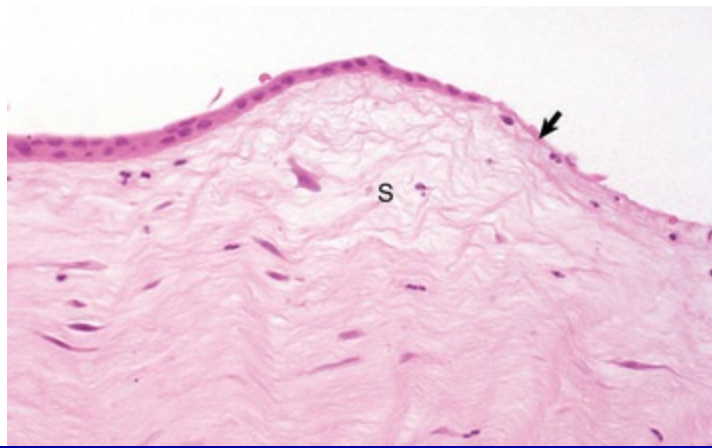



Fig. 20-65 Migração de células epiteliais da córnea (deslizamento epitelial), reparo inicial da ferida, córnea, cão.

As células do epitélio da córnea estão migrando (deslizando) para cobrir a úlcera na córnea *(seta)*. O estroma está edematoso *(S)* e apresenta poucos neutrófilos derivados do filme lacrimal. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Retardatariamente, atrás da ativação e do deslizamento epitelial, que ocorrem dentro de minutos a horas após a lesão, está a reconstrução do estroma lesionado, a qual tem início após poucos dias. Ainda não está claro como a córnea reconhece a necessidade de uma reconstrução do estroma. Há alguns casos em que mesmo um defeito profundo do estroma não inicia o crescimento de fibroblastos e de vasos sanguíneos para a reconstrução do estroma. Em vez disso, o epitélio apenas desliza sobre qualquer pequena quantidade de estroma normal remanescente. Isso resulta em uma opticamente clara, mas precariamente fina, córnea reparada (Fig. 20-66). A migração de neutrófilos do filme lacrimal e do limbo para o interior da ferida na córnea é um estímulo poderoso para o recrutamento tanto de vasos sanguíneos quanto de fibroblastos do limbo. Aproximadamente 12 horas após uma lesão leve, tem início a imigração de neutrófilos em resposta a fatores quimiotáticos liberados pelo epitélio e estroma lesionados. Esse atraso no recrutamento neutrofílico possivelmente permite que o epitélio deslize e sele pequenos defeitos, evitando, assim, uma imigração excessiva de neutrófilos (e suas consequências negativas delineadas posteriormente). A estimulação adicional de uma fibroplasia e angiogênese do estroma ocorre a partir da liberação de fatores de crescimento como PDGF, fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e fator transformador de crescimento-β (TGF-β) pelo epitélio lesionado, pelos neutrófilos que migraram e pelos ceratócitos do estroma lesionado. A lesão não apenas estimula a ativação e a migração de fibroblastos e angioblastos do limbo, mas também altera a morfologia e a atividade dos fibroblastos residentes do estroma (ceratócitos). Essas células sofrem metaplasia miofibroblástica, tornam-se móveis e contráteis, e produzem grandes

quantidades de diversas proteínas de matriz, fatores de crescimento e metaloproteinases essenciais para o remodelamento do estroma.

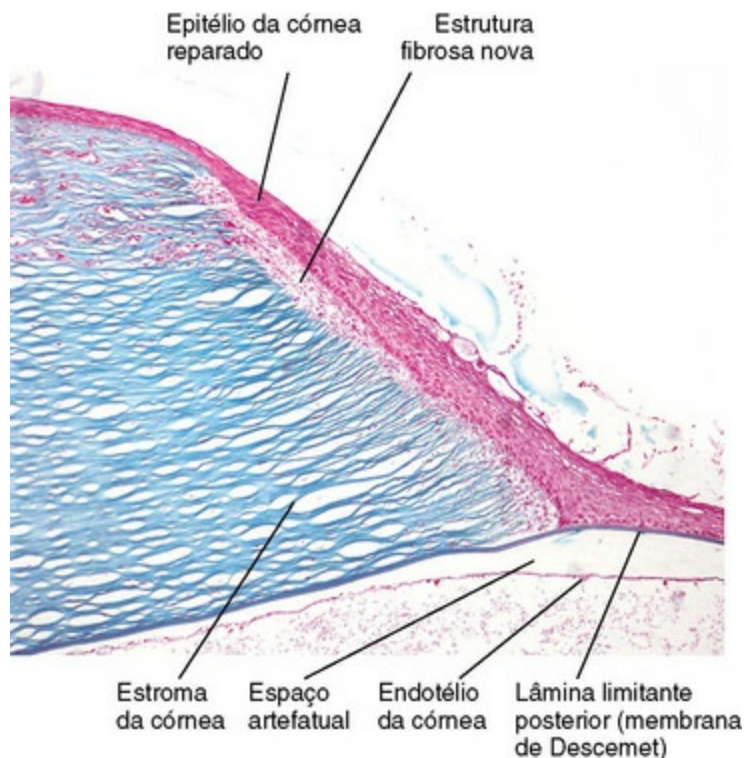



Fig. 20-66 Descemetocele crônica, córnea, cão.

À direita, no local da antiga úlcera corneana profunda, o epitélio foi reparado pela migração (deslizamento) de células epiteliais da córnea na úlcera, com subsequente hiperplasia epitelial e retorno do epitélio da córnea para seu estado normal ou até em maior espessura. No entanto, como não há substituição ou remodelagem do estroma *(à direita),* o epitélio foi posicionado diretamente sobre a superfície da lâmina limitante posterior (membrana de Descemet), em vez de sobre o estroma fibroso reconstituído. Este processo é um processo de reparação da ferida “sem sucesso”, pois a córnea “reparada”, sem estroma, é frágil demais para sobreviver. Coloração tricrômica de Masson.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Os eventos histológicos da reconstrução do estroma após uma significativa lesão são menos complicados que as inúmeras sinalizações bioquímicas envolvidas. As lesões leves ao estroma são reparadas por aumento *in situ* e proliferação lenta dos ceratócitos residentes, que sofrem metaplasia fibroblástica. Contudo, após uma agressão significativa no estroma, o reparo utilizando apenas os ceratócitos/monócitos locais não é adequado. Esse reparo deve aguardar a chegada de reforços na forma de fibroblastos e vasos sanguíneos provenientes do limbo. Histologicamente, o aumento e a hipercromasia dos fibroblastos e dos angioblastos do limbo são visíveis dentro de um ou dois dias após a lesão, mas migração detectável não é evidente até aproximadamente quatro dias. Os fibroblastos e vasos sanguíneos, precedidos por um halo de edema e proteólise do estroma, migram a uma velocidade

máxima de 1 mm por dia até atingirem o local da lesão (Fig. 20-67). Aqui, eles reconstroem o estroma lesionado para fornecer uma estrutura apropriada para a migração, adesão e eventual normalização do epitélio. Com o tempo, essa matriz fibroblástica-angioblástica de tecido de granulação sofre maturação, assemelhando-se histologicamente ao estroma normal. Entretanto, ela nunca será apta a replicar a estrutura lamelar bem específica do estroma normal até mesmo com uma reparação da ferida ideal do estroma. A claridade da córnea é permanentemente prejudicada.

Fig. 20-67 Reparação da ferida normal, córnea, cão.

Depois da ulceração superficial *(seta)* que tinha danificado tanto o epitélio quanto o estroma superficial, o estroma é reparado e volta ao funcionamento normal através da invaginação de vasos sanguíneos e fibroblastos (reparação da ferida) do limbo *(a borda da cicatrização é indicada pela ponta da seta)*. Este reparo do estroma é normalmente um pré-requisito para a regeneração epitelial após uma grande ulceração na córnea. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

É válido mencionar aqui que o crescimento lamelar dos vasos sanguíneos do limbo para o terço médio de um estroma corneano perfeitamente normal ocorre como um efeito *bystander* da uveíte crônica (ver a seção Respostas Tardias à Lesão).

Resumindo, os eventos de reparação da ferida no epitélio e no estroma são estimulados por interações complexas de dúzias de fatores de crescimento, moléculas de adesão e outros sinais químicos. O modo como esses fatores interagem está longe de ser entendido. Está claro que as respostas celulares são influenciadas não somente pelo tipo de substâncias químicas que estão presentes, mas também pelo contexto pelo qual são introduzidas. A ação deflagrada por qualquer um desses mediadores é influenciada por outros presentes no ambiente, quando os mediadores são produzidos com relação ao processo de reparação da ferida, e por quais células são o alvo (Fig. 20-68).

Reparação Corneana	
Favorecem a Regeneração	**Favorecem a Cicatrização**
Lesão única	Lesão em curso
O defeito é superficial	Defeito é profundo
O estroma está saudável	Estroma danificado
Sem sepse	Sepse
Neutrófilos esparsos	Numerosos neutrófilos
Filme lacrimal normal	Filme lacrimal deficiente
Predominam fatores de crescimento de promoção epitelial EGF HGF Fibronectina KGF	Predominam fatores de crescimento de fibroblastos/angioblastos FGF TGF-β PDGF VEGF

Fig. 20-68 Diagrama esquemático do processo de reparação de ferida na córnea.
O resultado do processo de reparação da ferida na córnea depende, parcialmente, do equilíbrio entre os fatores de crescimento originários do filme lacrimal, epitélio lesionado e estroma, além dos leucócitos imigrantes. *EGF,* Fator de crescimento epidérmico; *FGF,* fator de crescimento de fibroblastos; *HGF,* fator de crescimento de hepatócitos; *KGF,* fator de crescimento de ceratócitos; *PDGF,* fator de crescimento derivado de plaquetas; *TGF-β,* fator transformador de crescimento-β; *VEGF,* fator de crescimento endotelial vascular.

Úvea

Inflamação Uveal

A nomenclatura da inflamação uveal é a mesma utilizada na oftalmologia clínica (Quadro 20-12). Hipópio é o acúmulo de neutrófilos e fibrina que se depositam ventralmente no interior da câmara anterior (Fig. 20-69). A inflamação da íris e do corpo ciliar é normalmente referida como uveíte anterior, embora o termo iridociclite também seja igualmente apropriado. A inflamação limitada à coroide é denominada coroidite; a inflamação limitada ao vítreo chama-se hialite; a inflamação ao longo do trato uveal é conhecida como pan-uveíte; e a inflamação envolvendo o trato uveal e as cavidades oculares adjacentes (câmara anterior, câmara posterior e humor vítreo) é a endoftalmite. A inflamação que se espalha acometendo também a esclera é conhecida como pan-oftalmite. Embora esses termos sejam amplamente utilizados na oftalmologia clínica, na realidade a túnica vascular no interior do bulbo do olho é uma estrutura unificada, e, na prática, todos os exemplos clinicamente significativos de inflamação uveal, em certo grau, envolvem todas as porções da úvea, e têm pelo menos uma pequena quantidade de efusão para o interior das câmaras oculares. Além do mais, o bulbo do olho é uma esfera selada preenchida com fluido, assim os mediadores inflamatórios ou os produtos tóxicos de agentes infecciosos são mais

propensos a serem disseminados para dentro do bulbo do olho. Assim, de uma perspectiva puramente histológica, praticamente todos os casos de uveíte podem ser corretamente classificados como endoftalmite.

Quadro 20-12 Correlações Clínico-histológicas da Uveíte

O trato uveal responde a estímulos inflamatórios, assim como outros tecidos. As manifestações macroscópicas detectáveis pelo exame clínico são:

- Dilatação aquosa: o aumento no teor de proteína dentro do humor aquoso aumenta a dispersão de luz
- Inchaço da íris e alteração da cor: hiperemia estromal da íris, edema e acúmulo de leucócitos
- Vermelhidão da conjuntiva: hiperemia dos vasos sanguíneos superficiais e profundos da conjuntiva em resposta aos agentes vasoativos gerados pela uveíte nas proximidades
- Hipópio: acúmulo de neutrófilos e fibrina que se acomoda ventralmente dentro da câmara anterior
- Precipitados ceráticos: pequenos aglomerados de macrófagos e/ou neutrófilos aderentes ao endotélio da córnea
- Vascularização do estroma médio corneano periférico: inflamação persistente resulta na geração de fatores de crescimento angiogênicos suficientes para estimular a migração "acidental" de vasos sanguíneos do limbo para a córnea periférica

Fig. 20-69 Hipópio (bilateral), peritonite infecciosa felina, gato.
Há uma mistura de fibrina e neutrófilos (opacidade cinza-esbranquiçada) presente na câmara anterior dos olhos.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Outra fonte de confusão entre a terminologia histopatológica e a clínica é uma consequência da identificação dos leucócitos predominantes no exsudato. Como é verdade nas lesões presentes em muitos outros tecidos, a avaliação histopatológica

subestima o número dos granulócitos, que migram rapidamente, e é iludida pelo gradual acúmulo de leucócitos mononucleares não emigrantes. Os neutrófilos rapidamente se acumulam no interior do humor aquoso e do humor vítreo, onde podem ser detectados por exames clínicos e citológicos. A menos que se liguem à fibrina, esses leucócitos são removidos durante o processamento histológico, deixando somente a população predominantemente mononuclear no interior do estroma da úvea. Isto não é exclusivo do bulbo do olho: a mesma oportunidade de confusão existe na correlação das lesões citológicas e histológicas nas doenças articulares imunomediadas, rinite crônica e piometra (entre outras).

Causas de Uveíte

A uveíte pode ser iniciada por uma ampla série de infecções, respostas imunes e trauma. Os tecidos do bulbo do olho normalmente atuam como uma unidade integrada; dessa maneira, a lesão a uma parte do bulbo do olho quase sempre apresenta pelo menos alguma influência na saúde das outras partes do órgão. Por ser preenchido por fluido, o bulbo do olho permite que mensageiros químicos produzidos em uma parte dele sejam absorvidos por outro tecido intraocular mais distante. O estroma da íris, em particular, é altamente reativo, pois apresenta uma livre comunicação entre ele e o humor aquoso. Qualquer toxina, mediador químico da inflamação ou fator de crescimento secretado no humor aquoso será absorvido pela íris, fazendo com que essa parte do trato uveal reaja (ver discussão posterior sobre a membrana fibrovascular pré-iridiana na seção Respostas Tardias à Lesão).

A maioria das causas infecciosas da uveíte são respostas oculares às doenças sistêmicas virais, bacterianas ou parasitárias, nas quais o trato uveal é apenas um dos muitos tecidos afetados. A endoftalmite, como única manifestação de uma doença infecciosa, é normalmente observada apenas como a sequela de uma agressão penetrante ou úlcera perfurada que permite a entrada de organismos ambientais no interior do bulbo do olho. Não existem causas virais de endoftalmite, embora existam algumas infecções virais sistêmicas que causam vasculite ou retinite e que resultam em uma resposta inflamatória uveal. A migração errátil de larvas de nematoides ou trematoides ocasionalmente causará endoftalmite, assim como a colonização ocular por uma variedade de protozoários que causam doenças sistêmicas (em particular toxoplasmose e encefalitozoonose). O envolvimento da úvea nas micoses e prototecoses sistêmicas é particularmente comum em animais de determinadas regiões geográficas.

A uveíte imunomediada é um achado particularmente frequente. Em apenas poucos casos há uma compreensão razoável da patogênese, como na síndrome uveodermatológica e na uveíte facoclástica (ver discussão posterior). Na grande

maioria, há uma endoftalmite linfoplasmocítica crônica sem a identificação de um agente infeccioso e uma resposta clínica moderadamente bem-sucedida à terapia imunossupressora (ver discussão posterior sobre uveíte linfonodular idiopática na seção Doenças da Úvea). Claramente, a lesão é o resultado de uma resposta imunológica, mas não se sabe se tal lesão reflete uma doença primária imunomediada, ou simplesmente uma resposta a um agente infeccioso esquivo que desapareceu há um bom tempo.

O trauma ocular é uma causa frequente de endoftalmite transitória. A úvea também irá responder a sinais nervosos aferentes e a fatores químicos liberados da córnea lesionada. Assim, com qualquer ulceração na córnea ou ceratite significativa, espera-se ter pelo menos uma uveíte anterior leve.

Resposta Imediata à Lesão: Uveíte

Devido ao trato uveal ter um estroma fibrovascular semelhante à lâmina própria do intestino ou da derme da pele, ele passa por todas as reações inflamatórias usuais. Não há nada de único nessas reações. Entretanto, o que é único é a importância das consequências dessa inflamação para as outras regiões do bulbo do olho.

Respostas Tardias à Lesão

O que é mais peculiar a respeito da uveíte não é a característica macroscópica ou microscópica da própria reação inflamatória, mas sim as consequências dessa inflamação para as porções adjacentes do bulbo do olho. Esses efeitos *bystander*, que incluem sinéquias anterior e posterior, deslocamento da retina, catarata, vascularização da córnea, membrana fibrovascular pré-iridiana e glaucoma, são clinicamente significativos e são os alvos frequentes da intervenção terapêutica.

As sinéquias são aderências entre a íris pegajosa e inflamada e/ou o cristalino ou a córnea. A aderência à superfície capsular anterior do cristalino (no bulbo do olho normal, a íris repousa sobre a cápsula do cristalino) é conhecida como *sinéquia posterior*. Inicialmente, a aderência é fibrinosa, mas se for permitida sua persistência, ela se tornará uma firme aderência fibrosa. Se ela for suficientemente extensa ao redor da margem pupilar (*i.e.*, abordando toda a circunferência da pupila), ocorrerá uma significativa dificuldade no fluxo de vazão do humor aquoso desde a câmara posterior à câmara anterior (bloqueio pupilar) e um inevitável glaucoma secundário. A pressão aumentada no interior da câmara posterior na presença de uma sinéquia posterior circunferencial resulta no encurvamento anterior da íris, conhecido como *íris bombé* (Fig. 20-70, *A*).

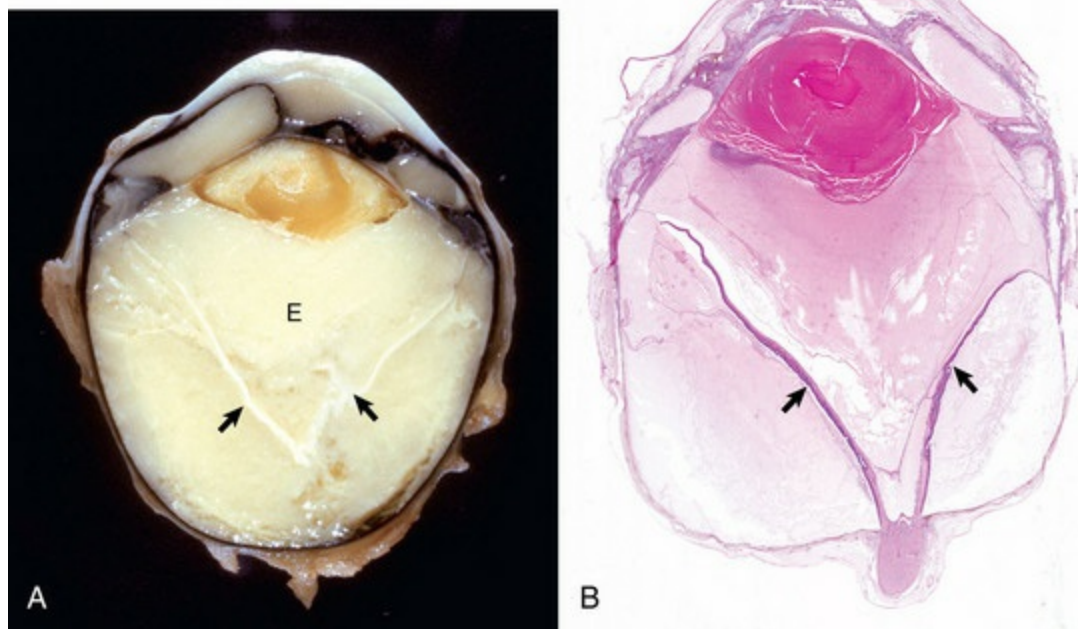



Fig. 20-70 Sinéquia posterior, bloqueio pupilar e íris *bombé*, olho, corte sagital, cão.

A, A íris aderiu ao cristalino, criando um bloqueio pupilar e subsequente íris *bombé*. Exsudato nebuloso *(E)* preenche o corpo vítreo, e seu acúmulo no espaço sub-retiniano provocou o deslocamento completo da retina *(setas)*. Essas mudanças ocorreram em consequência da perfuração da córnea e endoftalmite séptica secundária. **B,** Mesmo bulbo do olho de **A.** A efusão serosa da coroide causou o deslocamento da retina *(setas)*, que apresenta graves complicações para a sobrevivência da retina. Lesões adicionais incluem sinéquia posterior, íris *bombé*, aderências ciliar-cristalinianas e catarata circunferencial cortical. A combinação de sinéquia posterior, bloqueio pupilar, íris *bombé* e sinéquia anterior periférica secundária é uma sequência extremamente comum na patogênese do glaucoma secundário à uveíte. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A sinéquia anterior é uma aderência iridocorneana focal a difusa. Como normalmente a íris não está próxima à córnea, a sinéquia anterior é muito menos prevalente do que a sinéquia posterior. Ela é mais comumente observada como uma sequela do prolapso da íris, na qual a íris flexível é literalmente "sugada" para dentro do defeito na córnea, onde então se torna ancorada por fibrina e posteriormente por uma fibrose. A sinéquia anterior periférica comumente acompanha a íris *bombé* e a membrana fibrovascular pré-iridiana (ver discussão posterior).

O deslocamento da retina é uma sequela comum da uveíte e/ou da endoftalmite, e ocorre por um de dois mecanismos. A permeabilidade vascular aumentada no interior da coroide resulta na efusão de fluido e células para dentro do espaço sub-retiniano, resultando no denominado deslocamento exsudativo (Fig. 20-70, *B)*. A retina normal não está, de fato, aderida ao EPR. O fluido que deixa a coroide durante a inflamação se acumulará preferencialmente no espaço potencial entre a retina e o

EPR, pois sua única alternativa seria tentar escapar pela densa estrutura fibrosa da esclera. Alternativamente, a substituição do exsudato fibrinoso por tecido fibroso no interior do corpo vítreo pode resultar no deslocamento por tração. As consequências visuais imediatas e tardias do deslocamento da retina serão discutidas posteriormente (ver discussão na seção Doenças da Retina). Caso exista um grande crescimento fibrovascular como consequência da organização do exsudato vítreo, o tecido fibrovascular em maturação rotineiramente cria uma densa membrana por meio da superfície anterior do humor vítreo (exatamente posterior ao cristalino). Essa membrana ciclítica está ancorada no epitélio ciliar e geralmente incorpora o remanescente da retina deslocada.

As cataratas são sequelas frequentes da uveíte; entretanto, o mecanismo exato não é bem entendido. Nós sabemos que o cristalino avascular é inteiramente dependente do humor aquoso para o recebimento de nutrientes e remoção dos detritos metabólitos. Em olhos com uveíte, há uma queda notável na produção de humor aquoso (hipotensão ocular é uma das características clínicas da uveíte), resultando em “desnutrição” do cristalino. Presume-se que o cristalino também seja suscetível à lesão por mediadores da inflamação e outros produtos tóxicos do humor aquoso de olhos inflamados.

A endotelialite da córnea é caracterizada por uma infiltração de neutrófilos e/ou linfócitos no endotélio da córnea (Fig. 20-71). É normalmente observada em globos oculares com outras lesões da uveíte crônica, mas é a lesão histológica mais óbvia de uma uveíte que, às vezes, tem quase desaparecido (pelo menos histologicamente) de outras partes do bulbo do olho. Ela é muito mais prevalente no bulbo do olho de felinos acometidos pela peritonite infecciosa felina (PIF) e uveíte idiopática linfonodular que em quaisquer outros. Sua patogênese é desconhecida. Já foi uma lesão comum observada como uma sequela tardia da vacinação com vacina viva modificada contra o adenovírus canino tipo 1 e, ocasionalmente, a hepatite adenoviral canina. Anticorpos fixadores do complemento contra o vírus estavam presentes no endotélio como resultado de uma infecção viral prévia, resultando na atração de neutrófilos e subsequente lesão *bystander* ao endotélio. Se os danos endoteliais fossem de magnitude suficiente, o resultado seria o desenvolvimento de um grave, e algumas vezes permanente, edema corneano, comumente referido como *olho azul*.

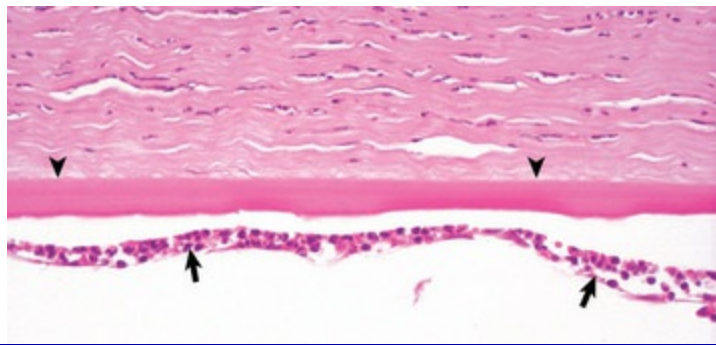



Fig. 20-71 Endotelialite corneana, córnea, gato.

Neutrófilos *(setas)* aderidos e acumulados sobre e no interior do endotélio da córnea. Quando em grande número, eles separam as células endoteliais da lâmina limitante posterior (membrana de Descemet) adjacente *(ponta de seta)*. Este é um caso de complicação frequente da uveíte anterior dos gatos e, principalmente, dos gatos com peritonite infecciosa felina. Os leucócitos podem ser, predominantemente, neutrófilos ou linfócitos, dependendo da patogênese e da duração da uveíte. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A membrana fibrovascular pré-iridiana se refere a uma camada de tecido de granulação na superfície anterior da íris. Ela é formada pelo brotamento e migração de capilares do estroma da íris e recrutamento de fibroblastos como uma resposta rotineira às citocinas mediadoras da reparação da ferida (Fig. 20-72). Não é diferente do tecido de granulação encontrado em qualquer outro local no corpo, mas na típica forma ocular, ele alcança uma significância especial no interior do bulbo do olho. Caso o tecido de granulação realize a migração por meio da face anterior do cristalino, ele cria um bloqueio pupilar resultando em glaucoma secundário. Alternativamente, esse tecido de granulação também pode migrar pela face anterior do ângulo de filtração para criar uma sinequia anterior periférica, e mais uma vez causar glaucoma secundário (Fig. 20-73). Como em qualquer tecido de granulação imaturo, ele também está suscetível à hemorragia e é uma frequente causa de hemorragia da câmara anterior, conhecida como *hifema.* A reparação da ferida após uma uveíte é apenas um dos inúmeros mecanismos existentes para o desenvolvimento da membrana fibrovascular pré-iridiana, que está descrita em mais detalhes na seção Glaucoma.

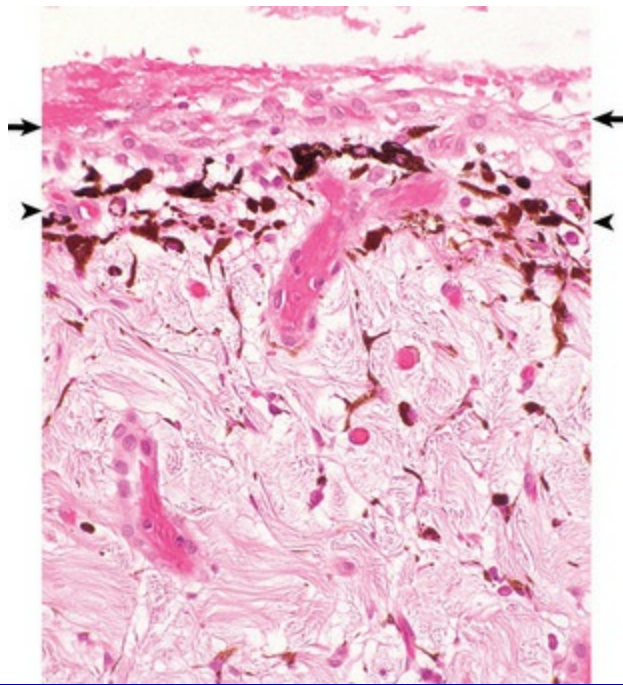



Fig. 20-72 Membrana fibrovascular pré-iridiana, íris, cão.

A membrana fibrovascular pré-iridiana *(entre as setas)* é formada por fibroblastos e capilares em proliferação que cresceram para fora do estroma da íris e aderiram à superfície anterior da íris (representada aqui por uma camada fina de melanócitos pigmentados *[entre as pontas de seta])*. Essas membranas formam-se em resposta aos fatores de crescimento do humor aquoso, originários de várias fontes de neoplasias intraoculares, ou seguidos do deslocamento da retina ou uveíte crônica. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

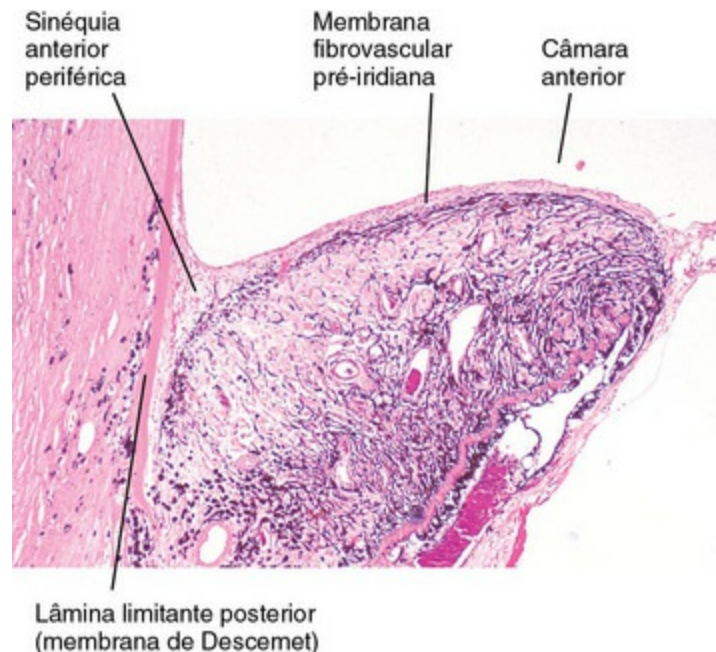



Fig. 20-73 Membrana fibrovascular pré-iridiana madura, íris, cão.

Uma camada de tecido de granulação maduro (membrana fibrovascular pré-iridiana) aderiu à superfície anterior da íris. A contração da membrana madura distorceu a forma da íris e provocou sua aderência à superfície posterior da córnea (sinéquia anterior periférica). Se for extensa, a sinéquia anterior resultará em um quadro de glaucoma secundário. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A vascularização do estroma médio da córnea é uma pista extremamente comum e clinicamente útil apontando para a presença de uma uveíte crônica. Os vasos crescem internamente a partir do limbo. Não tem uma significância funcional conhecida e aparenta ser uma lesão meramente acidental, porque os vasos sanguíneos do limbo respondem aos fatores de crescimento angiogênicos sendo produzidos no bulbo do olho como parte da inflamação em andamento e do reparo.

O termo *phthisis bulbi* se refere a um bulbo do olho encolhido, desorganizado em estágio final. Não é apenas uma sequela, mas a uveíte grave é a causa mais comum.

Cristalino

A resposta histológica estereotípica do cristalino a uma lesão é o inchamento hidrópico de suas fibras lesionadas, desintegração das fibras resultando em liquefação cortical e esforços fracassados de regeneração. Essa combinação de alterações é essencialmente idêntica, independentemente da patogênese. Todas elas resultam na opacificação do cristalino, sendo referida pelo termo genérico *catarata*.

Na oftalmologia clínica, as cataratas são extensamente subclassificadas pela localização no interior do cristalino, pela idade de início, pela aparência macroscópica ou pelo estado de progressão. Isso dá origem a uma complicada lista de adjetivos puramente descritivos que não refletem em nada a patogênese. Esse modo de classificação, usado principalmente quando se trata de uma catarata hereditária em cães, assegura que os dados que estão sendo coletados sobre a frequência ou o comportamento da catarata em uma raça específica estão de fato referindo-se à mesma doença.

As alterações microscópicas estereotipadas da catarata (Figs. 20-74 e 20-75) são várias combinações dos itens a seguir, listados em ordem de frequência:

1. Fragmentação e liquefação das fibras corticais, criando glóbulos esféricos de proteína de cristalino desnaturada, conhecidos como glóbulos de Morgagni.
2. Edema hidrópico das células, conhecido como *células em balão*, na tentativa, mas falhando, de regenerar.
3. Hiperplasia e metaplasia fibrosa do epitélio do cristalino; a hiperplasia epitelial pode criar um espessamento na forma de placas com ou sem metaplasia fibroblástica.
4. Migração epitelial do cristalino posterior; o epitélio do cristalino migra da região equatorial para jazer embaixo da cápsula posterior do cristalino; o

cristalino normal em um adulto não apresenta epitélio posterior à região do equador.

5. Alterações mais variáveis incluem o edema do cristalino na catarata aguda, encolhimento do cristalino com enrugamento da cápsula do cristalino na catarata avançada (“hipermadura”) e mineralização intracristaliniana.

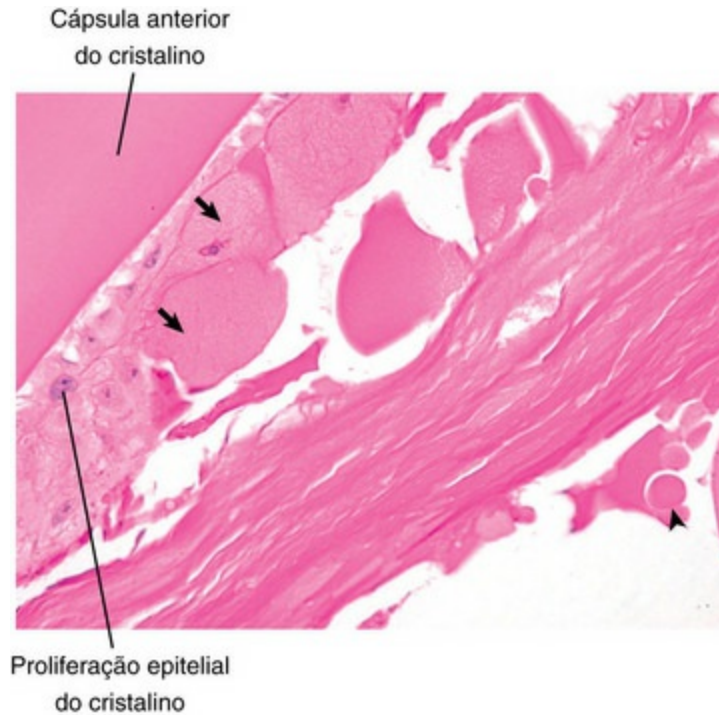



Fig. 20-74 Catarata, cristalino, cão.

Há hiperplasia epitelial do cristalino com metaplasia fibroblástica, formação de células em balão *(setas)* e glóbulo de Morgagni *(ponta de seta)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

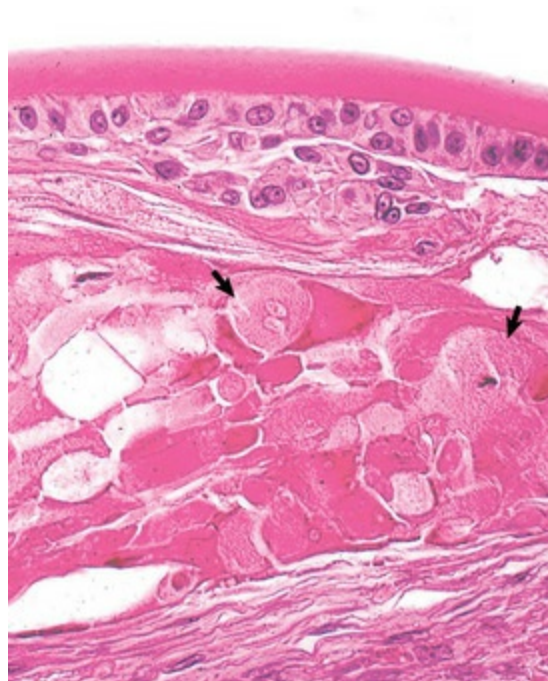



Fig. 20-75 Catarata cortical anterior, cristalino, peixe.

Observe a proliferação epitelial do cristalino, metaplasia fibroblástica e células em balão proeminentes *(setas)*.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

O cristalino é capaz de apresentar respostas adicionais às lesões além daquelas associadas à catarata, mas estas são muito menos frequentes. Como discutido na seção uveíte facoclástica, a ruptura da cápsula do cristalino permite que o epitélio regenerativo do cristalino escape de dentro do cristalino, passe por um processo de metaplasia fibroblástica e migre para o interior das câmaras anterior e posterior, às vezes com consequências devastadoras. O mesmo tipo de proliferação pode complicar a cirurgia de catarata, produzindo placas espessas de células epiteliais semelhantes a fibroblastos, que são esteticamente desagradáveis e reduzem a acuidade visual.

Retina e corpo vítreo

A patologia geral da retina assemelha-se à do cérebro. Os elementos neuronais da retina adulta dos mamíferos superiores não se regeneram; entretanto, os segmentos externos dos fotorreceptores têm uma rápida taxa de renovação (*turnover*) e suas atividades metabólicas estão entre as mais altas do corpo. Desde que o corpo celular na camada nuclear externa permaneça viável, os fotorreceptores podem se regenerar rapidamente.

O EPR permanece mitoticamente ativo durante toda a vida. Como qualquer outro epitélio, repara-se por si mesmo, primeiro deslizando células viáveis para o local onde outras foram perdidas, e, então, por mitose. A metaplasia fibroblástica é comum (ver discussão posterior).

Os elementos gliais da retina, em particular os astrócitos que residem dentro da camada nuclear interna (células de Müller), são extremamente robustos e capazes de proliferação. O reparo da maioria dos casos de necrose da retina ocorre primariamente pela proliferação das células de Müller, que eventualmente formam uma densa cicatriz glial, às vezes com a contribuição das células migradoras do EPR, que também sofrem processo de metaplasia fibroblástica (Fig. 20-76). Ocasionalmente, os astrócitos se proliferam ao longo da face da retina em contato com o corpo vítreo, formando uma membrana fibroglial pré-retiniana. Membranas sub-retinianas (entre os fotorreceptores e o EPR) de aparência microscópica similar são vistas no deslocamento crônico e se originam das células de Müller que migraram ou do epitélio pigmentado da retina que sofreu metaplasia fibroblástica.

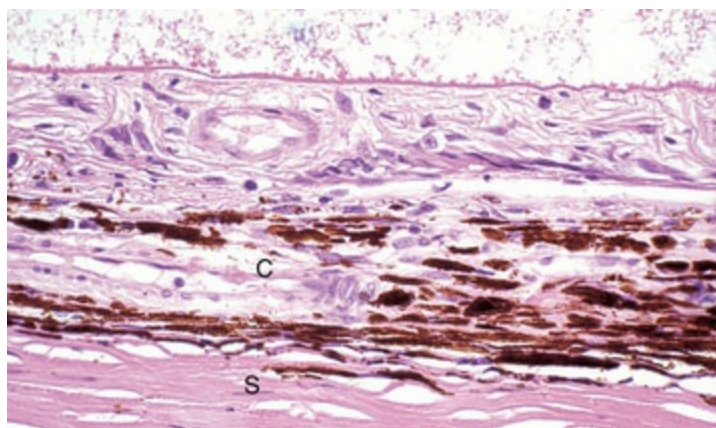



Fig. 20-76 Atrofia retiniana (avançada), retina, cão.

Há uma perda quase que total das camadas da retina, incluindo fotorreceptores, deixando apenas alguns vasos sanguíneos sobreviventes e células gliais. A impressão da fibrose retiniana é resultado, principalmente, da astrocitose fibrosa originária da camada nuclear interna. A lesão pode ser o estágio final de quase todas as retinites graves ou necroses da retina (incluindo deslocamento da retina, hipertensão da retina, glaucoma ou trauma). *C,* Coroide; *S,* esclera. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A grande maioria de lesões da retina cai nas três categorias a seguir:

1. Inflamação como resultado da extensão de encefalite ou endoftalmite. A inflamação, tendo especificamente a retina como alvo, é algo extremamente incomum. O caráter da inflamação dentro da retina é exatamente o mesmo quando dentro do cérebro: necrose neuronal, manguito perivascular e gliose. Entretanto, o que difere é a sua suscetibilidade ao deslocamento exsudativo da retina. Fluido e células que escapam dos vasos inflamados da retina são propensos a se acumularem no espaço sub-retiniano e resultam na separação dos fotorreceptores do EPR e da vasculatura coroidal (Fig. 20-77). Portanto, os fotorreceptores estão propensos à necrose, não apenas por causa dos metabólitos da inflamação, mas também pela isquemia e outras formas de desnutrição resultante de seu deslocamento anatômico com relação ao EPR (lembrando que o fornecimento de nutrientes para os fotorreceptores é inteiramente dependente de seu íntimo contato com o EPR e sua proximidade com a coroide). Danos graves aos fotorreceptores ocorrerão dentro de dias.
2. Degeneração não inflamatória do fotorreceptor a partir de doença metabólica hereditária, deslocamento da retina ou toxicidade. Histologicamente, quase todas essas doenças que acometem os fotorreceptores são indistinguíveis uma das outras. As mudanças são as mesmas, independentemente de se a lesão tem origem em deficiências metabólicas presentes ao nascimento (especialmente as inumeráveis displasias hereditárias dos fotorreceptores em cães de raça pura), exposição excessiva à luz ou outra radiação, ou substâncias químicas tóxicas.
3. Destruição dos elementos neuronais da retina interna (camada de fibras nervosas, células ganglionares e camada nuclear interna) como resultado de um glaucoma. A patogênese da destruição retiniana interna e da destruição do nervo óptico permanece como grande fonte de controvérsia, e provavelmente varia entre as espécies e com o tipo de glaucoma. O dano é, em parte, devido ao colapso da retina induzido pela pressão e até mesmo de vasos sanguíneos da coroide, e, por outro lado, devido à interferência induzida pela pressão no fluxo axoplásmico de nutrientes dentro do nervo óptico e camada de fibras nervosas (ver a seção Glaucoma).

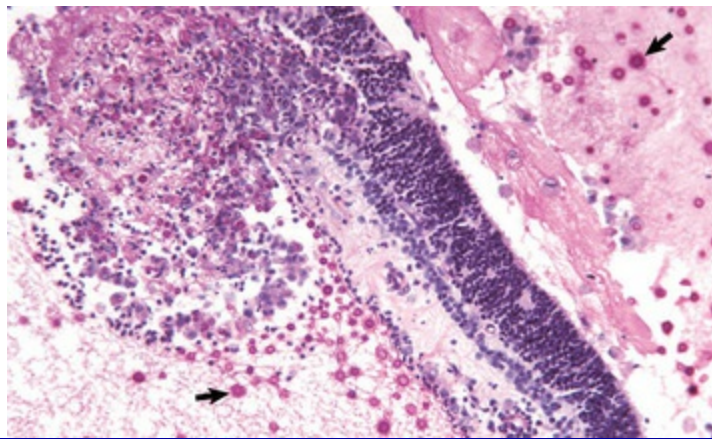



Fig. 20-77 Retinite, necrose retiniana (com deslocamento da retina exsudativo), criptococose, retina, cão.

Cryptococcus neoformans (setas) são numerosos no exsudato sub-retiniano. Uma mistura de fibrina, leucócitos e organismos substituiu uma parte da retina e criou um exsudato focal pré-retiniano. Coloração por reação com o ácido periódico de Schiff.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Deslocamento da Retina

A retina neurossensorial (não incluindo o EPR) encontra-se fisicamente ancorada apenas na orla ciliar e no disco óptico. É mantida em aposição ao EPR, em parte pela presença física do humor vítreo com consistência como a de gel, e em parte pelas forças de membrana relacionadas intrincadas interdigitações entre os fotorreceptores e as fendas superficiais do EPR. O espaço potencial entre os fotorreceptores e o EPR é o remanescente do lúmen da vesícula óptica primária e persiste por toda a vida. O deslocamento da retina (algumas vezes referido como *separação da retina* por aqueles que corretamente consideram que a retina nunca está realmente colada) é uma frequente e grave complicação de inúmeras doenças oculares. O deslocamento pode ser focal ou mais difuso. A distância da separação entre os fotorreceptores e o EPR pode ser quase imperceptível (denominada deslocamento raso) ou a retina inteira pode estar separada e suspensa no humor vítreo (Fig. 20-78), sustentada apenas pela sua ligação com o corpo ciliar e o nervo óptico (denominada deslocamento em glória da manhã, em função de sua semelhança a uma flor tubular quando observada por exame clínico por meio da pupila).

Fig. 20-78 Deslocamento da retina (completo), bulbo do olho, corte sagital, cão.
A efusão serosa do crescimento do linfoma metastático *(L)* dentro da coroide e do espaço sub-retiniano provocou o deslocamento completo da retina *(setas)*. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Os tipos mais frequentes de deslocamento da retina são:

1. Deslocamento da retina exsudativo: acúmulo de exsudato fibrinoso, seroso ou celular (ou hemorragia) no interior do espaço sub-retiniano em consequência de coroidite, retinite ou hipertensão vascular retiniana (Fig. 20-78).
2. Deslocamento da retina hematogênico: vazamento de corpo vítreo liquefeito para dentro do espaço sub-retiniano por meio de quebras traumáticas ou degenerativas na retina periférica. Isso pode ocorrer secundariamente a um trauma ou lesão muito frequente relacionada à idade, conhecida como degeneração microcistoide periférica da retina (Fig. 20-79).
3. Deslocamento da retina tracional: maturação da hemorragia ou da fibrina no interior do corpo vítreo, que traciona a retina para longe da coroide. À medida que ocorre a maturação, a combinação de tecido fibroso, fibrina e retina deslocada repousa como uma membrana se esticando do corpo ciliar para o corpo ciliar por meio da superfície posterior do cristalino, uma lesão conhecida como *membrana ciclítica.*

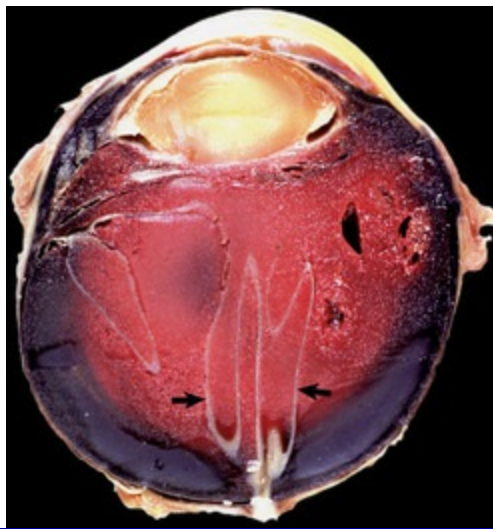



Fig. 20-79 Deslocamento da retina (traumático), bulbo do olho, corte sagital, cão.
O deslocamento foi causado pelo acúmulo de hemorragia sub-retiniana na câmara posterior. A retina *(setas)* permanece fixada apenas nos locais de fixação anatômica verdadeira: disco óptico e sua junção com a parte plana do corpo ciliar.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

O deslocamento da retina é imediatamente significativo, porque a imagem sobre ela está fora de foco; contudo, o mais grave é a rapidez com que os fotorreceptores são danificados. Os segmentos externos dos fotorreceptores, responsáveis pela absorção da luminosidade e geração dos sinais elétricos, são perdidos dentro de duas semanas após o deslocamento raso experimentalmente induzido com solução salina (Fig. 20-80). As evidências histológicas e clínicas na doença natural sugerem que essa degeneração ocorra muito mais rapidamente (em poucos dias no máximo) na presença de metabólitos tóxicos da inflamação, ou quando a distância entre a retina e o EPR é muito grande. Os segmentos internos dos fotorreceptores e os corpos celulares na camada nuclear externa são mais resistentes à lesão e podem permanecer viáveis por meses (Fig. 20-81).

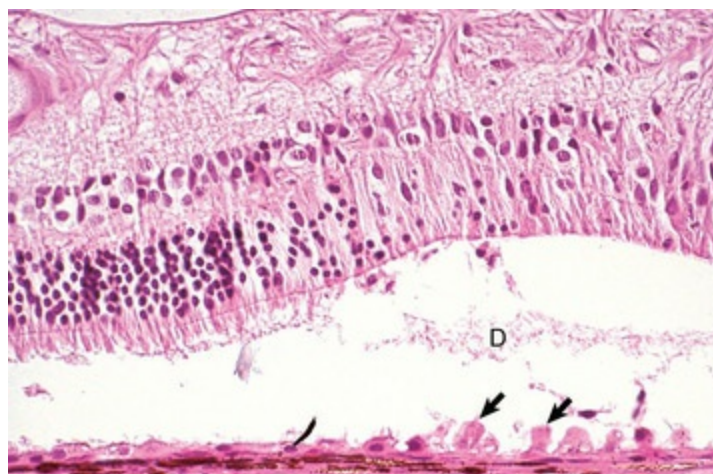



Fig. 20-80 Deslocamento da retina (seroso), retina, cão.

Debris eosinofílicos floculares *(D),* a contraparte histológica do exsudato seroso, empurraram a retina para longe do epitélio pigmentado da retina (EPR). Há hipertrofia *(setas)* do EPR, degeneração de fotorreceptores e perda focal de neurônios da camada nuclear externa. A hipertrofia do EPR ocorre poucas horas após o deslocamento. A rapidez do progresso da degeneração fotorreceptora depende da magnitude do deslocamento e da toxicidade do fluido dentro do espaço sub-retiniano. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

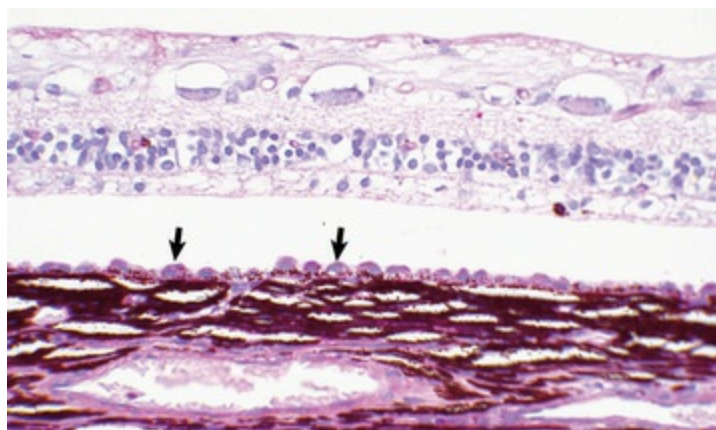



Fig. 20-81 Deslocamento da retina (crônica), retina, cão.

Há hipertrofia do epitélio pigmentado da retina *(setas),* com perda de núcleos da camada nuclear externa, bem como a desintegração de fotorreceptores. Nessa fase, a perda da visão desta parte da retina é irreversível. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

As consequências retinianas do deslocamento provavelmente variam entre as espécies, dependendo do quão presente a vascularização intrínseca da retina está. Praticamente não há informação publicada a respeito, mas a retina quase avascular de cavalos deve ser muito mais suscetível a uma lesão isquêmica em toda a sua espessura do que a retina bem vascularizada de cães ou gatos (em que a metade interna da retina permanece não afetada pelo deslocamento).

Em todas as espécies, a retina deslocada produz uma variedade de fatores de crescimento angiogênicos, presumivelmente na tentativa de aumentar seu próprio suprimento sanguíneo. Entretanto, em espécies outras, que não os primatas, há poucas evidências da estimulação de angiogênese da retina. Em vez disso, esses fatores de crescimento percolam pelo humor vítreo e são absorvidos para dentro do estroma da íris, onde estimulam a produção da membrana fibrovascular pré- iridiana. O resultado é um substancial risco de glaucoma secundário, tanto em função de um bloqueio pupilar quanto por uma oclusão do ângulo de filtração (ver a seção Glaucoma).

Pálpebras, conjuntiva e órbita

Pálpebras

As respostas das pálpebras às lesões, o espectro dos agentes potencialmente agressores e a suscetibilidade à neoplasia são exatamente as mesmas para a pele, e não serão discutidas profundamente.

Embora as respostas da pálpebra aos danos, por si mesmas, possam ser idênticas àquelas da pele em outro lugar, pode haver consequências específicas para outras partes do bulbo do olho, particularmente a conjuntiva e córnea próximas. Pode ocorrer uma disseminação direta de inflamação ou neoplasia da pálpebra para a conjuntiva próxima ou até mesmo para a córnea. A distorção física da pálpebra por inflamação, cicatriz ou neoplasia pode interferir na capacidade da pálpebra em distribuir o filme lacrimal, ou proteger apropriadamente a córnea de lesão. A própria pálpebra anômala pode até causar dano mecânico por raspar na córnea que ela era designada a proteger.

Existem apenas poucas doenças inflamatórias e neoplasias com uma predileção pela pálpebra, sendo que estas serão discutidas posteriormente em doenças específicas. É apropriado ser cético quando tentar provar uma causa infecciosa para blefarite em qualquer espécie. Há uma tendência em assumir que qualquer agente infeccioso isolado de *swabs* coletados da margem das pálpebras ou da expressa secreção das glândulas tarsais deve ser a causa da blefarite. Isso é uma falha lógica, porque, ordinariamente, esses mesmos organismos são prontamente isolados do saco conjuntival ou da margem palpebral de animais perfeitamente saudáveis.

Conjuntiva

A reação da conjuntiva às lesões é a mesma observada em qualquer outra membrana mucosa. Ela apresenta um pequeno espectro de resposta, e raramente um diagnóstico etiológico pode ser feito por meio da avaliação histológica de uma biópsia conjuntival. O epitélio responde a uma lesão aguda com ulceração. Com uma lesão leve crônica, ocorre metaplasia escamosa. Nos animais com conjuntiva pigmentada, a irritação crônica também estimula a hiperpigmentação, assim como ocorre na pele. Caso haja dessecação, as áreas de metaplasia escamosa frequentemente encontram-se ceratinizadas.

A lâmina própria subjacente responde, em geral, com um típico acúmulo linfoplasmocítico, com o desenvolvimento de nódulos linfoides hiperplásicos caso a estimulação seja persistente. Os neutrófilos raramente são numerosos no tecido; de qualquer modo, se presentes, são normalmente encontrados migrando por meio do epitélio em rota para o saco conjuntival, onde irão combater o agente infeccioso que possa estar presente na condição de patógeno oportunista. Os eosinófilos

ocasionalmente estão presentes na conjuntivite alérgica pobremente definida em cães, gatos e cavalos. Estão, em grande número, nos mais discretos granulomas colagenolíticos em cavalos com habronemíase.

Procurar por agentes infecciosos específicos em cortes da conjuntiva é geralmente uma perda de tempo. É fato que algumas doenças virais ou infecções por clamídias possam deixar rastros específicos na forma de corpúsculos de inclusão, mas estes estão usualmente presentes apenas no curso inicial da doença, antes que a lesão seja avaliada por meio do raspado conjuntival ou biópsia.

Órbita

Não existe nada específico com relação à reação do tecido orbitário à lesão. Cada um de seus constituintes (osso, gordura e músculo) reage de maneira idêntica àquela nos mesmos tipos teciduais em outros lugares. Como tem sido um tema recorrente em discussões sobre doenças em outras partes do bulbo do olho e anexos, um episódio em um local quase sempre provoca consequências significativas para outras partes do bulbo do olho, como:

1. Acúmulo de fluido, exsudatos celulares ou células tumorais na órbita, resultando na protrusão do bulbo do olho (exoftalmia) com risco de ulceração da córnea secundária à dessecação.
2. Destruição do tecido orbitário e perda de tecido adiposo a partir da emaciação tendo efeito oposto; o bulbo do olho afunda na órbita, criando o risco de entrópio secundário e subsequente irritação na córnea.
3. Lesões aos músculos extraoculares, resultando no posicionamento anormal do bulbo do olho, predispondo a córnea à ulceração em função de trauma palpebral ou dessecação.
4. Danos significativos ao funcionamento da glândula lacrimal, causando lesões à córnea por dessecação.
5. Lesões orbitárias que preenchem os espaços, particularmente as neoplasias, as quais podem causar danos ao nervo óptico, resultando em cegueira.

Distúrbios em animais domésticos

Anomalias do bulbo do olho como um todo

O bulbo do olho tem uma embriogênese complexa envolvendo interações cuidadosamente orquestradas do neuroectoderma, ectoderma superficial e

mesênquima periocular durante toda a embriogênese, e em carnívoros até a quinta ou sexta semana após o nascimento. Assim, a oportunidade para erros no desenvolvimento é então substancial. Também significa que, especialmente nos carnívoros, nem todos os erros de desenvolvimento são necessariamente congênitos. Como o bulbo do olho não é essencial para a sobrevivência pós-natal, até mesmo anomalias graves são encontradas com uma considerável frequência. Práticas de cruzamentos seletivos têm aumentado o número das anomalias oculares. Aquelas que são importantes ou prevalentes serão discutidas nas seções que tratam das doenças de um segmento afetado específico do bulbo do olho.

Como uma base para a compreensão das anomalias oculares, elas são convenientemente divididas em falhas da indução inicial, falhas no remodelamento e falhas tardias em atrofia. Estão inclusas nesta seção somente as anomalias na fase inicial da indução, que afetam o olho como um todo. As anomalias menores, que resultam de defeitos tardios no remodelamento ou atrofia, serão discutidas nas seções destinadas às doenças dos componentes oculares mais gravemente afetados.

A formação dos olhos começa na fase inicial da gestação como uma excrescência a partir do prosencéfalo primitivo. Essa vesícula óptica primitiva cresce para fora do cérebro em direção ao ectoderma superficial sobrejacente, permanecendo conectada ao cérebro pelo pedúnculo óptico. À medida que a vesícula óptica primitiva se aproxima do ectoderma sobrejacente, ela induz um espessamento focal naquele ectoderma, conhecido como *placoide do cristalino*. Esse espessamento placoide separa-se do ectoderma superficial e sofre invaginação para formar uma vesícula óptica esférica. Conforme o cristalino empurra na direção da vesícula óptica, a vesícula colapsa sobre ela mesma para dar origem ao cálice óptico com duas camadas (Fig. 20-82). Quando a vesícula do cristalino se separa do ectoderma superficial, este se recompõe sobre o cristalino e forma o futuro epitélio da córnea. A presença do epitélio parece agir como um ímã atraindo uma ou mais ondas de mesênquima periocular que virão a formar o estroma e o endotélio da córnea primitiva. Esse mesênquima tem origem na crista neural, e, eventualmente, também forma a esclera, o estroma da úvea e a bem desenvolvida, mas transitória, rede de vasos sanguíneos

intraocular (artéria hialoide e túnica vascular cristaliniana) que irão nutrir o desenvolvimento da retina e do cristalino em formação (Fig. 20-83). As pálpebras, os músculos extraoculares, a glândula lacrimal e a órbita são formados mais ou menos independentes do bulbo do olho, e, de maneira geral, não são afetados pelas doenças que prejudicam o desenvolvimento do próprio olho.

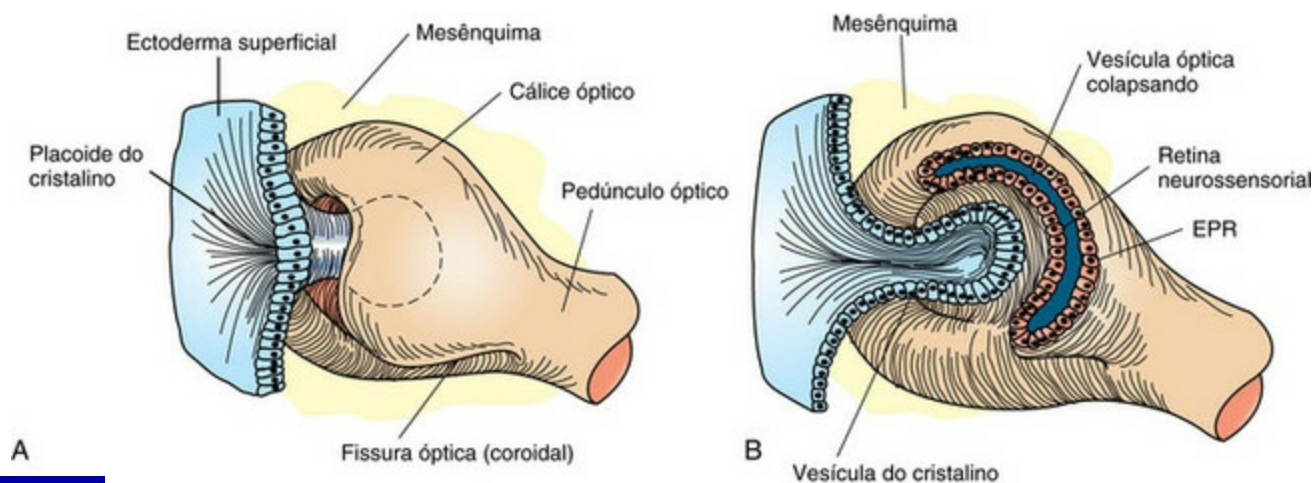



Fig. 20-82 Diagrama esquemático da formação da vesícula óptica primária e do cálice óptico. Observe que a fissura óptica está presente, pois o cálice óptico não sofreu fusão de sua porção inferior. **A,** Formação da vesícula do cristalino e do cálice óptico com a presença da fissura óptica ou coroidal inferior. Mesênquima circunda a vesícula do cristalino em invaginação. **B,** O ectoderma superficial forma a vesícula do cristalino com um interior oco. Observe que o cálice óptico e o pedúnculo óptico têm origem no ectoderma superficial. *EPR*, Epitélio pigmentado da retina.

(De Cook CS, Sulik K, Wright K: Embryology. In Wright KW, ed: Pediatric ophthalmology and strabismus, St Louis, 1995, Mosby.)

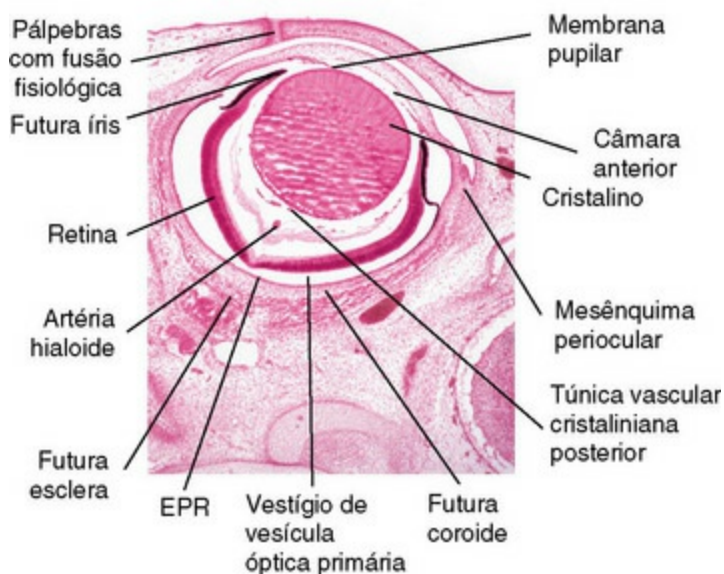



Fig. 20-83 Bulbo do olho fetal, idade gestacional de 34 dias, cão.

O mesênquima periocular está se organizando para formar a coroide e a esclera. A câmara anterior foi

formada, mas o lábio anterior do cálice óptico ainda não foi dobrado para dentro para induzir a formação da íris e corpo ciliar. O cristalino relativamente grande está circundado por uma túnica vascular derivada da artéria hialoide e membrana pupilar. *EPR*, Epitélio pigmentado da retina. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Anoftalmia é uma condição muito rara na qual não há desenvolvimento detectável mesmo da vesícula óptica primária. Geralmente é bilateral. A grande maioria dos casos clinicamente diagnosticados como "anoftalmia" são, na verdade, casos de microftalmia grave, e alguns vestígios do bulbo do olho são encontrados dentro da órbita.

A microftalmia é a presença de um bulbo do olho desorganizado e em miniatura dentro de uma órbita de tamanho relativamente normal. Na grande maioria dos casos, a anomalia não reflete uma malformação primária, mas uma involução após algum tipo de lesão exógena ao bulbo do olho, que até aquele estágio era normal em seu desenvolvimento. Isso inclui trauma, lesão isquêmica e infecção *in utero*. Esse tipo de bulbo do olho pode ter pequenas proporções; normalmente, é um pequeno nódulo pigmentado no meio de uma grande quantidade de gordura e músculos ainda presente no interior da órbita (Fig. 20-84). Microscopicamente, as reminiscências mais duráveis do bulbo do olho previamente normal e, portanto, mais reconhecíveis são os processos ciliares pigmentados. Caso estejam presentes, pode-se ter certeza de que o bulbo do olho alcançou um estágio razoavelmente avançado de seu desenvolvimento embrionário antes de entrar em regressão.

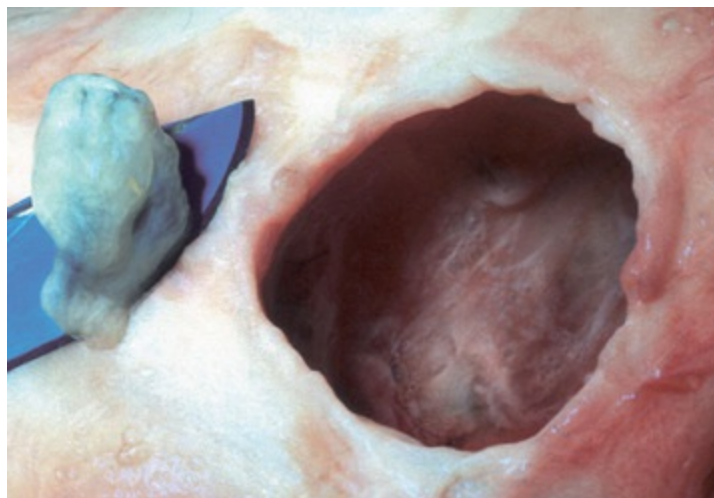



Fig. 20-84 Microftalmia, bulbo do olho e órbita, bezerro.

Observe que a órbita *(à direita)* permanece relativamente normal, provavelmente indicando que o desenvolvimento inicial do bulbo do olho está normal e que o tamanho pequeno atual *(na lâmina de bisturi, à esquerda)* é resultado de lesão *in utero* e subsequente atrofia (indicando a tão famosa microftalmia secundária, em vez de falha primária do desenvolvimento ocular).

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

O olho cístico congênito resulta de uma falha na invaginação da vesícula óptica primária influenciada pelo cristalino em desenvolvimento.

A ciclopia e a sinoftlamia são clinicamente observadas como um bulbo do olho único presente na linha média, e, na prática, sempre ocorrem em animais com outras anomalias maiores no desenvolvimento. Elas refletem falha da divisão do primórdio óptico muito primitivo em duas vesículas e pedúnculos ópticos simetricamente pareados (ou talvez uma subsequente fusão), que, portanto, resultam em um único bulbo do olho na linha média. A maioria dos exemplos tem algum grau de duplicação das estruturas intraoculares, como a retina ou o cristalino, e são adequadamente denominados *sinoftalmia* (Fig. 20-85). Como uma anomalia de desenvolvimento ocorre de modo natural, a ciclopia e/ou sinoftalmia são extremamente raras. Contudo, ovelhas em pastagens da leguminosa alpina *Veratrum californicum* durante o 15° dia de gestação darão à luz cordeiros com essa malformação. A ingestão da planta antes do 15° dia de gestação resulta em morte fetal, mas sem anomalias. A ingestão após o 15° dia resulta em diversas anomalias esqueléticas e fenda palatina, mas os globos oculares estão aparentemente normais. Lesões oculares semelhantes foram experimentalmente induzidas em cabras e gado.

Fig. 20-85 Sinoftalmia, bulbo do olho, bezerro.

A, Este bulbo do olho fusionado tem dois cristalinos, duas córneas e uma duplicação parcial da retina. **B,** Corte horizontal do bulbo do olho fusionado revelando dois cristalinos, mas uma retina fusionada e compartilhada na linha média.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

O coloboma é a anomalia de desenvolvimento menos grave que afeta o olho como um todo. Quando utilizada nesse contexto, a palavra se refere a um defeito no fechamento da fissura óptica, que é um canal normal no assoalho do cálice óptico que permanece aberto tempo suficiente para permitir a entrada dos vasos sanguíneos que formam a artéria hialoide e a túnica vascular cristaliniana. Normalmente, essa fissura se fecha durante o terço final da gestação, persistindo no máximo próxima ao polo posterior do bulbo do olho, exatamente ventral ao disco óptico. Caso persista por muito tempo, há possibilidade de a retina em desenvolvimento acidentalmente crescer por fora através desse defeito (*i.e.*, coloboma) formando um cisto retrobulbar revestido pelo neuroectoderma retiniano (Fig. 20-86). Essa lesão é famosa por sua ocorrência como uma das marcas características da anomalia do olho do Collie. Esporadicamente, esse mesmo defeito ocorre em outras raças de cães e também em cavalos, gado e gatos. Em gado da raça Charolês, o coloboma no disco óptico ou

próximo a ele é uma característica hereditária autossômica dominante com penetrância incompleta.

Fig. 20-86 Coloboma polar posterior, anomalia do olho do Collie, bulbo do olho, corte sagital, cão.

A falha no fechamento de grande parte da fissura óptica posterior permitiu a evaginação *(seta)* da retina em desenvolvimento, adjacente ao nervo óptico. A retina saliente está coberta pela esclera. Este resultado impediu a formação local adequada da esclera e da coroide, ocasionando a denominada ectasia da esclera. Esse tipo de bulbo do olho sempre apresenta hipoplasia coroidal.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

O fechamento gradual da fissura óptica parece ser orquestrado por fatores solúveis liberados pelo epitélio pigmentado da retina, que se desenvolve a partir do neuroectoderma da camada posterior do cálice óptico primitivo. Como tais colobomas são mais comumente encontrados em animais com diluição da cor, acreditamos que a sinalização química apropriada está de alguma maneira relacionada à aquisição adequada de pigmentos (ou capacidade de produção de pigmentos) por esse neuroectoderma (ver posteriormente na seção Hipoplasia Coroidal).

Doenças do bulbo do olho como um todo

Glaucoma

O glaucoma não é simplesmente uma doença, mas um grupo de doenças que compartilham características fisiológicas e estruturais específicas. É uma síndrome

clínica caracterizada por um aumento sustentado da pressão do fluido intraocular, que é prejudicial à saúde do nervo óptico e da retina, resultando em perda da visão e eventual cegueira. O glaucoma causa mudanças em praticamente todos os tecidos presentes no bulbo do olho, mas as alterações na retina e no nervo óptico são as mais importantes. Essa síndrome é mais prevalente em cães, seguidos pelos gatos e cavalos. É raramente documentada em outras espécies, mas, indubitavelmente, existe em todas elas. O glaucoma é extremamente prevalente como uma causa de dor ocular e cegueira em cães, e é de longe a principal razão para a remoção cirúrgica do bulbo do olho (enucleação). É relativamente menos comum em gatos, mas mesmo assim continua sendo a principal causa de enucleação nessa espécie. Sua frequência em cavalos pode estar amplamente subestimada por causa de sua apresentação clínica variável nessa espécie, e porque a pressão ocular não é rotineiramente mensurada em cavalos.

Teoricamente, o glaucoma pode resultar de um aumento na produção do humor aquoso ou de uma diminuição em sua remoção. Em termos práticos, entretanto, todos os casos de glaucoma em animais domésticos resultam do bloqueio da saída de humor aquoso. Normalmente, o glaucoma é classificado como primário ou secundário. O glaucoma primário se refere àqueles casos sem a presença de nenhuma doença intraocular adquirida conhecida que poderia justificar o aumento na pressão. A grande maioria desses casos resulta de erros no desenvolvimento da estrutura e função das vias de drenagem do humor aquoso. O glaucoma secundário se refere àqueles casos em que existem alterações como luxação do cristalino, bloqueio pupilar ou neoplasia intraocular que justifica o bloqueio do fluxo de saída do humor aquoso.

O humor aquoso, que preenche as câmaras anterior e posterior, é um fluido transparente com baixos níveis de proteína, apenas um pouco mais denso que a água. É produzido continuamente por uma combinação de filtração do plasma e secreção ativa pelo epitélio ciliar. Sua composição química varia entre as espécies, mas sempre vai apresentar baixa concentração de proteína total (aproximadamente 5% da proteína total do plasma), porém uma concentração de aminoácidos 50% maior do que a do plasma. Ele contém glicose e eletrólitos em concentrações

aproximadamente equivalentes às observadas no plasma. O humor aquoso produzido no corpo ciliar circula pelo cristalino para fornecer nutrientes e remover os metabólitos, entra na câmara anterior por meio da pupila, circula no interior da câmara anterior para nutrir o endotélio e o estroma da córnea e, então, sai por espaços semelhantes a fendas na junção entre a córnea periférica e a íris. Esse ângulo iridocorneano estende-se circunferencialmente ao redor do globo e, normalmente, apresenta uma grande capacidade de reserva para acomodar as flutuações na produção do humor aquoso, o que confere uma boa margem de segurança contra o desenvolvimento do glaucoma secundário ao bloqueio parcial do fluxo de saída do humor aquoso, devido ao acúmulo de sangue ou debris inflamatórios.

A manutenção da pressão do fluido intraocular é um equilíbrio entre a produção do humor aquoso e seu fluxo de saída e, nos animais domésticos, é influenciada principalmente pela resistência a esse fluxo. A taxa de produção varia de 2,5 μL por minuto em cães até 15 μL por minuto em gatos. A via de escoamento, fluxo de saída, é por meio do ângulo iridocorneano e mais especificamente por uma série de perfurações no tecido conjuntivo da córnea periférica, esclera e estroma da íris que forma o retículo trabecular. A anatomia microscópica dessa via de escoamento varia entre as espécies, mas, de modo geral, é bem semelhante quanto ao desenho.

O retículo trabecular é uma série de peneiras mesenquimais que ocupa o ângulo iridocorneano e se estende circunferencialmente ao redor do bulbo do olho. Embriologicamente, é formado por meio da rarefação do mesmo mesênquima que forma o estroma da íris. Nos carnívoros, esse remodelamento continua por diversas semanas após o nascimento (Fig. 20-87). Esta área de mesênquima perfurado recebe o nome de *fenda ciliar*. Ela é circundada externamente pela esclera, posteriormente pelos músculos do corpo ciliar e internamente pelo estroma da íris. Sua borda anterior, separando-a da câmara anterior, é formada pelo ligamento pectinato. Com auxílio de instrumentos adequados (gonioscópio), o ligamento é visualizado através da córnea como uma série de cordões ramificados semelhantes a uma teia de aranha (carnívoros), ou uma folha fenestrada (ungulados), esticando-se da terminação da lâmina limitante posterior (membrana de Descemet) até a porção anterior da raiz da

íris (Fig. 20-88).

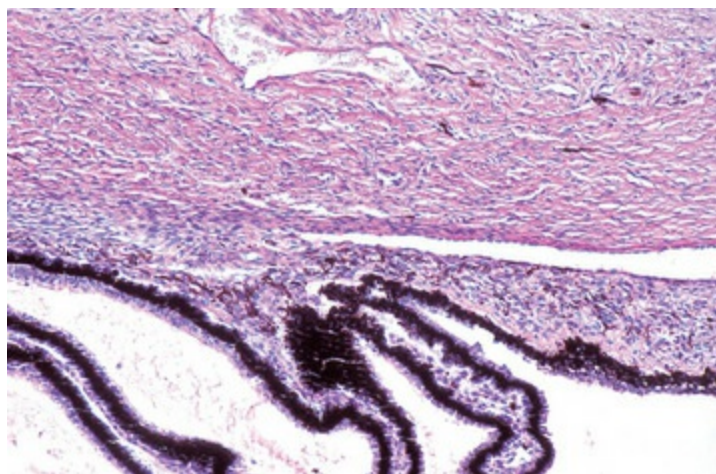



Fig. 20-87 Bulbo do olho neonatal normal, fenda ciliar imatura, retículo trabecular e estroma da íris, cão.

O retículo trabecular se desenvolve por rarefação e remodelagem desta fenda ciliar durante algumas semanas com a maturação normal. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

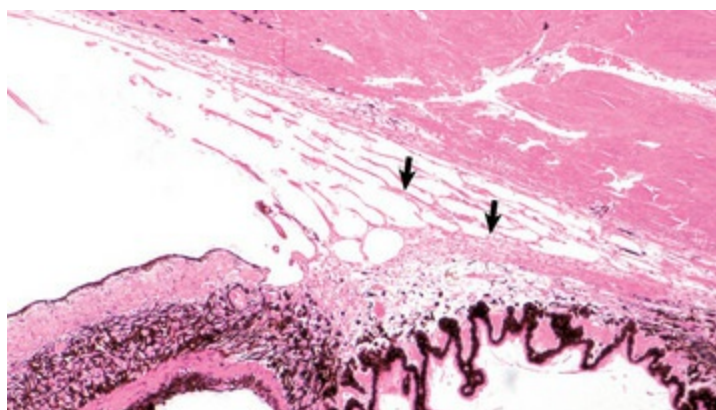



Fig. 20-88 Fenda ciliar adulta normal, retículo trabecular e outras partes da via de drenagem, gato.

As *setas* indicam a via predominante do escoamento do humor aquoso em carnívoros. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Ultraestruturalmente, o retículo trabecular é uma série de feixes de tecido conjuntivo coberto (completamente ou não, dependendo da espécie) por uma única camada de células endoteliais trabeculares conectadas umas às outras por um delicado rebento citoplasmático. As células são fagocíticas e importantes na regulação do escoamento do humor aquoso. Grande parte deste fluxo ocorre por meio de movimentos transcelulares de vesículas pinocitóticas por meio do citoplasma do

endotélio trabecular.

Na maioria das espécies, a porção funcionalmente mais significativa do retículo trabecular está no estroma periférico profundo da córnea e na esclera interna, sendo conhecida como parte corneoescleral do retículo trabecular. O humor aquoso que passa por meio dessa porção do retículo então entra em uma grande rede de veias conhecida como *seio venoso da esclera,* que está encravado na periferia da esclera. O humor aquoso que adentra essas veias volta para a circulação sistêmica. Uma pequena porcentagem do humor aquoso que entra no ângulo de filtração sai através de uma rota mais posterior, conhecida como parte uveoescleral do retículo trabecular, percolando para dentro das veias do corpo ciliar e da coroide em lugar do seio venoso da esclera (Fig. 20-88). A proporção de humor aquoso que deixa o bulbo do olho por esta rota mais posterior varia entre as espécies: 3% nos gatos, 15% nos cães e uma porcentagem bem maior (mas indeterminada) nos cavalos. Diferenças na proporção de fluido que deixa o bulbo do olho por rotas diferentes podem explicar as diferentes suscetibilidades aos diferentes tipos de glaucomas entre os animais domésticos, além de criar o potencial para os diferentes tipos de intervenções terapêuticas.

Essas vias de escoamento não são apenas canais passivos por onde o humor aquoso pode fluir. Existe uma importante resistência fisiológica a esse fluxo de saída responsável pela manutenção da pressão intraocular normal. Os exatos componentes anatômicos e fisiológicos dessa resistência do fluxo de saída permanecem definidos de maneira incompleta, mas incluem uma importante contribuição das células endoteliais, que revestem os feixes de colágeno do retículo trabecular, das glicosaminaglicanas embutidas na matriz, que dão sustentação a essas células endoteliais, e da pressão sanguínea no seio venoso da esclera.

As lesões clínicas (macroscópicas) do glaucoma estão relacionadas aos efeitos secundários do aumento da pressão sobre os vários componentes do bulbo do olho. Embora o aumento da pressão seja o resultado da obstrução do fluxo de saída na câmara anterior, a elevação da pressão é distribuída através do meio fluido do bulbo do olho e, assim, os efeitos são, então, sentidos por todas as partes do órgão. Esses

efeitos são os mesmos, independentemente da patogênese do glaucoma, e podem variar de acordo com a rapidez com que se instalam, a magnitude da elevação da pressão e a duração dessa elevação. Eles também são influenciados pela idade do paciente e pela espécie. A mais óbvia das mudanças macroscópicas incluem aumento ocular, turvação da córnea devido ao edema, dilatação pupilar e escavação do disco óptico. As alterações microscópicas mais frequentes no glaucoma estão listadas no Quadro 20-13.

Quadro 20-13 Lesões Histológicas Mais Frequentes no Glaucoma

Atrofia da camada de fibras nervosas e camada de células ganglionares da retina
Perda de neurônios da camada nuclear interna
Colapso do retículo trabecular
Edema da córnea
Catarata
Atrofia do nervo óptico
Escavação do disco óptico
Atrofia dos processos ciliares
Estrias corneanas

Alterações Morfológicas Secundárias ao Glaucoma

A *buftalmia* (*megaloglobus*) é o estiramento ocular secundário ao aumento da pressão intraocular. É mais comum em cães e menos em cavalos (Fig. 20-89). Histologicamente, a esclera torna-se fina e a câmara anterior cresce em sua dimensão anteroposterior. O aumento é significativo, porque provavelmente causa dor e impede o fechamento das pálpebras sobre a córnea, resultando no dessecamento da córnea que pode levar ou à metaplasia cutânea ou à ulceração (dependendo da velocidade de instalação e da gravidade da dessecação).

Fig. 20-89 Glaucoma primário bilateral (hereditário), olho, coelho.
Os olhos estão protuberantes e apresentam uma opacidade acinzentada difusa da córnea típica de edema. O alargamento ocular distinto produzido pelo glaucoma da exoftalmia causada por massa retrobulbar foi baseado na avaliação clínica da pressão intraocular, na capacidade de empurrar o bulbo do olho mais profundamente para dentro da órbita (retropulsão) e na presença ou ausência de uma massa orbitária como detectado por radiografia ou outras técnicas de imagem.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

O edema corneano desenvolve-se quando a pressão no humor aquoso excede a capacidade da bomba de sódio dentro do endotélio da córnea (em cães, cerca de 40 mm Hg). Um edema da córnea mais grave então se desenvolve como resultado de lesão induzida pela pressão àquele epitélio, e esta pode se tornar permanente se a lesão for extensa o bastante para exceder a capacidade de a estrutura reparar-se por si mesma por meio do deslizamento, normalmente quando há uma perda de mais de 50% das células endoteliais da córnea. O edema corneano secundário ao glaucoma é muito mais frequente em cães do que em gatos, por motivos que permanecem inexplicados.

As estrias corneanas são quebras na lâmina limitante posterior (membrana de Descemet) que ocorrem secundariamente ao estiramento da córnea. Elas são visíveis ao exame clínico como tratos em forma de serpentinas de profunda opacidade no estroma da córnea.

A atrofia da íris e dos processos ciliares ocorre tardiamente no curso do glaucoma, provavelmente como uma consequência de uma isquemia crônica induzida

pelo aumento da pressão. A atrofia da íris faz com que a dilatação pupilar inicial fisiológica, típica do glaucoma, torne-se permanente. A atrofia dos processos ciliares eventualmente leva a uma normalização da pressão intraocular e até eventual hipotonia, vista como parte de glaucomas muito avançados.

As cataratas são comuns em glaucomas, presumivelmente como resultado da estagnação do fluxo de humor aquoso, que resulta em uma distribuição inadequada de nutrientes para o cristalino e uma falha na remoção dos metabólitos produzidos pelo mesmo.

A luxação do cristalino provavelmente resulta do estiramento das zônulas secundário ao aumento ocular. A mudança degenerativa induzida por pressão nas zônulas é outra possibilidade. A luxação pode ser para o interior da câmara anterior ou para o interior da câmara posterior. A luxação para dentro da câmara posterior requer que o humor vítreo já tenha sido liquefeito, uma sequela comum da inflamação que pode ter precedido o glaucoma, e também ocorre como uma sequela do próprio glaucoma. Nos bulbos dos olhos com liquefação do humor vítreo, se o cristalino deslocado se move anterior ou posteriormente parece ser simplesmente uma questão do acaso.

A degeneração da retina é a mudança secundária mais importante no glaucoma e é contra a qual os esforços terapêuticos são mais direcionados. É muito importante porque causa cegueira como resultado de dano nas células ganglionares, que não são capazes de regenerar-se, mesmo se o glaucoma estiver finalmente sob controle. A exata patogênese das mudanças características da retina e do nervo óptico provavelmente varia entre espécies e entre os diferentes tipos de glaucoma. Pelo menos alguns dos fatores contribuintes incluem:

1. Lesão isquêmica induzida pela pressão após colapso dos vasos sanguíneos da retina, nervo óptico ou coroide, em resposta ao aumento de pressão no humor vítreo.
2. Interferência na nutrição das células ganglionares por meio do distúrbio no fluxo axoplásmico causado pela compressão induzida pela pressão nos axônios que passam pela lâmina crivosa.
3. Danos diretos às células ganglionares pela elevada produção local de

aminoácidos excitatórios, particularmente o glutamato, pelo nervo óptico e retina lesionados.

Caracteristicamente, a degeneração causa uma atrofia na camada de fibras nervosas e nas células ganglionares, com posterior perda de neurônios da camada nuclear interna. Os astrócitos robustos presentes na camada nuclear interna (células de Müller) permanecem intactos. Na clássica atrofia glaucomatosa da retina, a camada nuclear externa e os fotorreceptores permanecem sem ser afetados por anos (Fig. 20-90). Esse padrão de "atrofia retiniana interna" que poupa a camada nuclear externa e os fotorreceptores é praticamente exclusivo do glaucoma (lembrando que os fotorreceptores são alvos nas retinopatias hereditárias, nutricionais e tóxicas). Entretanto, em cães com glaucoma de alta pressão, também é comum observar a destruição até mesmo das porções externas da retina. Essa destruição, às vezes, ocorre de maneira rápida, possivelmente em resposta ao colapso induzido pela pressão dos vasos sanguíneos superficiais da coroide (coriocapilares), responsáveis pela nutrição dos fotorreceptores e da camada nuclear externa. Nesses casos, também há a necrose do EPR.

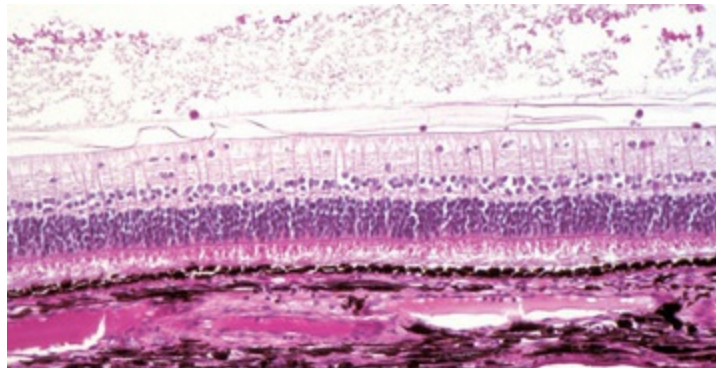



Fig. 20-90 Atrofia retiniana, glaucoma, retina, cavalo.
Há perda de densidade na camada de fibra nervosa e perda de quase todas as células ganglionares *(topo),* mas excelente preservação da camada nuclear externa e fotorreceptores. As alterações microscópicas da retina nos casos de glaucoma variam de acordo com a gravidade e duração e com as espécies afetadas. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

As mudanças no nervo óptico estão entre as lesões mais controversas vistas no glaucoma. Muitas dessas controvérsias estão centradas sobre se as mudanças no

nervo óptico são apenas uma consequência do glaucoma ou se ocorrem independentemente da alteração na pressão. A resposta provavelmente varia com a espécie e com o tipo de glaucoma a ser considerado. A situação é bastante confusa por extrapolações descuidadas de resultados obtidos em pesquisas sobre o glaucoma em seres humanos. O glaucoma em seres humanos é substancialmente diferente daquele visto na maioria dos animais domésticos. As mudanças microscópicas no nervo óptico incluem a degeneração dos axônios (degeneração walleriana), astrogliose secundária à perda das células ganglionares e deslocamento posterior da lâmina crivosa induzida pela pressão. A escavação do disco óptico é quase patognomônica para glaucoma. Ela pode ocorrer muito rapidamente como resultado do deslocamento posterior da lâmina crivosa induzido pela pressão, ou mais lentamente como resultado da atrofia do próprio nervo óptico a partir da perda de axônios (Fig. 20-91).

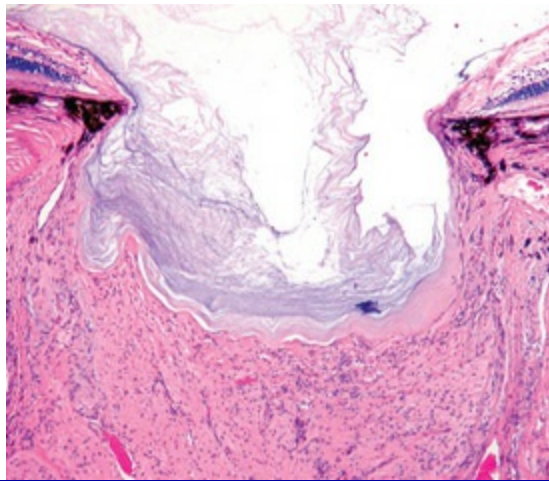



Fig. 20-91 Escavação do disco óptico, glaucoma, olho, cão.

A patogênese exata da escavação em resposta à pressão intraocular aumentada provavelmente envolve muitos mecanismos e varia de espécie para espécie e entre os diferentes tipos de glaucoma. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A Classificação do Glaucoma

Glaucoma Primário

Os glaucomas primários são aqueles que ocorrem sem nenhuma contribuição significativa de uma doença de qualquer outro lugar dentro do bulbo do olho. São

subdivididos nos casos nos quais há uma malformação detectável no retículo trabecular (goniodisgenesia) e nos casos em que não existem lesões histológicas primárias (glaucoma de ângulo aberto). Uma proporção mínima desses casos são glaucomas verdadeiramente congênitos, nos quais os sinais clínicos da enfermidade são evidentes nas primeiras poucas semanas de vida. Entretanto, a grande maioria não tem um aumento da pressão clinicamente detectável ou sinais clínicos relacionados ao glaucoma até a meia-idade ou mesmo mais velho. As razões para esse atraso do estabelecimento clínico da doença são desconhecidas.

Goniodisgenesia

Goniodisgenesia é um termo geral que denota o desenvolvimento imperfeito do retículo trabecular. Ele reflete o incompleto remodelamento da massa sólida do mesênquima da câmara anterior que origina o estroma da córnea e da úvea anterior. Nos carnívoros, grande parte desse remodelamento ocorre durante as primeiras semanas de vida e envolve a rarefação do que era anteriormente uma massa sólida de mesênquima. No glaucoma congênito verdadeiro, pode praticamente não haver rarefação (denominada hipoplasia trabecular); contudo, na grande maioria dos casos, há um desenvolvimento razoavelmente completo do retículo trabecular e de outras partes do sistema de drenagem. A anomalia histológica mais comum é a falha de um remodelamento adequado da parte mais anterior do retículo trabecular, resultando no que parece ser um ligamento pectinato anormal sólido ou imperfurado (Figs. 20-92 e 20-93). A grande maioria ocorre como doença hereditária em cães de raça pura, com pelo menos 20 raças diferentes conhecidas como sendo afetadas. A correlação entre a gravidade da goniodisgenesia e a frequência de glaucoma varia entre as raças. Às vezes, é um quadro pouco definido, o que sugere a existência de outros fatores, talvez funcionais em vez de morfológicos, envolvidos na patogênese do glaucoma.

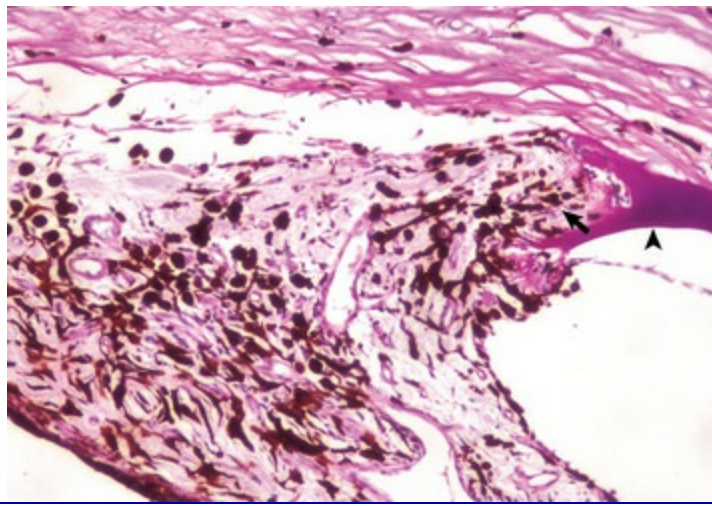



Fig. 20-92 Goniodisgenesia, glaucoma primário, cão.

Observe a ausência de um ligamento pectinato normal. A lâmina limitante posterior (membrana de Descemet) *(ponta de seta)* insere-se diretamente em uma ampla faixa de estroma *(seta)* contínua com o estroma da íris. O restante do retículo trabecular está microscopicamente normal. Coloração por reação do ácido periódico de Schiff.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

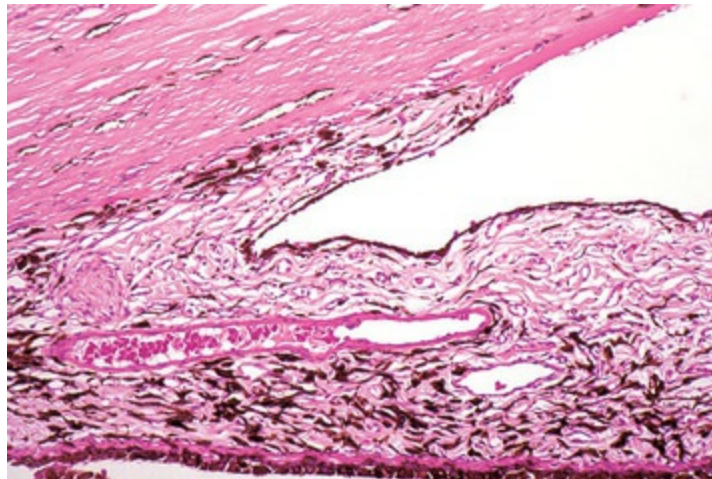



Fig. 20-93 Goniodisgenesia, glaucoma primário, cão.

Observe a hipoplasia quase completa do retículo trabecular, resultado de uma pausa profunda na remodelagem do mesênquima dentro da fenda ciliar. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

As razões para o atraso no estabelecimento dos sinais clínicos do glaucoma, frequentemente cinco anos ou mais, não são bem compreendidas. Podem existir mudanças relacionadas à idade na composição dos componentes da matriz do retículo trabecular ou no posicionamento do cristalino que resultam em uma pequena diminuição do fluxo de escoamento do humor aquoso. Essa pequena redução normalmente seria insignificante, mas pode ser crítica para um cão que já tem uma

deficiência na drenagem do humor aquoso. Alternativamente, mudanças adquiridas, como a membrana fibrovascular pré-iridiana, ou pequenos infiltrados celulares associados a uma uveíte normalmente insignificante, podem ser a "gota d'água" que desencadeia o glaucoma nesses animais predispostos. Não existe uma razão para presumir que os eventos desencadeadores do glaucoma sejam os mesmos em todos os animais.

Glaucoma primário de ângulo aberto

Alguns exemplos de glaucoma primário em cães, gatos e cavalos ocorrem em bulbos dos olhos nos quais não está presente uma anormalidade visível na estrutura do retículo trabecular ou em outras porções das vias de escoamento do humor aquoso. O mais conhecido é o de glaucoma de ângulo aberto em Beagles. Esse caso tem sido amplamente utilizado como um modelo de laboratório, mas sua frequência fora do laboratório parece ser muito baixa. Esses cães desenvolvem um aumento na pressão ocular por volta de um ano de idade, mas geralmente não apresentam sinais clínicos de glaucoma (tais como congestão conjuntival, edema corneano e dilatação pupilar) até atingirem uma idade que varia entre dois e quatro anos. Nas fases iniciais do glaucoma, todas as porções das vias de escoamento do humor aquoso estão histológica e ultraestruturalmente normais.

Glaucoma Secundário

Qualquer coisa que seja capaz de obstruir o fluxo do humor aquoso através da pupila ou sua saída pelo retículo trabecular pode causar glaucoma secundário. As mais comuns estão listadas a seguir, mais ou menos na ordem de frequência em cães, a espécie que, de longe, apresenta a maior prevalência de glaucoma. Esses mecanismos não são mutuamente exclusivos e frequentemente vários mecanismos diferentes atuam juntos para produzir o glaucoma. Sem dúvida, é verdade que os cães com goniodisgenesia são particularmente propensos ao desenvolvimento de glaucoma secundário, mesmo quando o grau de oclusão pupilar ou do retículo trabecular é menor do que seria necessário para causar glaucoma em cães normais.

Bloqueio pupilar

A passagem do humor aquoso através da pupila pode ser bloqueada pelo movimento anterior do humor vítreo após uma luxação anterior primária do cristalino causada por uma sinéquia posterior, como uma sequela da aderência iridocorneana fibrinosa, ou por uma extensão da membrana fibrovascular pré-iridiana (Fig. 20-94). O bloqueio também pode ocorrer a partir da migração e metaplasia fibroblástica do epitélio cristaliniano que foi liberado por uma ruptura da cápsula do cristalino ou por seu inchamento massivo, no que é conhecido como catarata intumescente (Fig. 20-95). O deslocamento do cristalino para dentro da câmara posterior (luxação posterior do cristalino) não resulta em prolapso do humor vítreo ou em glaucoma.

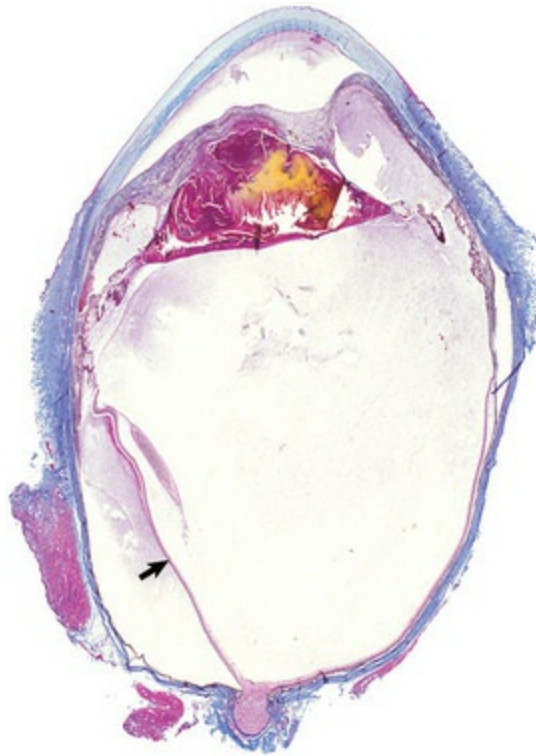



Fig. 20-94 Glaucoma secundário (de sinéquia posterior), íris *bombé* e sinéquia anterior periférica, bulbo do olho, corte sagital, cão.

A lesão original foi uma ferida penetrante na córnea que causou uveíte facoclástica. A íris inflamada aderiu ao cristalino rompido, causando bloqueio pupilar e, depois, íris *bombé*. O deslocamento anterior da íris resultou no estreitamento do ângulo iridocorneano, com adesão da base da íris à córnea periférica (sinéquia anterior periférica). Observe o deslocamento da retina *(seta)* e o formato anormal do cristalino (este último resultante da perda de material do cristalino no momento da perfuração). Coloração tricrômico de Masson.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

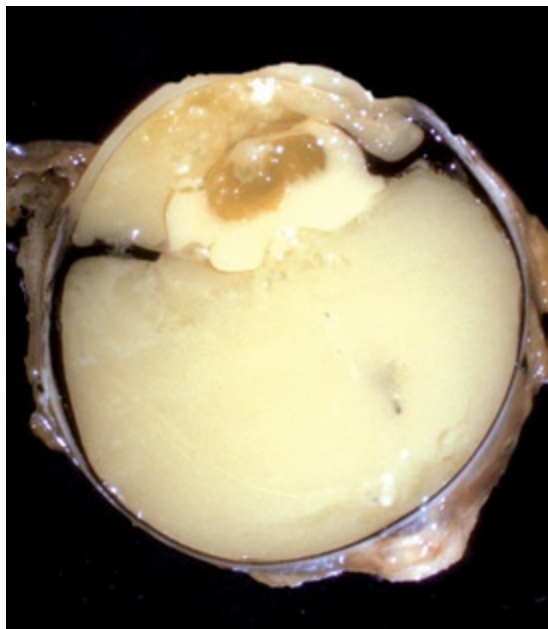



Fig. 20-95 Glaucoma secundário (de uma catarata intumescente), bulbo do olho, corte sagital, cão.

Inchaço hidrópico do cristalino (catarata intumescente) secundário a diabetes melito fez com que a íris fosse comprimida contra a córnea periférica, resultando em sinéquia anterior periférica funcional e glaucoma secundário. O cristalino consequentemente se rompeu, desencadeando uveíte facoclástica, o que explica a proteína coagulada visível dentro do cristalino e câmaras oculares.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Oclusão trabecular

O retículo trabecular estende-se por toda a circunferência do ângulo iridocorneano, e ninguém tem certeza do quanto de oclusão é necessário para produzir glaucoma. O consenso geral entre os oftalmologistas é que seja pelo menos de 80%. As causas mais comuns para esse tipo de oclusão difusa são as infiltrações de células neoplásicas (Fig. 20-96 e Quadro 20-14), aderência periférica iridocorneana pela membrana fibrovascular pré-iridiana (Fig. 20-97), ou compressão mecânica da base da íris pela catarata intumescente ou por uma grande neoplasia na câmara posterior. Os tumores que mais causam o glaucoma pela infiltração no retículo trabecular são o melanocitoma uveal anterior e o linfoma metastático em cães, e o melanoma difuso da íris e o linfoma metastático em gatos. O glaucoma causado pela compressão da base da íris é menos frequente porque é necessário um tumor muito grande para causar uma oclusão quase circunferencial. É provável que apenas o melanocitoma uveal anterior em cães preencha esse requerimento.

Fig. 20-96 Glaucoma secundário (de um linfoma metastático), bulbo do olho, corte sagital, cão. O retículo trabecular foi ocluído pelo linfoma metastático *(L)* da úvea anterior e câmara anterior.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Quadro 20-14 Como Neoplasias Intraoculares Causam Glaucoma

Inflamação direta do retículo trabecular

- Melanoma difuso da íris de felinos
- Melanocitoma uveal canino anterior

Produção de fatores de crescimento angiogênicos que fazem com que a membrana fibrovascular pré-iridiana provoque um bloqueio pupilar e/ou oclusão trabecular

- Adenocarcinoma/adenoma iridociliar

Desencadeamento de inflamação intraocular com sinequia posterior e bloqueio pupilar ou efusão coroide serosa com deslocamento da retina e membrana fibrovascular pré-iridiana

- Carcinomas metastáticos
- Linfoma maligno

Neoplasias intraoculares primárias, com exceção do sarcoma ocular felino, apresentam baixo risco metastático e geralmente são importantes do ponto de vista médico por causar glaucoma.

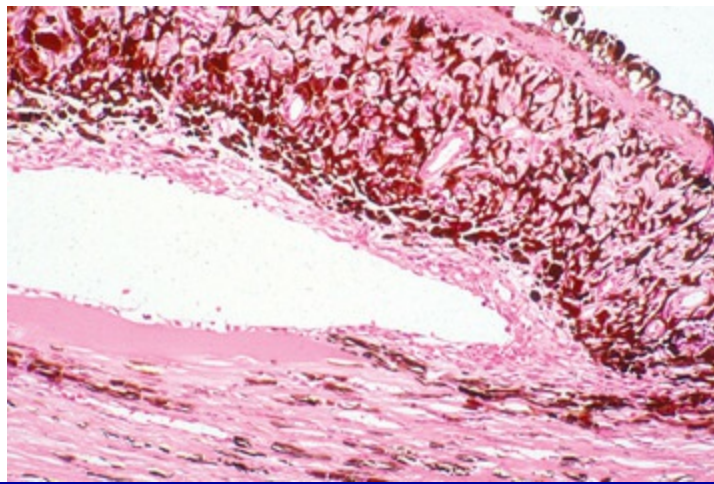



Fig. 20-97 Glaucoma secundário (de uma membrana fibrovascular pré- iridiana), bulbo ocular, corte sagital, cão.

A membrana madura cresceu através da superfície anterior do ligamento pectinato, criando uma sinequia anterior periférica. O agente deflagrador para a formação da membrana fibrovascular pré-iridiana foi um pequeno, de outro modo insignificante, adenoma iridociliar (não visível aqui). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Ocasionalmente, o glaucoma pode ser causado pela oclusão do retículo trabecular por um material particulado, tal como eritrócitos ou leucócitos. Pode parecer que tal oclusão seria prevalente, mas tal material normalmente decanta com a gravidade e oclui temporariamente apenas a porção ventral do ângulo de filtração.

Doenças da córnea

Anomalias da Córnea

Dermoide

O dermoide é a única anomalia da córnea razoavelmente prevalente. Ele reflete uma falha do ectoderma fetal em sofrer uma "metaplasia" corneana completa, ou seja, uma porção da córnea permanece como pele. Clinicamente, é visível como um foco de opacidade corneano contendo pelos, e, histologicamente, como um segmento de córnea mais ou menos idêntico à pele normal (Fig. 20-98). O grau de mudança para semelhança com a pele varia de um completo desenvolvimento de pele e folículos pilosos até uma versão menos extrema, na qual apenas vestígios de folículos pilosos estão presentes.

Fig. 20-98 Dermoide, córnea, cão.

Uma placa de pele com pelos está presente no lugar da córnea periférica normal. O que deflagra a falha na maturação da córnea normal a partir do ectoderma fetal pluripotente é desconhecido. A importância clínica depende do grau de irritação da córnea causado por pelo. Esses dermoides podem surgir na córnea ou, mais comumente, na conjuntiva bulbar.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Doenças Adquiridas da Córnea

Sequestro do Estroma Superficial/ Úlcera Persistente Canina

Em cães, gatos e cavalos (e provavelmente em outras espécies) existe uma síndrome na qual a lesão ao epitélio da córnea é seguida de uma grande quantidade de apoptose estromal superficial acima da pequena quantidade que normalmente se segue após qualquer lesão no epitélio corneano. Em cães e cavalos, isso resulta na incapacidade do epitélio corneano em deslizamento de aderir-se apropriadamente ao estroma subjacente, o que é um pré-requisito para uma completa regeneração epitelial. Inicialmente, a adesão do epitélio em deslizamento é pela fibronectina e outras moléculas de adesão transitórias, mas a adesão permanente requer a reconstrução da membrana basal, hemidesmossomos e filamentos de ancoramento hemidesmossomais, que se estendem por meio da membrana basal para se ancorar no estroma superficial. Se esse estroma está anormal, tais filamentos não conseguem se fixar e o epitélio em regeneração é facilmente varrido para longe, mesmo com traumas bem suaves (Fig. 20-99). A causa para a quantidade excessiva e/ou a persistência da degeneração do estroma superficial é desconhecida. A terapia mais

eficiente é a remoção cirúrgica do estroma superficial (*i.e.*, ceratectomia superficial) permitindo que o epitélio se fixe ao estroma normal mais profundo.

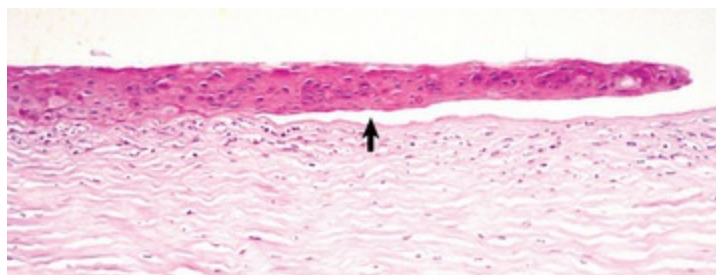



Fig. 20-99 Úlcera persistente, córnea, cão.

O epitélio está espessado e desorganizado e falhou em aderir *(seta)* ao estroma corneano adjacente. Esta falha de adesão resulta em reparação da ferida ineficaz, vista clinicamente como ulceração persistente ou repetitiva. A falha da adesão epitelial provavelmente ocorre porque os filamentos de fixação hemidesmossômica não são capazes de se "ancorar" no estroma lesionado. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Em gatos, a magnitude da desvitalização do estroma é muito maior, e há uma absorção de pigmentos de coloração marrom (acredita-se que sejam derivados de porfirinas presentes no filme lacrimal) pelo estroma morto. Isso resulta em uma pigmentação central marrom da córnea bem característica, que é o aspecto predominante e basicamente patognomônico dessa doença (Figs. 20-100 e 20-101). O epitélio sobrejacente pode estar ulcerado, como ele o é em cães e cavalos, mas em muitos casos é reconstruído sobre a superfície do estroma morto. A frequência dessa doença é mais elevada nas raças que apresentam a face achatada e os olhos proeminentes, como na Persa e Himalaia, possivelmente porque os olhos estão mais propensos a dessecação e outros tipos de lesões mecânicas. Nas raças, que não a Persa com configuração facial normal, existem algumas evidências de que a ulceração causada pelo herpesvírus seja a causa predisponente mais comum.

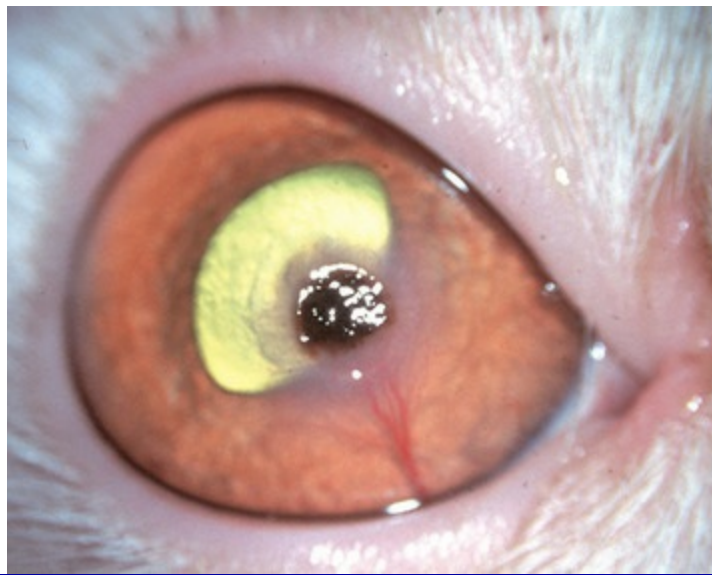



Fig. 20-100 Sequestro corneano, córnea, gato.

A úlcera corneana axial foi acentuada pela absorção de um pigmento marrom, provavelmente derivado de porfirinas do filme lacrimal. A haste cinza do edema da córnea e a invaginação vascular proeminente do limbo na borda da úlcera são características frequentes, mas inconsistentes.

(Cortesia de Dr. M. Zigler, Mississauga-Oakville Veterinary Emergency Clinic.)

Fig. 20-101 Sequestro corneano, córnea, gato.

Observe a perda completa de epitélio nos dois terços direitos da córnea (úlcera) e necrose do restante do epitélio *(terço esquerdo)*. O estroma sob a úlcera apresenta-se necrótico (eosinofilia profunda) a uma profundidade de aproximadamente metade da espessura da córnea. O epitélio necrosado, a membrana basal espessada e alguns estromas necróticos são acentuados pelo pigmento porfirina castanho das lágrimas. O sequestro da córnea também ocorre em cães e cavalos, mas eles não apresentam essa pigmentação. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Ceratomalacia Supurativa (“Úlcera Derretida”)

As úlceras que se contaminam com bactérias ou fungos estão propensas à ceratomalacia supurativa destrutiva. Grande parte da dissolução do estroma é provavelmente o resultado de lesão *bystander* causada pelos neutrófilos recrutados

devido à infecção; contudo, parte dos danos pode estar associada às proteases de origem bacteriana ou fúngica. Pseudomonas e estreptococos são as bactérias mais propensas a causarem a ceratomalacia supurativa, que pode progredir rapidamente para descemetocele e perfuração da córnea (Fig. 20-62). A contaminação por fungos filamentosos oportunistas (em especial *Aspergillus* spp). é causa frequente de ceratomalacia em cavalos (ver Ceratomicose Equina).

Ceratoconjuntivite Infecciosa Bovina

Ver a discussão sobre ceratoconjuntivite infecciosa bovina na seção Distúrbios dos Ruminantes.

Ceratite Herpética Felina

Ver a discussão sobre ceratite herpética felina na seção Distúrbios dos Gatos.

Ceratite Eosinofílica

Ver a discussão sobre ceratite eosinofílica na seção Distúrbios dos Gatos.

Ceratite Superficial Crônica (Pannus, Síndrome de Uberreiter)

Ver a discussão sobre ceratite superficial crônica na seção Distúrbios dos Cães.

Ceratomicose Equina

Ver a discussão sobre ceratomicose equina na seção Distúrbios dos Cavalos.

Distrofias e Deposições da Córnea

A avaliação macroscópica da córnea geralmente revela inúmeros tipos de depósitos coloridos ou refrativos no estroma. Alguns deles já foram discutidos (pigmentação do estroma superficial como parte da metaplasia cutânea ou o acúmulo de leucócitos como parte da inflamação do estroma). Muitos outros depósitos corneanos são compostos de lipídios e/ou minerais. Entre os animais domésticos, são mais vistos em cães. Esses depósitos, de modo geral, têm aspectos clínicos característicos (raça, idade, localização anatômica exata e aparência macroscópica) que permitem que o

diagnóstico seja realizado sem a necessidade de um exame histopatológico. Eles são divididos em duas categorias amplas: erros inatos do metabolismo, conhecidos como *distrofias corneanas*, e *depósitos corneanos adquiridos,* resultantes de uma doença prévia na córnea ou de uma manifestação incidental de uma anormalidade metabólica sistêmica que se estendeu "transbordando" para a córnea.

As distrofias caninas do estroma corneano geneticamente condicionadas incluem um aparente infinito arranjo de depósitos lipídicos e minerais em algum local do estroma da córnea. Por definição, o defeito é bilateral e congênito, mesmo que as manifestações clínicas e histológicas dessa anormalidade não sejam observadas até a fase final da vida. A lista das raças acometidas cresce diariamente. Em cada uma, a localização, o aspecto clínico e a progressão da lesão são característicos. Em muitas, a exata natureza do depósito ainda não foi caracterizada, mas o colesterol, os fosfolipídios ou os lipídios complexados com cálcio, sozinhos ou combinados, têm sido identificados em algumas.

A distrofia epitelial corneana é observada em diversas raças de cães como um edema difuso bilateral secundário à destruição progressiva das células endoteliais da córnea. O edema não é acompanhado por nenhuma evidência de inflamação ou fibrose do estroma (Fig. 20-102), normalmente tem início na córnea periférica lateral e progride durante meses a anos para formar um edema difuso. A lesão microscópica é extremamente difícil de visualizar, pois as células endoteliais da córnea normalmente não são bem preservadas nos cortes histológicos. A microscopia eletrônica de varredura e outras técnicas especializadas demonstram uma progressiva diminuição no número de células endoteliais da córnea com o tempo. A patogênese exata permanece desconhecida.

Fig. 20-102 Distrofia endotelial da córnea (hereditária), córnea, raça Boston Terrier, cão. A aparência azul-acinzentada da córnea é devido a um grave edema corneano difuso. O edema é secundário à perda progressiva de células endoteliais da córnea. A patogênese desta perda é desconhecida, mas como essas células são críticas para a regulação do movimento da água e eletrólitos do humor aquoso no estroma da córnea, sua perda resulta em absorção passiva de água na córnea a partir do humor aquoso.

(Cortesia de Dr. M. Nasisse, Carolina Veterinary Specialists.)

A lipidose corneana (ceratopatia lipídica) adquirida resulta em um depósito estromal leitoso ou cristalino de lipídios séricos no estroma da córnea. A localização desses depósitos depende da patogênese. Qualquer animal que apresente uma concentração sérica de lipídios excessivamente alta está predisposto à deposição de gordura neutra e colesterol no estroma da córnea periférica, refletindo um extravasamento proveniente dos vasos sanguíneos do limbo. Os depósitos lipídicos se tornam gradualmente acentuados caso haja uma inflamação na córnea porque a vascularização é aumentada e os vasos sanguíneos imaturos são notoriamente permeáveis.

As alterações microscópicas associadas aos depósitos lipídicos na córnea incluem a presença de material lipídico e graus variáveis de reação a esses depósitos. Os ceratócitos do estroma podem acumular pequenos vacúolos de lipídios, e fendas de colesterol normalmente serão achadas entre as fibras do estroma. Em alguns casos, não há praticamente reação inflamatória evidente, enquanto em outros cães podem-se observar reações inflamatórias granulomatosas bem desenvolvidas.

Doenças da úvea

Anomalias Uveais

O epitélio da superfície posterior da íris, a superfície interna do corpo ciliar e o epitélio pigmentado da retina na superfície interna da coroide são derivados de porções da vesícula óptica original. O grosso da úvea é um estroma fibrovascular derivado do mesênquima periocular que se origina da crista neural (Fig. 20-83). Após crescimento para fora e posterior invaginação da vesícula óptica primária para formar o cálice óptico, a migração intraocular desse mesênquima e sua subsequente remodelagem parecem ser orientadas por fatores solúveis liberados do neuroectoderma; falhas na indução apropriada, remodelamento e eventuais atrofias de partes desse mesênquima estão entre as anomalias oculares mais prevalentes.

As anomalias do trato uveal podem ser divididas naquelas resultantes de uma falha na indução ou migração inicial, de uma falha no posterior remodelamento, ou de uma falha nas eventuais atrofias (Tabela 20-3). Durante a embriogênese inicial existe um espaço persistente entre a borda anterior do cálice óptico e o epitélio corneano sobrejacente. Várias ondas de mesênquima periocular migram através deste espaço para formar o estroma e endotélio da córnea, o estroma da úvea anterior e a parte anterior da túnica vascular pericristaliniana. O crescimento interno do mesênquima para formar o estroma da íris é orientado pelo dobramento da maior parte da margem anterior do cálice óptico, que formará as duas camadas do futuro epitélio da íris. Posteriormente, a proliferação papilar desse epitélio da íris origina o epitélio dos processos ciliares. Uma migração adequada do neuroectoderma na borda anterior do cálice óptico parece ser um pré-requisito para a subsequente migração do mesênquima que vai formar o estroma da íris e do corpo ciliar (Fig. 20-103). De modo semelhante, uma maturação adequada do futuro epitélio pigmentado da retina a partir do neuroectoderma posterior do cálice óptico é necessária para a evolução apropriada da retina, coroide e esclera sobrejacente.

Tabela 20-3 Anomalias Uveais

Falha na Formação	Falha no Remodelamento

Hipoplasia da íris	Goniodisgenesia
Hipoplasia coroidal e sequelas	Membrana pupilar persistente Hialoide/vítreo primário persistente Disgenesia do segmento anterior

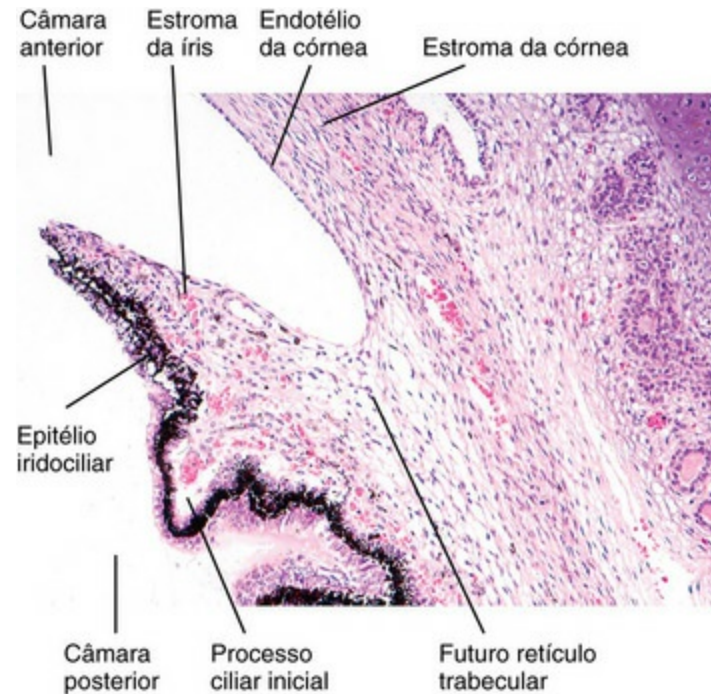



Fig. 20-103 Úvea anterior normal, filhote de cão com 1 dia de idade.

A íris começa a ser formada pela invaginação do neuroectoderma e mesênquima associado do lábio anterior do cálice óptico. Formação dos processos ciliares e do retículo trabecular ocorrerá em seguida. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Hipoplasia da Íris

Falhas na invaginação do futuro epitélio da íris resultam em sua extrema hipoplasia, uma anomalia relativamente rara, clinicamente referida como *aniridia* (Fig. 20-104). Essa condição é relativamente mais frequente em cavalos do que em outras espécies. Pelo menos em alguns casos (e provavelmente na maioria), é hereditária.

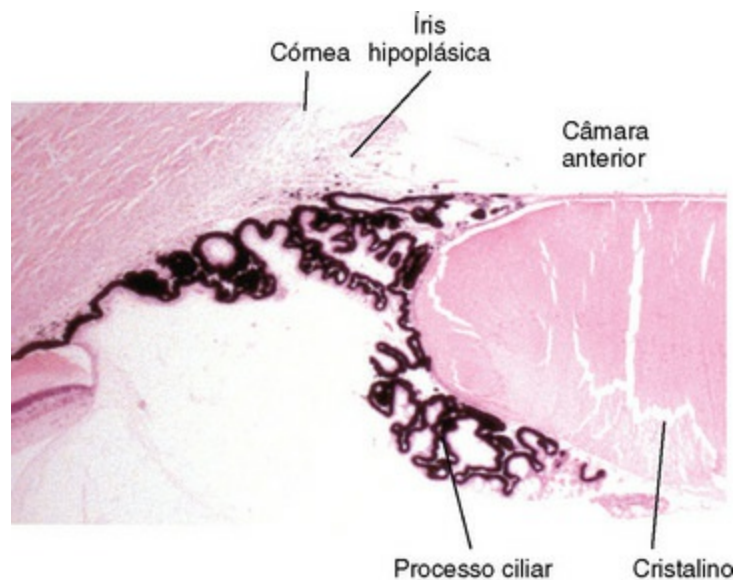



Fig. 20-104 Hipoplasia da íris, leitão.

Não há invaginação do epitélio da íris e, portanto, o mesênquima periocular não migrou para dentro para formar o estroma da íris. Inesperadamente, os processos ciliares foram formados normalmente, mas pararam a maturação no sentido de que não se retraíram da cápsula do cristalino. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Hipoplasia Coroidal

A hipoplasia coroidal é uma anomalia comum em cães e gatos e está geralmente associada à pigmentação inadequada do epitélio pigmentado da retina e da coroide. Existem muitos exemplos nos quais a falta de pigmentação e o adelgaçamento dessa estrutura parecem não apresentar nenhum efeito sobre a visão ou qualquer outro aspecto da saúde ocular (o chamado fundo de olho subalbinótico). Geralmente, existe uma associação entre hipopigmentação da coroide, hiperplasia coroidal e diluição de cor da pelagem. Alguns são aceitos como "normais para a raça" por registros genéticos, embora, talvez, de maneira insensata.

Existem outros casos em que a hipoplasia coroidal é parte de uma anomalia do desenvolvimento significativa envolvendo a coroide, a retina, o nervo óptico e a esclera. De longe, o exemplo mais importante é a anomalia do olho do Collie. Existem anomalias muito similares em raças fenotipicamente relacionadas, como o Pastor de Shetland (Shetland Sheepdog) e o cão Pastor Australiano (Australian Shepherd dog).

A anomalia do olho do Collie foi descrita pela primeira vez em 1953 como uma

doença extremamente disseminada em Collies de pelos curto e longo na América do Norte, Europa e Inglaterra. Nos Estados Unidos, durante a década de 1970, foi identificada em mais de 70% dos Collies, sempre com consequências devastadoras para a visão. A maioria das anomalias pode ser explicada por um simples defeito fundamental na indução adequada do epitélio pigmentado da retina. As mais básicas e mais prevalentes dessas falhas indutivas são a hipoplasia e a hipopigmentação da coroide, que são a razão pela qual essa doença está incluída aqui.

O defeito fundamental dessa anomalia parece ser uma sinalização química indutiva inadequada por parte do EPR em desenvolvimento. A evolução da coroide (em cães e muitas outras espécies) está, de certo modo, ligada à aquisição de pigmentação melânica. Como resultado dessa sinalização defeituosa, o mesênquima periocular destinado a formar a coroide e a esclera recebe uma estimulação insuficiente. Na coroide, esse resultado aparece como hipopigmentação e hipoplasia, incluindo a hipoplasia da zona tapetal (Fig. 20-105). Na túnica fibrosa da esclera, a manifestação mais comum é a parada do crescimento, a qual resulta em um atraso no fechamento da fissura óptica ao longo do assoalho ventral do cálice óptico. Esse atraso no fechamento permite que a retina em desenvolvimento projete-se para fora por meio da porção mais posterior da fissura óptica. Essa protrusão da retina, geralmente bem ventral ao disco óptico, evita permanentemente o fechamento adequado da fissura embrionária e esclera. Os defeitos combinados são referidos como coloboma polar (ou do disco óptico) posterior, que produz uma esclera protuberante conhecida como *ectasia escleral* (Fig. 20-106).

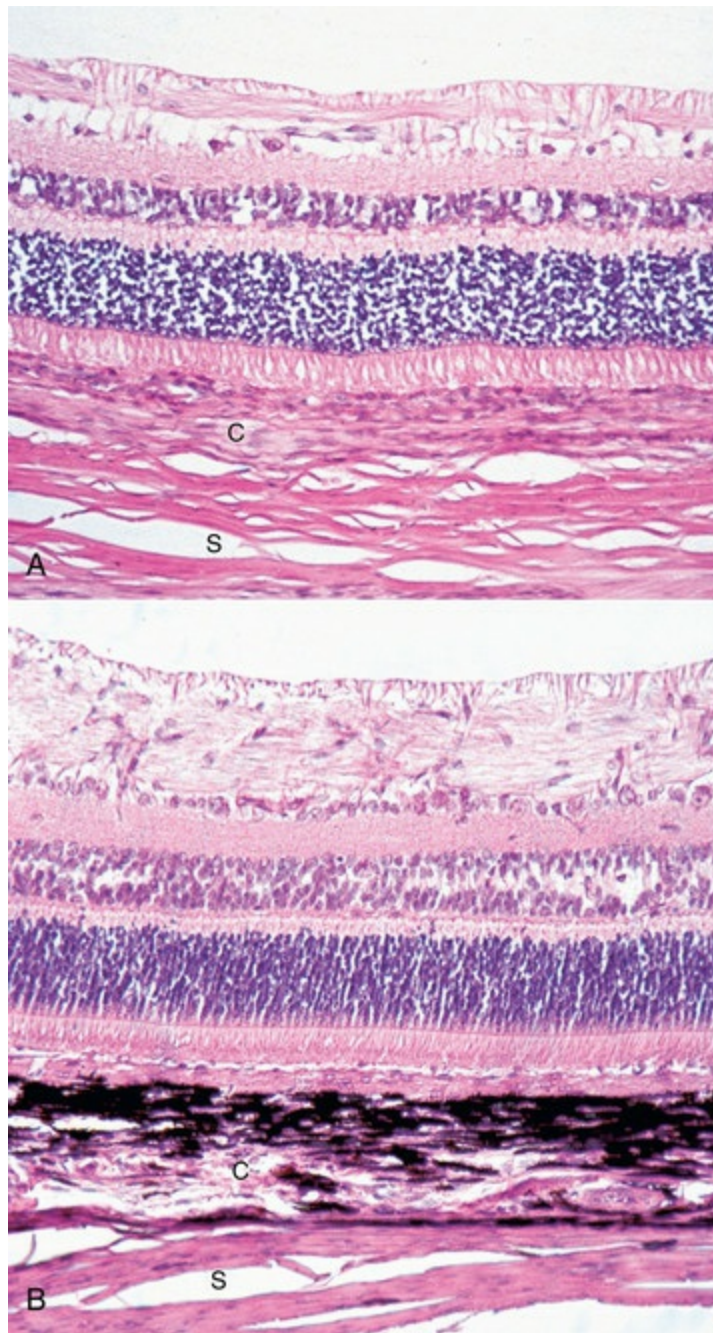



Fig. 20-105 Hipoplasia coroidal, anomalia do olho do Collie, coroide, cão.

A, A espessura da coroide está aproximadamente metade do normal e não apresenta pigmentos. Essas lesões são as mais consistentes dentre as descritas para a anomalia do olho do Collie, mas a base molecular permanece desconhecida. Coloração H&E. **B,** Retina e coroide normais de um cão, animal-controle com mesma idade. *C,* Coroide; *S,* esclera. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Deslocamento, dobramento da retina
Hipopigmentação coroide
Evaginação da retina
Ectasia esclerótica

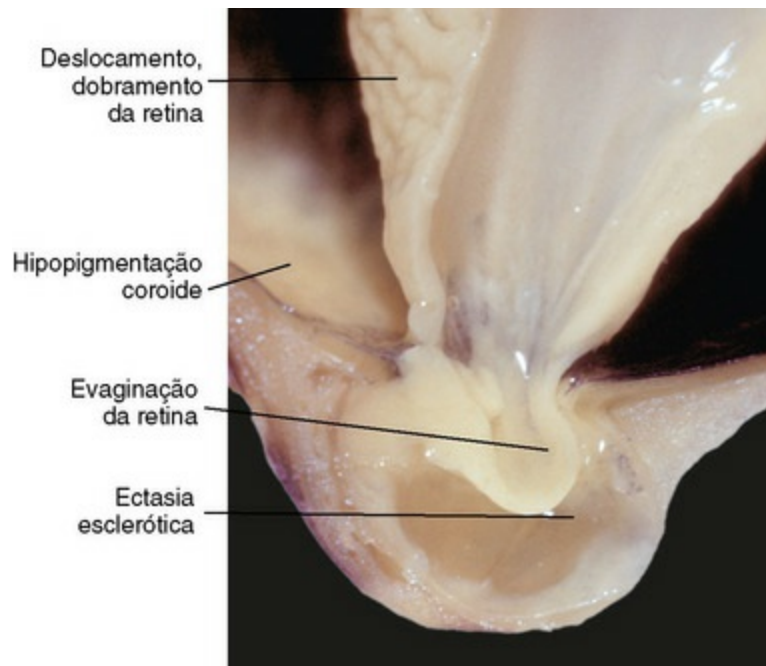



Fig. 20-106 Ectasia esclerótica polar posterior (no local do coloboma), anomalia do olho do Collie, olho, polo posterior, corte sagital, cão.

A retina protrui através de um defeito no polo posterior do bulbo do olho, uma sequela devido ao fechamento tardio da margem posterior da fissura embrionária. A retina saliente está coberta pela esclera, que também se projeta posteriormente para acomodar a saliência da retina. A falta de sincronização entre a taxa de crescimento da retina e da esclera, que faz parte de anomalia do olho do Collie, causa dobramento da retina e, mais tarde, deslocamento da retina.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Outros defeitos comuns na anomalia do olho do Collie incluem uma leve microftalmia, dobramento congênito da retina, hipoplasia da zona tapetal e deslocamento da retina. O deslocamento usualmente é atrasado até o filhote atingir alguns meses de idade e não está presente ao nascimento. Ambos, microftalmia (que, em geral, é apenas leve) e dobramento da retina (ver discussão posteriormente na seção Displasia Retiniana), provavelmente representam uma coordenação inadequada das taxas de crescimento da retina e da esclera, e podem, provavelmente, ser outra manifestação da sinalização imperfeita por parte do EPR. Uma taxa de crescimento da retina superior à da esclera inevitavelmente resulta no dobramento da retina redundante (de maneira interessante, essas dobras retinianas desaparecerão à medida que os crescimentos da retina e da esclera eventualmente se normalizem). De modo oposto, o crescimento normal da estrutura escleral, acompanhado de um crescimento retiniano deficiente, estica a retina e, eventualmente, resulta em seu completo deslocamento (Fig. 20-107).

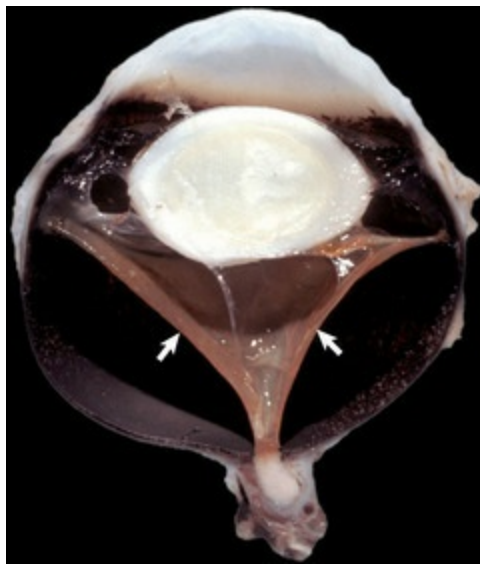



Fig. 20-107 Deslocamento da retina (completo), anomalia do olho do Collie, bulbo do olho, corte sagital, cão.

A retina *(setas)* permanece fixada apenas nos locais de fixação anatômica verdadeira: o disco óptico e sua junção com a parte plana do corpo ciliar.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Outras Anormalidades Uveais

A goniodisgenesia é uma malformação do ângulo de filtração e é extremamente comum como a causa de glaucoma primário em cães, mas é muito menos frequente em outras espécies. Ela resulta de uma atrofia incompleta do mesênquima na base da íris. Grande parte desse remodelamento ocorre nas primeiras semanas de vida. Por motivos pouco compreendidos, as manifestações clínicas do glaucoma atribuído a essa anomalia de desenvolvimento não são detectadas até a meia-idade ou até mesmo mais tarde. A goniodisgenesia está descrita com mais detalhes na seção Glaucoma.

A membrana pupilar persistente e o vítreo primário persistente referem-se à persistência anormal de porções da túnica vascular pericristaliniana ou à rede vascular no vítreo em desenvolvimento. Essas anomalias são comuns em cães. O cristalino embrionário está envolvido por uma rede de vasos sanguíneos conhecida como *túnica vascular cristaliniana* (Fig. 20-108). Esta rede é formada pela contribuição do mesmo mesênquima que origina o estroma da íris e do mesênquima vasogênico, que cresce no interior do vítreo em desenvolvimento por meio da porção posterior da fissura óptica em fechamento lento. Esses últimos vasos, que crescem próximos ao disco óptico, formam o sistema arterial hialoide (Fig. 20-83). Juntamente com outros

elementos mesenquimais não angiogênicos, esses vasos formam o humor vítreo primário. Esse sistema arterial hialoide embrionário cria uma rede vascular temporária ao longo da superfície da retina em desenvolvimento e também se une aos vasos da câmara anterior para completar a túnica vascular cristaliniana. Todas as porções desse elaborado sistema vascular sofrem atrofia antes da maturação do bulbo do olho. A persistência de uma ou mais porções é comum. A mais usual é a persistência da parte anterior da túnica vascular cristaliniana. Ela normalmente é denominada de membrana pupilar persistente. Macroscopicamente, são observados como filamentos finos que se originam do círculo arterial menor da íris. Em geral, eles não têm sangue, mas são pigmentados. Podem estar inseridos no estroma anterior da íris ou em contato com a superfície do cristalino (Fig. 20-109). Ocasionalmente, na que é provavelmente uma anomalia mais significativa, eles se inserem no interior da córnea. Essas membranas tornam-se clinicamente significativas caso entrem em contato com o cristalino ou com a córnea, onde interferem no desenvolvimento adequado do epitélio dessas estruturas, ou suas membranas basais associadas (lâmina limitante posterior [membrana de Descemet] e cápsula do cristalino, respectivamente). Histologicamente, as membranas pupilares persistentes são finos tubos endoteliais acompanhados de uma quantidade variável de estroma mesenquimal. Nos locais de contato com a córnea, podem causar metaplasia fibrosa do endotélio corneano. Onde entram em contato com o cristalino, geralmente há proliferação e displasia epitelial da cápsula do cristalino, resultando em uma catarata focal permanente (Fig. 20-110). Esses casos nos quais as membranas pupilares entram em contato com a córnea são provavelmente classificados mais corretamente como uma menor expressão da disgenesia do segmento anterior (ver discussão posterior).

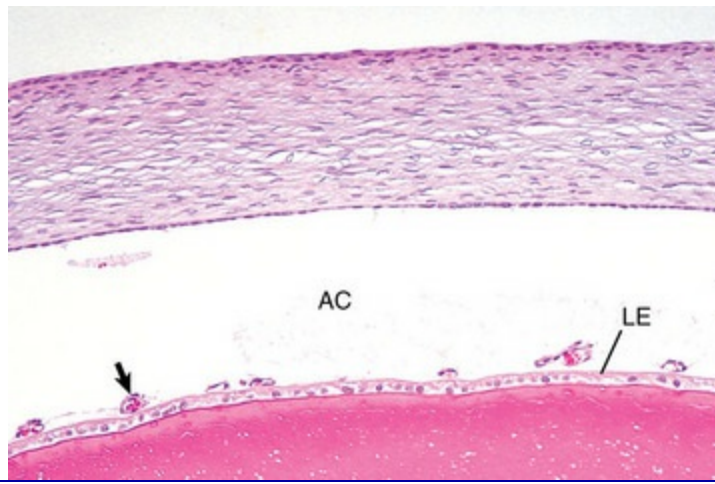



Fig. 20-108 Túnica vascular cristaliniana (porção anterior [seta]), filhote de gato com um dia de idade.

Os vasos na superfície anterior do cristalino desaparecerão gradualmente durante as primeiras semanas de vida. *AC,* Câmara anterior; *LE,* epitélio do cristalino. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Fig. 20-109 Membrana pupilar persistente, cão com seis meses de idade.

Essas partes persistentes da túnica vascular cristaliniana aderiram à superfície anterior do cristalino, causando opacidade do cristalino polar anterior.

(Cortesia de arquivos de patologia, Ontario Veterinary College.)

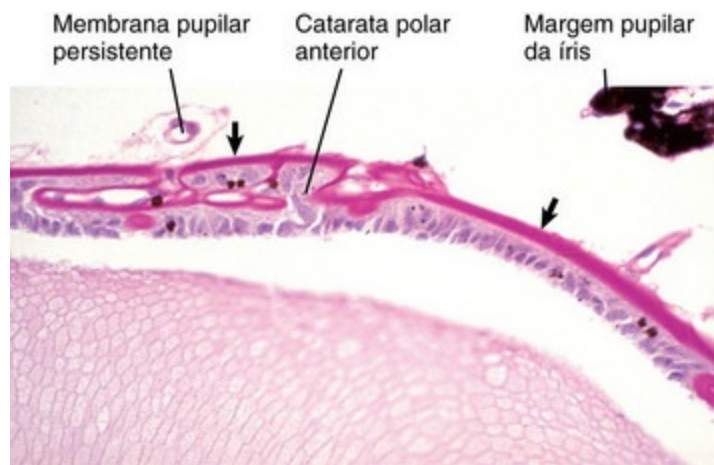



Fig. 20-110 Membrana pupilar persistente, cão.

Essas membranas *(setas)* aderiram à capsula anterior do cristalino, resultando em uma proliferação desorganizada do epitélio e cápsula do cristalino. O resultado é uma catarata polar anterior. Coloração por reação do ácido periódico de Schiff.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A persistência de várias partes do sistema arterial hialoide, com ou sem outras porções do vítreo primário, inclui anomalias muito menos comuns conhecidas como artéria hialoide persistente e vítreo primário persistente (hiperplásico) (Fig. 20-111). Quando os vasos sanguíneos persistentes são acompanhados de células fusiformes mesenquimais não angiogênicas hiperplásicas, a anomalia resultante é conhecida como vítreo primário persistente hiperplásico. Isso foi descrito como uma lesão familiar prevalente em inúmeras raças de cães, particularmente Doberman Pinschers. O mesênquima não angiogênico passa por uma notável proliferação fibroblástica, às vezes com metaplasia cartilaginosa. Os cães mais afetados têm anomalias concomitantes, como membrana pupilar persistente, microftalmia, catarata congênita e formato anormal do cristalino. Muitos dos casos descritos não apresentam todas as lesões necessárias para o diagnóstico de vítreo primário persistente hiperplásico. Muitos casos poderiam ser classificados como túnica vascular cristaliniana persistente posterior, pois as lesões “hiperplásicas” da proliferação mesenquimal do vítreo estão ausentes.

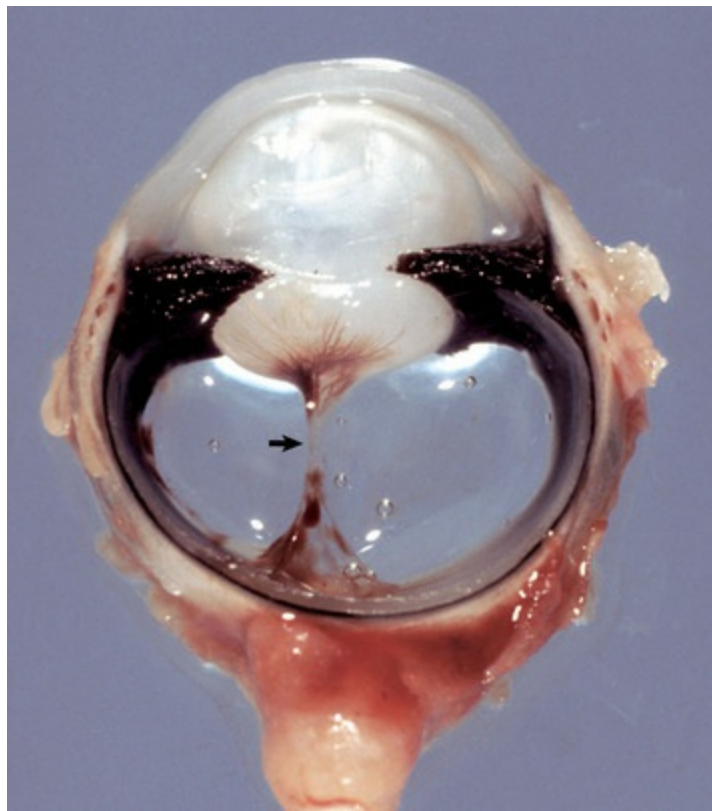



Fig. 20-111 Artéria hialoide persistente e partes posteriores da túnica vascular cristaliniana, bulbo do olho, corte sagital, cão.

Um pedúnculo *(seta)* de tecido fibrovascular (a artéria hialoide fetal e mesênquima associado) se estende a partir do disco óptico para ramificar-se sobre a superfície do cristalino. A opacidade e a deformação do polo posterior do cristalino são complicações frequentes.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A *disgenesia do segmento anterior* é um termo que engloba uma variedade de anomalias raras, nas quais há uma falha no remodelamento do mesênquima periocular destinado a formar o estroma da córnea, o endotélio da córnea, o estroma da íris e a porção anterior da túnica vascular cristaliniana. A observação clínica comum é a ausência da câmara anterior e a aparente fusão do estroma da íris com o estroma da córnea, e ausência do endotélio da córnea ou lâmina limitante posterior (membrana de Descemet). A grande maioria desses casos não são anomalias de desenvolvimento primárias, mas o resultado de uma perfuração corneana perinatal. A perda da câmara anterior é, assim, o resultado de uma sinéquia anterior difusa, geralmente secundária a uma perfuração traumática da córnea ou úlceras perfurantes, que resultam em um subsequente prolapso da íris.

Doenças Uveais Adquiridas

Existem, em excesso, 50 tipos etiológicos diferentes de uveíte apenas em cães, mas, na grande maioria, a uveíte é apenas um achado incidental de uma doença sistêmica. Geralmente, as lesões macro e microscópicas no interior do bulbo do olho não são distintas, e o diagnóstico dessa doença raramente é feito com base nas lesões oculares. Mesmo quando a uveíte é o único sinal clínico da enfermidade, raramente é possível fazer um diagnóstico etiológico. Diversos exemplos de casos específicos de uveíte listados em livros-texto clínicos são síndromes que foram distintas mais pelo aspecto clínico ou pela identificação de um agente causador do que por meio de lesões histológicas distintas. Listados a seguir e na Tabela 20-4 estão os exemplos de uveíte mais comuns e importantes que apresentam um aspecto histológico distinto.

Tabela 20-4 Causas Frequentes da Uveíte

Cão	Gato	Cavalo
Causas idiopáticas	Causas idiopáticas	Uveíte recorrente
Uveíte facolítica	Criptococose	
Trauma	Peritonite infecciosa felina	
Corpo estranho		
Blastomicose		
Uveíte facoclástica		

As listas foram organizadas dos mais prevalentes para os menos prevalentes.

Uveíte Linfonodular Idiopática

Embora não seja verdadeiramente uma doença específica, é, de longe, o padrão histológico mais comum observado nos casos de uveíte. Ela pode, em parte, refletir uma uveíte imunomediada genuinamente de alta frequência. Contudo, é mais provável que seja simplesmente uma indicação da cronicidade de uma uveíte, pois a avaliação microscópica do bulbo do olho com uveíte é, em geral, realizada apenas na fase crônica da doença, após todas as terapias terem falhado. Portanto, a uveíte idiopática linfonodular pode significar nada mais do que o estereótipo da fase final

da uveíte, que, a princípio, apresentava uma aparência histológica mais distinta e variável. A uveíte idiopática linfonodular se fez famosa pela uveíte recorrente em cavalos. É o único exemplo de uveíte idiopática linfonodular em que temos alguma percepção da real causa, e, por essa razão, serve como o arquétipo para esse grupo.

Uveíte Equina Recorrente

Ver a seção Distúrbios dos Cavalos.

Uveíte Linfonodular Idiopática Felina

Ver a seção Distúrbios dos Gatos.

Uveíte Linfocítica Canina

Ver a seção Distúrbios dos Cães.

Síndrome Uveodermatológica em Cães (Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)

Ver a seção Distúrbios dos Cães.

Micoses Sistêmicas

As micoses sistêmicas, como a blastomicose, criptococose, histoplasmose e coccidioidomicose, são causas frequentes de uveíte grave nas áreas geográficas onde os organismos são contaminantes ambientais comuns. Os animais imunodeficientes podem desenvolver endoftalmite como parte de doença generalizada causada por fungos saprófitos, como *Aspergillus* spp. ou *Candida* spp., mas estes casos são raros. Ocasionalmente, estes mesmos agentes causam endoftalmite quando introduzidos por corpos estranhos vegetais penetrantes.

A frequência com que essa endoftalmite acompanha as micoses sistêmicas é desconhecida. A grande maioria dos casos é encontrada em cães, com exceção para a inexplicável predileção da criptococose por gatos. O envolvimento ocular é parte da enfermidade sistêmica, mas frequentemente a doença ocular é o único sinal clínico óbvio. A blastomicose é o exemplo mais prevalente de uma endoftalmite causada por uma micose sistêmica e servirá aqui como o protótipo para esse grupo.

A blastomicose é a micose intraocular mais comum relatada em cães, mas é rara

em gatos. Estima-se que cerca de 25% dos cães com doença sistêmica tenham doença ocular clinicamente visível: endoftalmite uni ou bilateral com uma frequência muito alta de deslocamento da retina exsudativo. A lesão microscópica é uma endoftalmite piogranulomatosa grave difusa, que tende a ser mais grave na coroide e no espaço sub-retiniano do que na úvea anterior. O maior acúmulo tanto de leucócitos quanto de organismos ocorre no espaço sub-retiniano. A doença é piogranulomatosa e muito destrutiva. Os organismos podem ser numerosos ou extremamente esparsos, dependendo da duração da doença e da terapia. Eles são livres ou estão presentes no citoplasma dos macrófagos e apresentam características típicas dos *Blastomyces* spp.: levedura de parede espessa com 4 a 20 µm de diâmetro, com brotamento de base ampla ocasional. O diagnóstico geralmente pode ser feito por avaliação citológica do exsudato sub-retiniano nos olhos, que já estão cegos em função de um deslocamento da retina (ninguém ousaria tentar a aspiração do espaço sub-retiniano em um bulbo do olho que ainda tenha visão). Outras lesões dos bulbos dos olhos afetados são as observadas em qualquer caso de uveíte grave: hemorragia intraocular, sinequia posterior, membrana fibrovascular pré-iridiana e catarata. A disseminação para o nervo óptico ou mesmo para a órbita não é uma complicação comum.

A criptococose é similar à blastomicose, uma vez que as lesões são predominantemente na retina, coroide e nervo óptico. Como mencionado anteriormente, a criptococose ocular é, sem dúvida, mais prevalente em gatos do que em cães ou qualquer outro animal doméstico. Como é típico da criptococose em outros tecidos felinos, a resposta inflamatória granulomatosa é mínima. Grandes coleções de leveduras pleomórficas fracamente coradas, circundadas por um amplo halo capsular, conferem a típica aparência de “bolhas de sabão” aos cortes corados por hematoxilina e eosina (H&E). Normalmente, os organismos são numerosos e variam grandemente em tamanho e forma. Em poucos casos, a reação granulomatosa é muito mais grave e mimetiza aquela vista na blastomicose. Em tais lesões, os micro-organismos são tipicamente escassos.

A doença ocular causada pelo *Coccidioides immitis* assemelha-se à blastomicose; contudo, é mais supurativa, mais destrutiva e mais propensa a progredir para uma

completa pan-oftalmite. O envolvimento da úvea anterior é talvez mais comum do que em outras micoses sistêmicas. A enfermidade é observada apenas naqueles animais que vivem (ou visitaram) as bem restritas regiões geográficas onde o organismo é comum. A maior parte dos casos é observada em cães das regiões desérticas do sudoeste americano (Fig. 20-112).

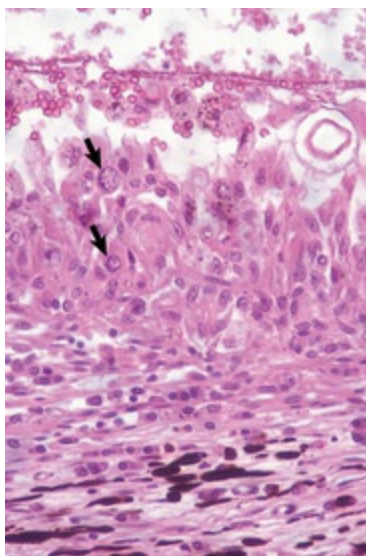



Fig. 20-112 Coroidite granulomatosa (destrutiva), coccidioidomicose, coroide, cão.
A retina está ausente em função do deslocamento causado pelo exsudato inflamatório. Os organismos geralmente são difíceis de serem encontrados, mas duas esférulas *(setas)* estão entre os macrófagos. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.).

No Brasil, o agente infeccioso está presente em vários estados que compõem as regiões semiáridas do nordeste.

As lesões causadas pela infecção ocular com *Histoplasma capsulatum* são distintas e bem diferentes daquelas de outras micoses sistêmicas. Normalmente há uma coroidite granulomatosa e linfocítica difusa, com pouca supuração e sem toda aquela destruição que caracteriza a blastomicose e a coccidioidomicose. Geralmente, os organismos são muito numerosos e visíveis como pequenos corpúsculos esféricos no interior do citoplasma dos macrófagos.

A prototecose está incluída aqui, porque os organismos podem ser facilmente

confundidos com leveduras, e também devido aos aspectos clínicos e histológicos assemelharem-se bastante aos das outras micoses sistêmicas descritas anteriormente. Prototeca são algas saprófitas incolores capazes de causar doenças entéricas, cutâneas ou doenças granulomatosas generalizadas em uma variedade de espécies de mamíferos. Lesões oculares foram descritas apenas em cães com a forma disseminada da doença. As lesões são essencialmente idênticas àquelas observadas na blastomicose e são distinguíveis apenas pela detecção das algas pleomórficas (que normalmente são muito numerosas). Nos cortes histológicos, as algas estão livres ou no interior de macrófagos. Os organismos são esféricos a ovais, com 2 a 20 μm de diâmetro, e têm uma parede celular refrativa que se cora com a reação do ácido periódico de Schiff (PAS) ou pela coloração de metenamina nitrato de prata de Gomori. A prototeca se multiplica por múltiplas fissões assexuadas, assim as células-filhas se formam envelopadas em uma parede celular única. Não há brotamentos como ocorre com *Blastomyces* e *Cryptococcus*.

Uveíte Associada à Peritonite Infecciosa Felina

Ver a seção Distúrbios dos Gatos.

Uveíte Associada à Febre Catarral Maligna Bovina

Ver a seção Distúrbios dos Ruminantes.

Uveíte Induzida pelo Cristalino

A uveíte facolítica é uma uveíte anterior linfoplasmocítica leve e extremamente comum que ocorre em uma grande proporção de animais com catarata, nos quais a proteína do cristalino está começando a se desintegrar e extravasar através da cápsula intacta do cristalino. Embora raramente significativa como a causa dos sinais clínicos, ela reduz o sucesso da cirurgia de catarata, a menos que a cirurgia seja precedida por um tratamento com fármacos anti-inflamatórios.

A uveíte facoclástica é predominantemente uma doença imunomediada em resposta à liberação de uma grande quantidade de proteínas intactas do cristalino por meio de uma cápsula traumaticamente rompida. A gravidade e a característica da

reação parecem ser influenciadas pela quantidade de material do cristalino perdido, a velocidade dessa perda, a idade do animal e a espécie. A doença é mais comumente vista em cães devido ao seu costume de correr por entre objetos pontiagudos ou ter desagradáveis encontros com o gato da vizinhança. O rompimento do cristalino também pode ocorrer após trauma abrupto e, neste caso, a ruptura geralmente se dá na fina cápsula posterior. A uveíte facoclástica também ocorrerá após uma ruptura espontânea do cristalino não associada a um trauma. Essa situação ocorre em coelhos como o resultado da penetração do cristalino por *Encephalitozoon cuniculi* e em cães com catarata diabética de progressão rápida.

A síndrome clínica é bem distintiva: os sinais clínicos iniciais estão relacionados à perfuração da córnea e uveíte como consequências diretas de lesão perfurante e/ou sepse subsequente. Esses sinais são frequentemente manejados com sucesso por meio da terapia com antibióticos e anti-inflamatórios, e tudo parece estar se reparando muito bem até o desenvolvimento de uma uveíte anterior grave refratária ao tratamento, que mais comumente ocorre cerca de duas semanas após a lesão inicial. Uma vez iniciada a uveíte facoclástica, o prognóstico para salvar o bulbo do olho se torna ruim.

As lesões da uveíte facoclástica são de dois tipos diferentes, normalmente ocorrendo concomitantemente. As lesões típicas da doença aguda incluem ruptura da cápsula do cristalino, acúmulo intracristaliniano de neutrófilos e uma reação inflamatória pericristaliniana, que inicialmente é neutrofílica. Com o tempo, torna-se progressivamente mais granulomatosa, mas permanece distintamente pericristaliniana (Fig. 20-113). Após poucos dias, a reação inflamatória é acompanhada de proliferação, metaplasia fibroblástica e migração pericristaliniana de células epiteliais do cristalino que escaparam pelo local de perfuração (Fig. 20-114). Devido à lesão perfurante que causa a uveíte facoclástica também implantar bactérias ou material estranho no interior do bulbo do olho, não é sempre possível determinar que parte da lesão pós-traumática é uveíte facoclástica e que parte é em resposta à infecção ou corpo estranho. De maneira distinta, a verdadeira uveíte facoclástica é pericristaliniana, com mínima reação nas partes mais distantes da

úvea, como a coroide.

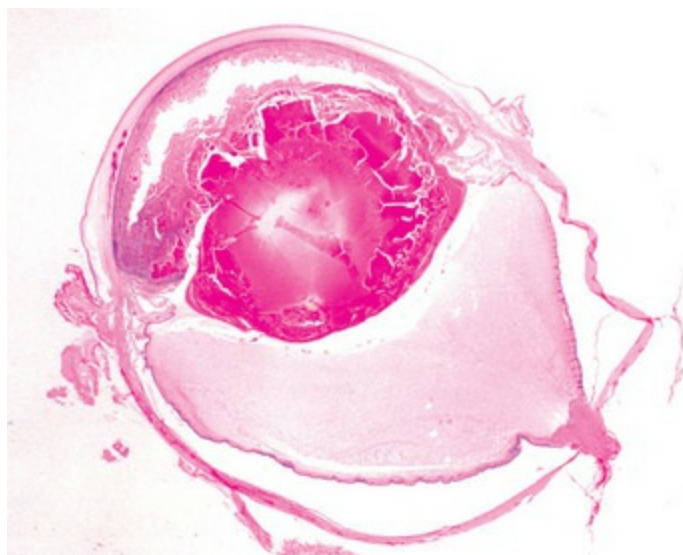



Fig. 20-113 Uveíte facoclástica, encefalitozoonose, olho, corte sagital, coelho.
A cápsula anterior do cristalino se desintegrou, com substancial perda de material do córtex anterior. O remanescente do cristalino agora é revestido por uma mistura de fibrina e leucócitos que preenchem a câmara anterior. Em todas as espécies, a liberação repentina de proteína intacta do cristalino desencadeia inflamação pericristaliniana supurativa e granulomatosa massiva que, tipicamente, é adiada até 10 a 14 dias após a ruptura do cristalino. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

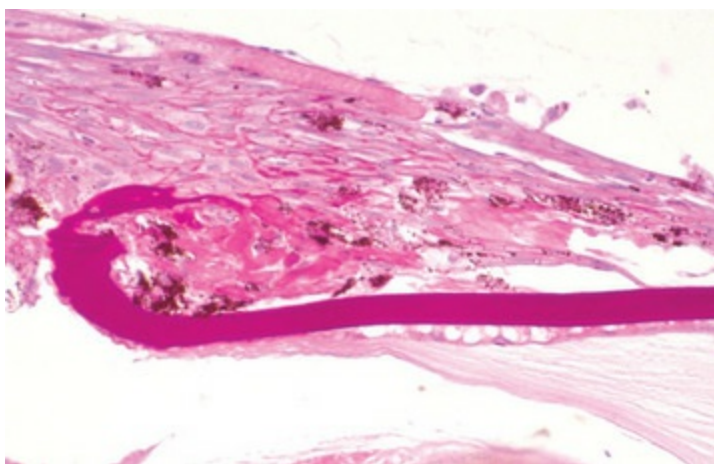



Fig. 20-114 Uveíte facoclástica crônica, olho, cavalo.
A lesão predominante agora é uma placa de células semelhantes a fibroblastos na superfície anterior do cristalino, adjacente ao local de ruptura capsular *(parte inferior esquerda)*. Essa placa é formada pela metaplasia do epitélio do cristalino, que escapou por meio do defeito capsular. As células proliferantes frequentemente causam bloqueio pupilar e glaucoma secundário. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A patogênese do componente inflamatório da uveíte facoclástica é provavelmente uma resposta imunológica à liberação de uma grande quantidade de

proteínas cristalinianas, fortemente antigênicas, para dentro do humor aquoso. Embora essas proteínas não sejam verdadeiramente "estranhas", o corpo tolera apenas pequenas quantidades delas. A súbita liberação de grandes quantidades seguida da ruptura capsular extrapola essa tolerância imune, resultando em uma reação supurativa a piogranulomatosa centrada no cristalino. Essa patogênese imune explica o espaço de tempo entre a ruptura do cristalino e o desenvolvimento da uveíte facoclástica. Também explica por que pequenas perfurações podem não causar a doença e por que a remoção do cristalino lesionado logo após a agressão perfurante previne o desenvolvimento da doença.

A metaplasia fibrosa e a migração do epitélio cristaliniano são eventos prognósticos críticos. Esse epitélio, uma vez fora do cristalino, não reconhece barreiras para sua proliferação e causará bloqueio pupilar, oclusão do ângulo de filtração e glaucoma secundário. Em gatos, provavelmente é esse mesmo epitélio que sofre transformação maligna à clinicamente significativa e única entidade em felinos de sarcoma ocular pós-traumático primário (ver discussão sobre neoplasia).

A uveíte facoclástica pode ser uma grave complicação da cirurgia de catarata, na qual muito material do cristalino é deixado para trás no interior da bolsa capsular do cristalino. Em muitos casos, as complicações surgem primariamente da migração e metaplasia fibroblástica desse epitélio residual do cristalino. Isso pode resultar na opacificação da pupila (e de qualquer implante de cristalino artificial) e, possivelmente, bloqueio pupilar, causando glaucoma secundário.

Neoplasias da Úvea

Neoplasias uveais primárias são comuns apenas em cães e gatos; contudo, são extremamente importantes em ambas as espécies e competem com o glaucoma como a causa mais comum de enucleação (Tabela 20-5). Os tumores primários no bulbo do olho (tumores melanocíticos e epiteliais iridociliares) são mais prevalentes que as neoplasias metastáticas, com a possível exceção do linfoma uveal metastático em gatos.

Tabela 20-5 Neoplasias Intraoculares Primárias Comuns

Cão	Gato	Cavalo
Uveal anterior	Melanoma difuso da íris	Meduloepitelioma
Adenoma iridociliar	Adenoma iridociliar	Melanocitoma
	Sarcoma ocular primário	

As listas foram organizadas dos mais prevalentes para os menos prevalentes.

Em todas as espécies, os tumores melanocíticos são os mais comuns entre todos os tumores oculares. Os tumores previstos para serem comportamentalmente benignos são referidos como melanocitomas; aqueles previstos para serem malignos são classificados como melanomas. Como em melanocitomas e melanomas em qualquer outro lugar, existe uma substancial variação no comportamento biológico, dependendo da espécie e da localização. Essas variáveis – espécie e local –, são mais importantes para estabelecer o prognóstico do que o são muitos dos aspectos histológicos e citológicos.

O melanocitoma uveal anterior canino é o tumor intraocular primário mais comum em cães, surgindo dos melanócitos presentes no estroma da íris e do corpo ciliar. Eles ordinariamente formam uma massa sólida profundamente pigmentada que se projeta para o interior da câmara anterior ou posterior. O crescimento é expansivo em vez de invasivo (Fig. 20-115). O tumor típico tem uma discreta população germinativa de células fusiformes citologicamente brandas e pouco pigmentadas, e uma maior proporção de células ingurgitadas grandes e balonosas distendidas pelo pigmento (Fig. 20-116), que se assumem ser melanócitos neoplásicos em fase final pós-mitótica. Esses tumores têm um potencial metastático muito pequeno e os poucos que são prováveis de metastatizar podem ser identificados por um notável aumento no número de figuras de mitose. Todos esses tumores, cedo ou tarde, crescem o suficiente para causar um bloqueio do escoamento do humor aquoso e glaucoma secundário.

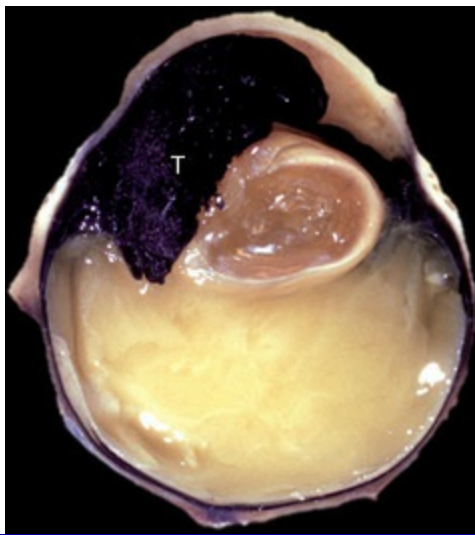



Fig. 20-115 Melanocitoma uveal anterior, olho, corte sagital, cão.

Um grande tumor preto *(T)* substituiu a metade anterior da úvea e preencheu grande parte da câmara anterior.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

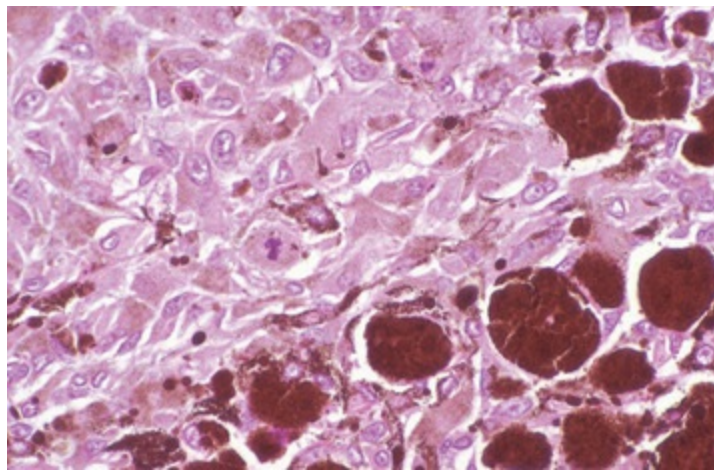



Fig. 20-116 Melanocitoma uveal anterior, íris, cão.

As grandes, bem pigmentadas e poligonais células ingurgitadas são predominantes *(parte inferior direita)*. As células fusiformes menos pigmentadas e em menor número são as células germinativas. A escassez de figura de mitose prediz que o tumor é benigno. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Melanocitomas histologicamente idênticos irão, ocasionalmente, surgir de dentro da coroide como uma massa sub-retiniana de expansão lenta. Eles são significativos, pois causam deslocamento da retina.

O melanoma difuso da íris dos felinos tem característica clínica distinta: hiperpigmentação coalescente unilateral da íris que lentamente (frequentemente durante muitos anos) progride para um espessamento difuso da íris e glaucoma

secundário (Fig. 20-117). Essa é uma doença exclusivamente felina. O tumor tem origem na camada de melanócitos que forma a camada da borda anterior da íris normal. As células transformadas apresentam núcleos aumentados e hipercromasia e proliferam lentamente para substituir a arquitetura normal da íris. O tumor completamente desenvolvido, como o próprio nome sugere, resulta em uma infiltração difusa da íris por melanócitos pleomórficos com formatos de arredondado a epitelioide. A aparência em preparados citológicos é extremamente variável. Os tumores variam de amelânicos a extremamente pigmentados, e de células redondas a células epitelioides ou fusiformes (e misturas de todas as citadas anteriormente). O gigantismo mononuclear é frequentemente observado (Fig. 20-118). Nenhuma dessas variáveis tem qualquer importância prognóstica.

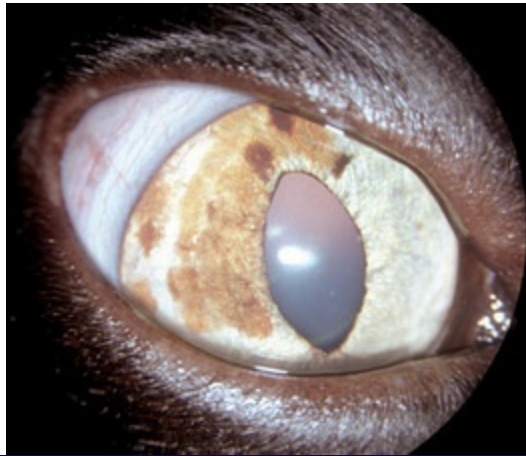



Fig. 20-117 Melanoma difuso da íris, olho, gato.

Áreas coalescentes de pigmentação marrom causaram o espessamento da íris. Em muitos gatos, a extensão da pigmentação e espessamento avança por muitos anos e o tumor, eventualmente, pode causar glaucoma secundário à oclusão trabecular. A enucleação pode, então, ser necessária.

(Cortesia de arquivos patológicos, Ontario Veterinary College.)

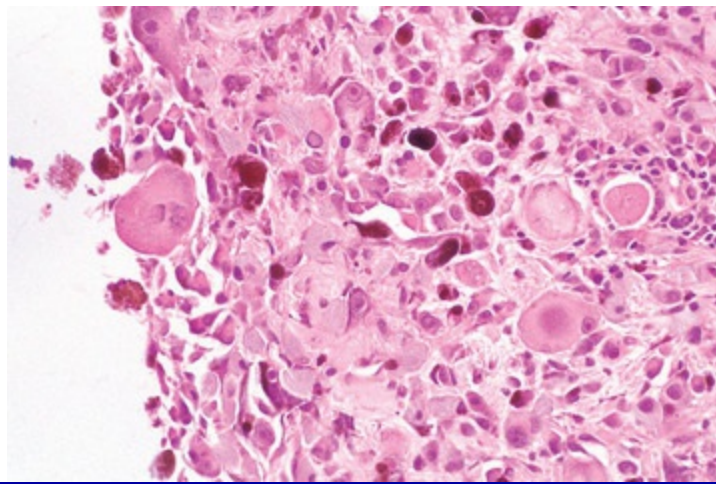



Fig. 20-118 Melanoma difuso da íris, íris, gato.

Observe a grande variação na morfologia celular: variação três vezes maior no tamanho celular, gigantismo nuclear e variações no formato celular de redondo a fusiforme. A variação notável na aparência histológica e citológica deste tumor, de caso em caso, não provou ser prognosticamente significativa. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

O prognóstico tem sido tema de grande debate nos últimos 10 anos. Estudos retrospectivos que tentaram estabelecer fatores preditivos histológicos do comportamento foram frustrados por dados de acompanhamento clínico, pobres no geral (gatos perdidos para o acompanhamento, pouquíssimas necropsias). Apesar de tudo, emergindo desses estudos, está um consenso geral: embora esses tumores sejam mais prováveis de eventualmente metastatizarem quando comparados ao melanoma uveal canino, o risco geral de um gato afetado desenvolvendo sinais clínicos relacionados à doença metastática parece ser baixo. A probabilidade de o olho afetado desenvolver glaucoma secundário à infiltração do retículo trabecular pelo tumor é extremamente alta, embora isso possa levar anos.

Raramente, os gatos desenvolvem melanocitomas uveais nodulares semelhantes aos dos cães (os quais, ocasionalmente, poderão desenvolver melanomas difusos semelhantes aos dos felinos).

Os tumores iridociliares variam de adenomas papilares bem diferenciados a carcinomas sólidos. Todos se originam do neuroectoderma da íris posterior ou corpo ciliar. As distinções histológicas não têm relevância aparente para o comportamento biológico, pois todos esses tumores são benignos. Trata-se de neoplasias intraoculares relativamente comuns em cães (perdendo em frequência apenas para o

melanocitoma), ocasionalmente são observadas em gatos, e pouco vistas em outras espécies. Crescem como discretos nódulos expansíveis que protruem para dentro da câmara anterior, sendo assim visíveis por meio da pupila. São povoados por células epiteliais cuboides e colunares que lembram o epitélio iridociliar normal, e, em geral, formam cordões e estruturas papilares reminiscentes aos processos ciliares desorganizados (Fig. 20-119). Alguns apresentam uma aparência citológica e histológica mais primitiva, mas a metástase extraocular é bastante rara, quase inexistente. Mesmo pequenos tumores podem se tornar clinicamente significativos, pois habitualmente produzem fatores de crescimento fibroblásticos e angiogênicos que estimulam o desenvolvimento de membranas fibrovasculares pré-iridianas, causando glaucoma secundário ou um hifema intratável.

Fig. 20-119 Adenoma iridociliar *(metade inferior da imagem),* bem diferenciado, câmara posterior, cão.

Embora quase sempre benignos, mesmo os pequenos tumores deste tipo podem induzir a formação de membrana fibrovascular pré-iridiana que causa glaucoma secundário. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

O meduloepitelioma é a contraparte congênita relativamente rara do adenoma iridociliar. Apresenta a distinção de ser o tumor ocular primário mais comum em cavalos. A aparência histológica reflete sua origem embrionária do neuroectoderma primitivo ainda capaz de diferenciação tanto em retina quanto iridociliar. O tumor é composto de células cuboides hipercromáticas que formam as estruturas reminiscentes dos processos ciliares e, às vezes, estruturas tubulares semelhantes às rosetas observadas na displasia da retina. Em cavalos, eles incorporam focos de cartilagem, osso e até mesmo tecido cerebral, conhecidos como *meduloepitelioma teratoide*. Embora, por definição, sejam tumores congênitos, seu crescimento é lento e eles podem não ser diagnosticados até muitos anos depois.

O sarcoma ocular primário felino (sarcoma pós-traumático) é um neoplasma de células fusiformes de alto grau, com origem provável nas células epiteliais do cristalino que escaparam por meio de rupturas da cápsula do cristalino. Essas células

regularmente passam por uma metaplasia fibroblástica como parte de uma reparação da ferida ineficaz (ver discussão sobre uveíte facoclástica), mas somente em gatos a metaplasia progride direto para um sarcoma. O tumor começa como uma distinta massa pericristaliniana e, então, cresce preenchendo o bulbo do olho (Fig. 20-120). Assim como nos histologicamente semelhantes sarcomas pós-vacinais, esses tumores podem ter áreas fibroblásticas, osteoblásticas ou cartilaginosas dentro de um mesmo tumor (Fig. 20-121). O intervalo entre o trauma e a detecção do tumor pode ser de muitos anos, mas a palavra-chave aqui é "detecção". É muito comum ver gatos com esse tumor serem apresentados ao veterinário somente depois de o tumor preencher todo o bulbo do olho. Não sabemos a rapidez de seu desenvolvimento microscópico após a lesão. Esses tumores frequentemente invadem o nervo óptico e se estendem até o cérebro. Também são capazes de metastatizar a longas distâncias.

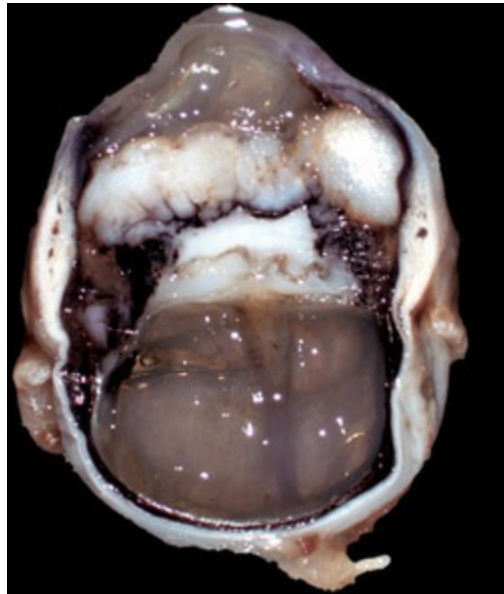



Fig. 20-120 Sarcoma ocular primário, olho, corte sagital, gato.

Um sólido sarcoma branco no estroma circunda o remanescente de um cristalino rompido. O remanescente enrugado da cápsula do cristalino ainda está visível próximo à margem posterior do tumor.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

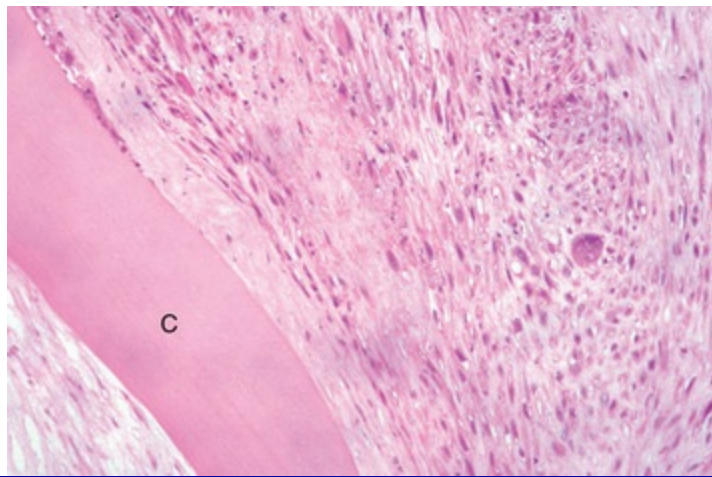



Fig. 20-121 Sarcoma ocular primário *(metade direita da imagem)*, olho, gato. Células pleomórficas semelhantes a fibroblastos, provavelmente derivadas do epitélio do cristalino, estão situadas adjacentes aos remanescentes da cápsula do cristalino *(C)*. Praticamente todos os casos são precedidos pela ruptura da cápsula do cristalino. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

As neoplasias metastáticas no interior do bulbo do olho são muito menos frequentes que os tumores que têm sua origem no bulbo do olho. Na prática, qualquer neoplasia metastática pode se localizar no trato uveal e se espalhar para outras porções do órgão. A aparência histológica é a mesma observada nos tumores primários. De longe, o mais prevalente é o linfoma (linfossarcoma), observado em muitas espécies, mas particularmente prevalente em gatos. Ele causa espessamento difuso e palidez da íris e, em menor frequência, da coroide. Clinicamente, é quase indistinguível da uveíte idiopática grave, e a distinção é normalmente realizada com base nas evidências clínicas adicionais.

Doenças do cristalino

Anomalias do Cristalino

O cristalino é derivado do espessamento do ectoderma induzido pelo contato com a vesícula óptica primária. Esse placoide do cristalino então migra por dentro para determinar a invaginação da vesícula óptica sobre si mesma, para formar o cálice óptico primário. Após esse processo, o placoide do cristalino cresce para se tornar a vesícula do cristalino e se separa do ectoderma sobrejacente, o qual dará origem ao epitélio da córnea (Fig. 20-83). Essa vesícula é inicialmente apenas uma única

camada de células epiteliais cuboides circundadas por uma cápsula muito fina. As células epiteliais da superfície posterior se alongam para obliterar o lúmen dessa vesícula primitiva, criando as fibras primárias do cristalino, que persistem por toda a vida como o núcleo do cristalino. O desenvolvimento subsequente das fibras corticais do cristalino pós-natal depende totalmente da atividade mitótica do epitélio do cristalino anterior. Não há epitélio remanescente na metade posterior do cristalino em nenhum momento após a fase da vesícula primária.

As anomalias do cristalino têm menor importância quando comparadas às anomalias de outras partes do bulbo do olho. O cristalino tem um papel indutor central no desenvolvimento ocular, portanto as anomalias significativas são quase sempre acompanhadas por múltiplas anomalias oculares, como a microftalmia. É provável que muitas das anomalias do cristalino reflitam alterações degenerativas adquiridas (mesmo que ocorram *in utero*), resultando em regressão do que já foi considerado um cristalino em desenvolvimento normal. Tais alterações incluem cristalino anormalmente pequeno (microfaquia), cristalino com formato anormal (lenticone e lentiglobo) e luxação congênita do cristalino, que, presumivelmente, é secundária a algumas anomalias congênitas da zônula.

Luxação do Cristalino

O deslocamento do cristalino pode ser parcial (subluxação) ou total (luxação). Ele pode cair para frente no sentido à câmara anterior ou pode permanecer preso na câmara posterior. O cristalino totalmente deslocado provavelmente desenvolve catarata difusa devido ao seu acesso inadequado ao humor aquoso. A luxação do cristalino anterior (Fig. 20-122) é muito mais importante porque predispõe ao glaucoma (ver a seção Glaucoma). A luxação do cristalino pode ser primária ou secundária.

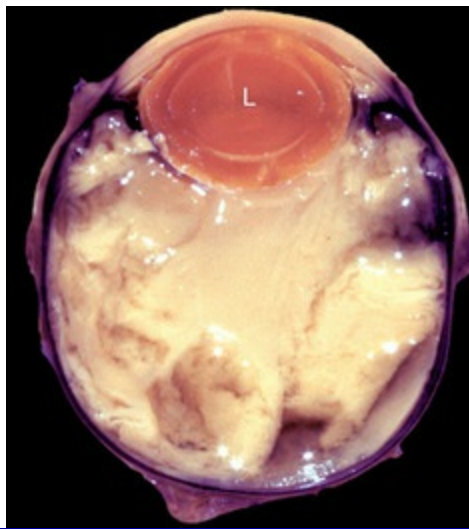



Fig. 20-122 Luxação anterior do cristalino, olho, corte sagital, cão.
O cristalino deslocado e inchado *(L)* moveu-se em sentido anterior para repousar contra a superfície posterior da córnea e comprimiu a íris, criando bloqueio pupilar e glaucoma secundário. Há coagulação e opacificação do humor aquoso e vítreo decorrentes do aumento de proteína da inflamação.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A luxação primária refere-se àquela que ocorre sem qualquer trauma ou outra doença ocular. Pode ser congênita ou ocorrer nas fases mais tardias da vida. A luxação congênita geralmente é resultado de erro no desenvolvimento, o que provoca zônulas insuficientes ou anormais. As luxações espontâneas são muito mais prevalentes e ocorrem em cães adultos jovens de raças específicas (principalmente os Terriers). A luxação é quase sempre bilateral, mesmo que o início não seja simultâneo. O defeito bioquímico e ultraestrutural dentro das zônulas do cristalino ainda não foi determinado.

A luxação secundária do cristalino quase sempre se manifesta em decorrência de trauma abrupto, que provoca avulsão das zônulas, ou de estiramento excessivo das zônulas dentro de um bulbo do olho que ficou extremamente grande após o glaucoma. Também pode ocorrer devido à lise das zônulas por enzimas neutrofílicas ou, talvez, proteases bacterianas na endoftalmite séptica.

As consequências potenciais da luxação do cristalino são numerosas, porém a mais significativa é o glaucoma. Ele é bem frequente com luxação do cristalino anterior. A patogênese pode envolver vários fatores, incluindo deslocamento anterior do corpo vítreo causando bloqueio pupilar e acúmulo de material zonular degenerado

dentro do retículo trabecular. Às vezes, é impossível decidir se a luxação causou o glaucoma ou se o glaucoma causou a luxação.

Catarata Diabética

Uma catarata bilateral de rápida progressão se desenvolve em pelo menos 70% dos cães espontaneamente diabéticos (mas não em gatos). Progressão para a completa opacidade cortical geralmente ocorre dentro de poucas semanas. O inchaço pode acontecer tão rapidamente que o cristalino, de fato, rompe-se. A patogênese da catarata tem sido tradicionalmente relacionada aos níveis excessivamente elevados de glicose no humor aquoso. A glicose normalmente é a principal fonte de energia para as fibras do cristalino via glicólise anaeróbia. Quando a enzima limitante de taxa dessa via, a hexoquinase, é sobrecarregada com glicose, grande parte desse excesso absorvido pelo cristalino é desviada para a via do sorbitol, onde é transformada no poliálcool sorbitol, o qual é lentamente reduzido a uma cetose. O sorbitol pode se acumular em grandes concentrações no interior do cristalino, onde osmoticamente atrai a água, resultando em um rápido inchaço do cristalino e desordem de sua crítica arquitetura. Sozinha, essa simples deformação osmótica induzida pelo sorbitol não é suficiente para explicar todas as alterações estruturais e metabólicas observadas na catarata induzida pelo açúcar. A eficácia dos antioxidantes em desacelerar a progressão desse tipo de catarata, a natureza das alterações bioquímicas intracristalinianas e a detecção do aumento de oxidantes no interior do cristalino apontam para algum tipo de dano oxidativo como um promotor adicional da catarata.

Doenças da retina

Anomalias da Retina

Displasia Retiniana

A displasia retiniana é um termo geral que denota uma diferenciação anormal da retina caracterizada pela mistura das camadas que compõem a retina. No passado, esse termo foi usado mais livremente para incluir não somente as genuinamente

raras anomalias primárias de desenvolvimento, mas também a cicatriz da retina pós-necrótica e/ou pós-inflamatória dentro da retina em desenvolvimento, e a dobra na retina sem uma verdadeira desorganização. Elas devem ser consideradas como entidades diferentes.

A displasia retiniana primária é uma anomalia rara que provavelmente resulta de uma indução inadequada da maturação da retina pelo EPR. Se essa falha está relacionada à aposição tardia e/ou inadequada entre as duas camadas ou com uma falha na produção de moléculas sinalizadoras apropriadas pelo EPR, ainda não se sabe. O resultado é uma retina irregular com uma mistura difusa das camadas retinianas (Fig. 20-123). A displasia retiniana primária, como única anomalia, é vista como uma doença hereditária em umas poucas raças de cães, mas a maioria dos casos é, em parte, de anomalias oculares múltiplas. A significância da lesão varia com a extensão da displasia. Tais retinas são propensas ao deslocamento (em casos graves, a retina pode nunca ter estado realmente em sua posição normal).

Fig. 20-123 Displasia primária da retina, retina, filhote de cão.
As células das camadas de retina estão mal organizadas e dispostas ao acaso, criando estruturas semelhantes a ácinos, conhecidas como rosetas de retina. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A displasia retiniana pós-necrótica é um fenômeno muito mais frequente, visto como uma sequela da necrose da retina adquirida, que acomete a retina em desenvolvimento. Em cães e gatos, o período de suscetibilidade se estende por pelo menos seis semanas após o nascimento, período no qual a retina continua seu

desenvolvimento. A maioria dos casos documentados são de sequelas devido à infecção viral, mas, na teoria, qualquer tipo de lesão da retina durante seu desenvolvimento pode resultar em “displasia” retiniana pós-necrótica. Ao contrário da retina do adulto, que não mantém nenhuma capacidade mitótica dentro dos neurônios de suas várias camadas, a retina em desenvolvimento consegue reagir pelo menos com alguma regeneração neuronal. Tal regeneração é normalmente misturada com a cicatriz glial e não restaura perfeitamente a arquitetura da retina (Fig. 20-124).

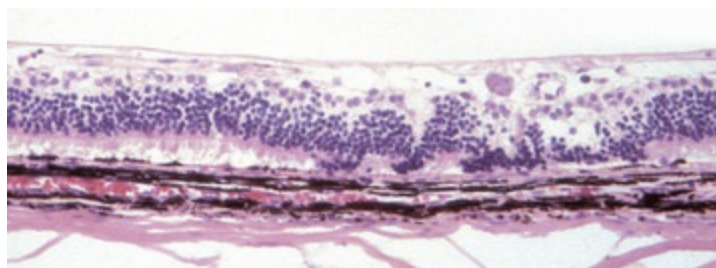



Fig. 20-124 Displasia retiniana pós-necrótica, *in utero*, diarreia viral bovina (BVD), infecção por vírus, retina, bezerro.

Observa-se a perda de núcleos em todas as camadas retinianas como uma sequela da destruição *in utero* dos neurônios retinianos pelo vírus da BVD. Em alguns casos, a perda vem acompanhada de esforços na regeneração da retina, resultando em desorganização que pode ser considerada como displasia da retina. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Os vírus mais frequentemente envolvidos na causa da displasia retiniana em animais domésticos são o vírus da diarreia bovina (BVD) no gado, o vírus da língua azul em ovinos, herpesvírus em cães, parvovírus e coronavírus, ambos em gatos. As lesões histológicas podem ser bastante variáveis, mas geralmente há uma combinação de uma inflamação residual muito sutil juntamente com uma cicatriz pós-necrótica da retina, nervo óptico, e talvez na coroide. Somente se essas infecções virais danificarem a retina enquanto seus neurônios ainda tiverem capacidade proliferativa, serão observados achados adicionais de proliferação neuronal desorganizada com uma mescla das camadas nucleares. A proliferação também ocorre no EPR, que pode ser estimulado a migrar para a retina cicatrizada sobrejacente ou proliferar *in situ* como placas de células semelhantes a fibroblastos. A

patogênese da “displasia” é a mesma para as lesões causadas por esses agentes no cérebro – infecção e subsequente destruição dos neurônios (e possivelmente outros tipos celulares). A displasia não é específica do mecanismo de lesão celular, apenas reflete as tentativas malsucedidas de reparo pós-necrótico em uma retina que ainda é capaz de pelo menos alguma replicação neuronal.

A janela de suscetibilidade para o desenvolvimento da displasia retiniana depende da espécie (simplesmente porque a cronologia do desenvolvimento da retina varia entre as espécies). A infecção de bezerros com o vírus da BVD entre os 79 e 150 dias de gestação resulta em displasia retiniana pós-necrótica, que é a mais frequente e certamente a mais estudada displasia retiniana induzida por vírus. A lesão ocular inicial é a endoftalmite linfocítica necrosante, com necrose retiniana aleatória. Gradualmente, a inflamação diminui, assim há uma limitada evidência de inflamação em fetos abortados tardiamente ou em bezerros mortos na fase neonatal. As estruturas oculares (córnea, úvea, nervo óptico), que já estão bem diferenciadas no momento da endoftalmite, podem permanecer normais ou exibir algum grau de cicatriz pós-necrótica; apenas a retina exibirá esforços fracassados de regeneração. Devido à retina periférica permanecer mitoticamente ativa por diversas semanas após a maturação da retina central, as lesões displásicas podem ser encontradas apenas na retina periférica. Acredita-se que todos os bezerros que apresentam displasia retiniana associada ao BVD apresentarão também hipoplasia cerebelar. O mesmo é provavelmente verdade para gatos com displasia retiniana causada pela infecção perinatal ou *in utero* com vírus da panleucopenia.

O dobramento da retina é de longe o tipo mais comum da chamada displasia retiniana. A grande maioria dessas lesões é observada em cães jovens de raça pura. Os principais exemplos são herdados como um traço autossômico recessivo (infelizmente, tão comum em algumas raças que atualmente são aceitos como “variantes normais”). Os achados oftalmoscópicos e os efeitos sobre a visão variam de raça para raça. A lesão histológica difere da displasia retiniana verdadeira e da displasia retiniana pós-necrótica, pois não há mistura das camadas da retina e não há cicatriz. A patogênese exata dessas pregas retinianas ainda não foi determinada e

pode não ser a mesma entre todas as raças. Entretanto, o que parece ser lógico é que as dobras da retina representam nada mais do que o pregueamento do excesso de retina no interior do bulbo do olho, pois o crescimento da retina foi maior que o da estrutura da esclera/coroide circundante (Fig. 20-125). O que sustenta essa especulação é a observação de que tais pregas retinianas são frequentemente transitórias e desaparecem à medida que o filhote envelhece (implicando que a taxa de crescimento da estrutura da esclera finalmente "alcançou" a da retina). Os casos mais graves ocorrem em cães com um não posicionamento da retina em desenvolvimento. Esses têm extensivas dobras de retina porque a distância do disco óptico para a orla ciliar em uma linha reta é mais curta do que a rota convexa adquirida pela retina normalmente posicionada.

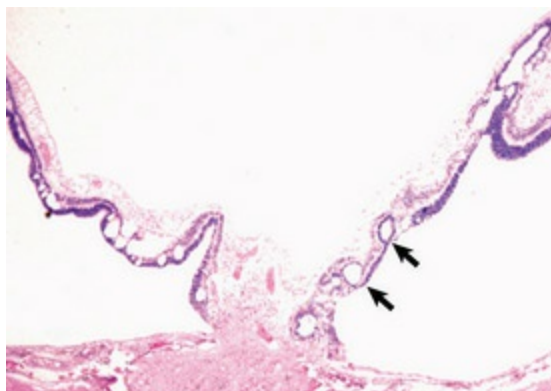



Fig. 20-125 Dobras retinianas hereditárias e deslocamento da retina, olho, câmara posterior, cão. As estruturas semelhantes a ácinos *(setas)* no interior da retina deslocada são cortes transversais das pregas retinianas. Essas pregas provavelmente surgem em decorrência das taxas de crescimento da retina, que temporariamente excedem as da esclera, forçando a retina a dobrar sobre si mesma. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Hipoplasia do Nervo Óptico

A verdadeira frequência da hipoplasia do nervo óptico é desconhecida. Muitos exemplos são vistos em cães de raças toy, com o diagnóstico sendo feito por meio do exame clínico. Como não há um aparente defeito visual, esses olhos quase nunca estão disponíveis para a avaliação histológica e a exata natureza do defeito (hipoplasia verdadeira *versus* atrofia) permanece desconhecida. A genuína hipoplasia do nervo óptico é o resultado esperado da destruição pré-natal ou neonatal das

células ganglionares em qualquer doença intraocular (incluindo glaucoma congênito, infecção viral e septicemia neonatal com endoftalmite embólica). Portanto, a lesão deve ser corretamente classificada como atrofia em vez de hipoplasia, embora a distinção torne-se turva quando se fala sobre as lesões nos períodos pré-natal e perinatal.

Uma patogênese distintamente diferente explica a hipoplasia no nervo óptico em bezerros nascidos de vacas com deficiência de vitamina A ou em bezerros jovens com deficiência alimentar perinatal persistente. A atrofia do nervo resulta da compressão à medida que ele passa por meio do forame anormalmente achatado. A razão para esse achatamento é a regulação inadequada da atividade osteoblástica ao redor da periferia do forame em desenvolvimento. Danos no nervo óptico não são vistos se a deficiência de vitamina A ocorrer após dois anos de idade.

Doenças Adquiridas da Retina (Tabelas 20-6 e 20-7)

Atrofia Retiniana Progressiva Canina

Ver a seção Distúrbios dos Cães.

Tabela 20-6 Doenças Retinianas Adquiridas (Classificadas por Lesão)

Atrofia de Fotorreceptor	Atrofia das Células Ganglionares	Necrose de toda Espessura	Retinite	Outros
ARP	Glaucoma	Glaucoma de pressão alta (apenas em cães)	Localização das infecções sistêmicas	Acúmulo de doenças
Deslocamento da retina	Lesão do nervo óptico		Reação *bystander* a endoftalmite	Anomalias
Retinopatia induzida pela luz		Lesão isquêmica		
Toxicidade por fármaco		Hipertensão vascular		
Deficiência nutricional		Oclusão vascular (tromboembolismo, tumor)		
Isquemia da coroide				

ARP, Atrofia retiniana progressiva.

Tabela 20-7 Doenças Retinianas Adquiridas (Classificadas por Patogênese)

Isquemia	Inflamação	Trauma	Tóxica/Metabólica	Erro de Desenvolvimento
Glaucoma*	Infecção hematogênica	Deslocamento	Displasias/degenerações hereditárias de fotorreceptores	Displasia retiniana
Deslocamento	Infecção por lesão penetrante	Hemorragia/infarto		
Hipertensão		Óptico/neuropatia por morte retrógrada	Deficiência nutricional	
Tromboembolismo/metástase	Lesão *bystander* de endoftalmite		Retinopatia induzida pela luz	
			Doenças de acúmulo lisossomal afetando neurônios	

*O papel da isquemia na atrofia retiniana glaucomatosa é controverso e, provavelmente, varia de acordo com o tipo de glaucoma e espécie.

Displasia dos Fotorreceptores

Ver a seção Distúrbios dos Cães.

Outras Displasias e Degenerações Hereditárias da Retina

As degenerações e displasias hereditárias têm sido relatadas como ocorrências esporádicas em uma variedade de raças de gatos; contudo, apenas na raça Abyssinian a síndrome tem sido adequadamente estudada. Nesta raça, existem duas doenças diferentes: displasia de cone-bastonete de início precoce e degeneração da retina de início tardio, afetando os bastonetes muito antes que os cones. A displasia de início precoce é herdada como um traço autossômico dominante e é quase idêntica à displasia cone-bastonete observada em cães da raça Setter Irlandês. As funções da retina se deterioram rapidamente, sendo que praticamente todos os gatos afetados tornam-se cegos antes do primeiro ano de vida. Em contraste, a degeneração da retina de início tardio é herdada de forma autossômica recessiva e os gatos afetados normalmente não apresentam sinais clínicos até aproximadamente dois anos de idade. Eles podem manter pelo menos alguma visão útil durante a vida. As mudanças estruturais iniciais são perda de neurônios da camada nuclear externa e desintegração do segmento externo de bastonetes.

A cegueira noturna estacionária congênita em cavalos (nictalopia) é uma doença pobremente documentada, que afeta cavalos da raça Appaloosa (e ocasionalmente outras raças). Pelo menos em Appaloosas, ela parece ser hereditária. Os defeitos visuais e as anomalias de comportamentos associadas são observados em potros sob luz fraca, penumbra. Na maioria dos casos, ela não progride suficientemente para causar uma visão defeituosa à luz do dia. A histologia da retina é normal.

Outras Doenças dos Fotorreceptores (Não Hereditárias)

A degeneração retiniana súbita adquirida (SARD) é uma degeneração enigmática de progressão rápida dos fotorreceptores, que é histologicamente idêntica àquelas atrofias progressivas hereditárias da retina. A cegueira ocorre muito rapidamente (em um período de poucos dias a poucas semanas). Os cães afetados são adultos, ou mesmo idosos, e a doença pode afetar qualquer raça ou cruzamento. A lesão ao exame de fundo de olho é bilateralmente simétrica e difusa por toda a retina. Estudos histológicos das lesões iniciais são muito poucos, pois não existe uma justificativa ética para a remoção cirúrgica dos bulbos oculares de cães saudáveis. A doença não foi experimentalmente reproduzida. A causa é desconhecida; contudo, sua ocorrência está algumas vezes associada a poliúria, polidipsia, elevada concentração sérica de colesterol e aumento da atividade da fosfatase alcalina sérica. Alguns, mas nem sempre a maioria, dos cães afetados têm hiperfunção adrenocortical. Como essa disfunção causa retinopatia irreversível, caso ocorra de fato, não é conhecida. Um pequeno estudo demonstrou anticorpos circulantes fixadores do complemento para o antígeno S da retina e proteína ligante de retinol do fotorreceptor (IRBP), levantando a possibilidade de que essa doença seja um fenômeno citotóxico autoimune.

A retinopatia induzida pela luz é uma importante causa de cegueira em animais mantidos sob condições inapropriadas de luminosidade. A intensidade e, em especial, a duração da luminosidade são importantes. As espécies preferencialmente noturnas em condições naturais são mais suscetíveis. O grupo mais suscetível é o de peixes de águas profundas, mantidos em aquários com uma contínua iluminação artificial ou em tanques rasos externos que não oferecem uma proteção contra a luz do sol. Surtos de cegueira em diferentes espécies de animais de laboratório (em especial ratos albinos) alojados sob uma iluminação contínua com lâmpadas fluorescentes foram os primeiros a chamar atenção para esse fenômeno.

A lesão inicial é o rompimento dos discos dos segmentos externos dos bastonetes, seguido pela destruição de todos os fotorreceptores e, posteriormente, seus núcleos.

Sob uma intensidade de luz alta, mas ainda dentro de um parâmetro “normal” de iluminação, pode haver danos aos neurônios da camada nuclear interna e aos astrócitos e células de Müller. As mudanças histológicas são as mesmas da maioria das outras doenças dos fotorreceptores. Dessa maneira, o diagnóstico etiológico específico é feito com base em evidências circunstanciais de luminosidade anormalmente brilhante ou em um equilíbrio inadequado entre os intervalos de muita e pouca luminosidade. O mecanismo pelo qual a luz “comum” danifica a retina ainda não foi completamente elucidado. Até mesmo a visão normal é um evento “destrutivo”, com a ativação luminosa dos fotopigmentos gerando uma grande quantidade de radicais livres e exigindo a substituição fisiológica dos fotopigmentos e das membranas dos discos dos fotorreceptores durante os períodos de sono. A teoria mais popular é a da oxidação excessiva induzida pela luz de grande quantidade dos ácidos graxos poli-insaturados de cadeia longa dos discos dos bastonetes, com a geração de radicais livres, causando lesão na membrana celular. Sem um adequado intervalo de escuridão, há uma reduzida oportunidade para a regeneração.

A deficiência de taurina como uma causa para a degeneração dos fotorreceptores é vista apenas em gatos. Atualmente, é considerada uma doença histórica, pois todas as rações comerciais para felinos são suplementadas com taurina. Os gatos são incapazes de sintetizar a taurina a partir da cisteína em quantidades suficientes para o funcionamento da retina. Gatos comendo dieta inapropriada (mais frequentemente, roubando comida de cães) desenvolvem uma atrofia focal da retina com uma faixa horizontal dorsal ao disco óptico. A doença, pelo menos em alguns casos, progride lentamente para uma atrofia retiniana generalizada e cegueira. Os aspectos clínicos são idênticos aos da doença histórica conhecida como *degeneração central da retina em felinos*. Atualmente, supõe-se que essas duas doenças sejam a mesma, mas isso pode não ser verdade em todos os casos. A lesão histológica é a degeneração dos fotorreceptores, inicialmente envolvendo os segmentos externos de cones, mas eventualmente afetando também os bastonetes. Os bastonetes presentes na retina periférica são os últimos a se degenerarem.

A hipovitaminose A como uma causa de retinopatia é ocasionalmente vista em

grupos de gado e suínos que recebem uma ração deficiente em vitamina A por um intervalo prolongado. Como a maioria das pastagens tem uma quantidade de vitamina A mais que adequada, as deficiências no gado são mais prováveis de serem vistas naqueles criados em sistema de confinamento e alimentados com rações de baixa qualidade (em especial feno ou grãos que tenham sido armazenados por um longo período de tempo). Em animais adultos, os efeitos da hipovitaminose A envolvem inicialmente os segmentos externos de fotorreceptores, progredindo lentamente para atrofia difusa dos fotorreceptores, perda da camada nuclear externa e eventualmente para uma completa atrofia retiniana. Essas lesões foram reproduzidas em todos os animais domésticos por meio da alimentação com dietas especialmente formuladas; contudo, as lesões retinianas que ocorrem naturalmente são observadas quase que exclusivamente no gado. A deficiência de vitamina A resulta em uma deficiência de rodopsina no interior dos fotorreceptores. A lesão ultraestrutural inicial é inchaço, seguido de desintegração e fragmentação dos segmentos externos. Inicialmente, isso pode ser revertido por meio de terapia com vitamina A até que os segmentos internos tenham também sido afetados.

A retinopatia isquêmica pode ocorrer como uma sequela da oclusão vascular no interior da retina ou da vasculatura coroidal por metástases tumorais ou tromboembolismo, como uma sequela do deslocamento da retina, ou como um dos mecanismos da atrofia da retina no glaucoma. A lesão isquêmica na retina também pode ocorrer subsequente a uma vasculite da retina ou coroide associada a uma doença imune ou a algumas doenças infecciosas, tais como meningoencefalite trombótica do gado ou febre maculosa ou erliquiose canina (Fig. 20-126). A doença microvascular associada ao diabetes melito é uma causa extremamente importante de retinopatia isquêmica em seres humanos, mas exemplos em animais domésticos com diabetes espontâneo são raros.

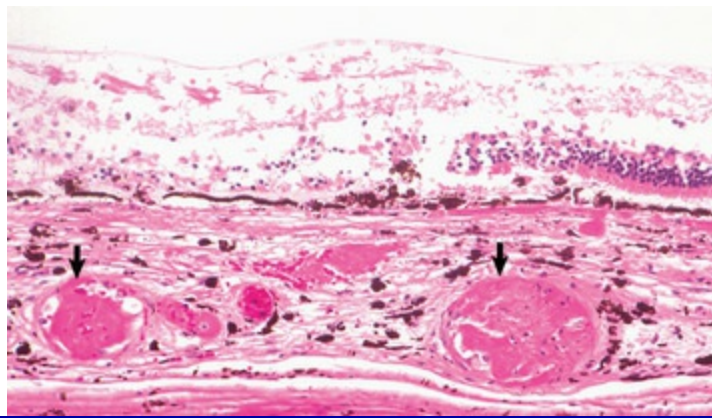



Fig. 20-126 Vasculite coroidal com trombose, coroide e retina, cavalo.

Vasos sanguíneos coroidais dilatados *(setas)* apresentando trombos de fibrina e circundados por edema e hemorragia. Há necrose isquêmica da retina sobrejacente. A retina do cavalo, com sua vascularização intrínseca limitada, teoricamente é mais suscetível a infarto secundário à doença vascular coroide do que a retina de qualquer outro mamífero doméstico. Essas lesões são ocasionalmente observadas com coagulação intravascular disseminada, independentemente da patogênese, bem como com coagulopatias idiopáticas. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A hipertensão vascular é uma causa adicional e relativamente comum para o devastador dano isquêmico da retina em cães e gatos. É normalmente secundária à falência renal crônica. Pelo menos 60% dos cães com falência renal crônica são hipertensos.

A doença clínica é caracterizada por hemorragia no interior da retina ou da retina para o interior do humor vítreo posterior e pelo deslocamento da retina secundário a uma efusão serosa da retina lesionada e vasos sanguíneos da coroide. As lesões histológicas estão primariamente nos vasos da retina e da coroide; contudo, elas podem ser encontradas por toda a úvea. As mudanças características são mais facilmente encontradas nas pequenas artérias musculares da retina e arteríolas mais calibrosas. As lesões nos vasos incluem edema mural, que pode progredir para uma necrose fibrinoide da túnica média, e fibrose perivascular. A hipertrofia muscular pode ocorrer em vasos maiores, particularmente naqueles da coroide. As mudanças que ocorrem como consequências do dano vascular incluem necrose localizada da retina, separação serosa da retina resultando na atrofia dos fotorreceptores e hipertrofia do epitélio pigmentado da retina, e hemorragia intrarretiniana (Fig. 20-127). Pode haver necrose e/ou reparo das células do EPR, e esclerose no interior da

coroide. A gravidade da necrose na retina varia de infartos focais na retina interna para (mais comumente) extensos infartos hemorrágicos de toda a espessura em grandes segmentos da retina. As maiores lesões provavelmente refletem os efeitos da degeneração vascular amplamente disseminada da coroide e retina. Ao menos algumas das lesões da retina não são o resultado direto da necrose vascular, mas são resultados de uma vasoconstrição autorregulatória exacerbada dos esfíncteres pré-capilares na tentativa de proteger o leito capilar da retina de uma hipertensão sistêmica. A vasoconstrição sustentada leva a uma necrose isquêmica da retina, EPR ou coroide, e necrose do endotélio vascular distal aos esfíncteres pré-capilares constritos. O sangue que conseguir atravessar, passando esses esfíncteres constritos, para dentro dos capilares entra em vasos sanguíneos já lesionados por uma queda na pressão de perfusão. Assim, há um inevitável vazamento transmural de soro e até mesmo sangue.

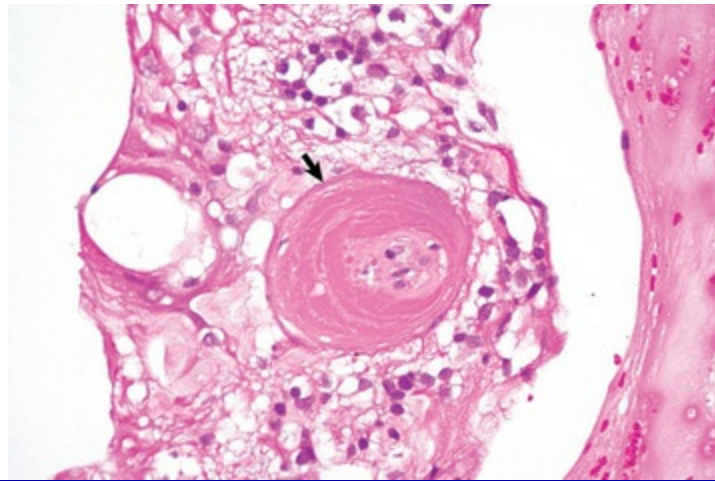



Fig. 20-127 Vasculopatia hipertensiva da retina, retina, cão.

Há necrose fibrinoide da arteríola da retina *(seta)* e necrose isquêmica não seletiva da retina circundante. O animal apresenta a fase terminal da doença retiniana. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Retinite

A retinite como lesão ocular única é rara. Quando acontece, entretanto, é quase sempre no curso de infecções virais neurotrópicas, como a cinomose canina, raiva e pseudorraiva. Doenças adicionais que frequentemente causam lesões proeminentes na retina (embora na prática, nunca apenas lesões na retina) incluem toxoplasmose,

erliquiose canina e febre maculosa, além da meningoencefalite trombótica no gado (Fig. 20-128). As lesões na retina são as mesmas como aquelas em qualquer outro tecido acometido por essas doenças sistêmicas. As lesões na estrutura retiniana também ocorrem no curso de larva *migrans* visceral, causada pela migração de larvas de *Toxocara canis* e *Baylisascaris procyonis*.

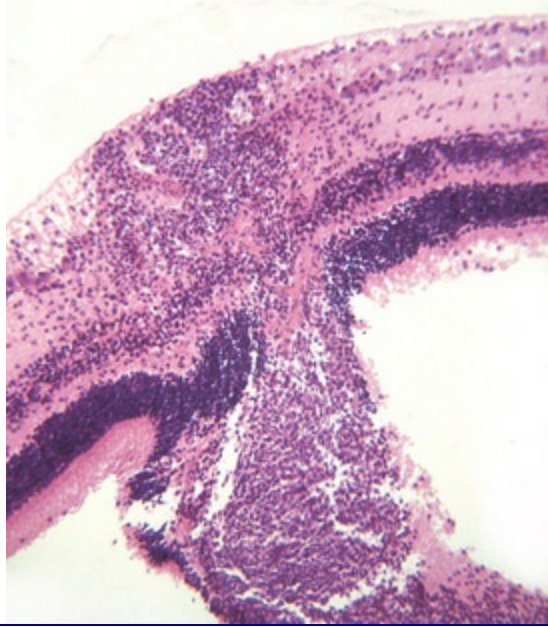



Fig. 20-128 Retinite embólica supurativa, retina, rufião.

Observa-se uma obliteração focal da retina por uma combinação de necrose e inflamação. Os leucócitos se estendem por meio da camada nuclear externa para dentro do espaço sub-retiniano. Essa lesão é comum na meningoencefalite trombótica bovina, mas pode ser ocasionalmente observada em outras bacteremias ou doenças septicêmicas. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Doenças das pálpebras

Anomalias de Desenvolvimento

As anomalias na formação das pálpebras, incluindo a forma da fissura palpebral, são extremamente comuns em cães, pois o "formato dos olhos" tem sido extensivamente manipulado durante a evolução das várias raças. Em determinados casos, a "anomalia" é até mesmo um aspecto requerido para a raça (como, por exemplo, o ectrópio em cães das raças Bloodhound e São Bernardo). A maioria dessas anomalias não são examinadas microscopicamente, pois são macroscopicamente óbvias. Elas são importantes na clínica oftalmológica e, assim, são consideradas com muito mais

detalhes em livros-texto clínicos do que o são aqui.

Agenesia da Pálpebra e Coloboma

Particularmente em gatos, pode haver uma ausência parcial ou completa da pálpebra. O defeito parcial (*i. e.*, coloboma) que envolve apenas a pálpebra superior é, de longe, o mais comum. O defeito semelhante a uma fenda resulta em dessecação localizada da córnea, seguida de metaplasia cutânea.

Separação Prematura da Pálpebra

A fusão normal das pálpebras (conhecida como *anquilobléfaro fisiológico*) em carnívoros é essencial para proteger a córnea imatura contra infecções e dessecação. A separação prematura das pálpebras (tecnicamente uma "malformação", pois ocorre antes da maturação do bulbo do olho) predispõe seriamente o olho à ceratite infecciosa, dessecação e até mesmo ruptura da córnea.

Entrópio e Ectrópio

Entrópio é o rolamento no sentido interno da margem da pálpebra devido ao comprimento geral inadequado. O resultado usual é a irritação da córnea pela pele da pálpebra, cílios e/ou pelos. É uma anomalia muito comum em cães de raça pura, pois estes foram selecionados para reprodução com base, parcialmente, na forma da fissura palpebral, que é um fator determinante da "expressão" facial. A extensão e magnitude do defeito variam grandemente entre os animais individuais, mas tendem a ser relativamente uniformes na raça afetada. Livros-texto clínicos relatam extensivamente as manifestações do entrópio e do ectrópio nas diferentes raças e as inumeráveis técnicas para repará-los. O resultado para a córnea varia de uma metaplasia cutânea a uma completa úlcera, dependendo da gravidade da irritação. O entrópio também pode ser adquirido como o resultado de inflamação e subsequente contração de uma cicatriz na pálpebra.

O ectrópio é criado por meio de uma lassidão indevida de uma pálpebra excessivamente longa, resultando em uma margem palpebral virada para fora. Assim

como no entrópio, sua extensão e gravidade variam bastante entre os animais individualmente e entre as raças. A pálpebra inferior é mais afetada em um grau clinicamente significativo do que a pálpebra superior, presumivelmente porque o efeito da gravidade sobre a pálpebra superior torna o ectrópio menos óbvio. Essa anomalia apresenta menor significância que o entrópio, pois não há irritação direta na córnea. A conjuntiva protrusa pode encarcerar debris e se tornar cronicamente inflamada e, em função de uma falha da pálpebra em fechar adequadamente, pode haver uma ceratite crônica por exposição.

Anomalias dos Cílios: Triquíase, Distiquíase e Cílio Ectópico

As anomalias dos cílios são prevalentes em cães e podem ou não causar sinais clínicos, dependendo de se elas irritam a córnea ou não. Elas são mencionadas aqui somente pelo bem da completividade, pois quase nunca são avaliadas histologicamente. A distiquíase é a presença de uma fileira de cílios ectópica com origem nos ductos das glândulas tarsais. Geralmente, o defeito é bilateral. Pode ser clinicamente silenciosa ou causar irritação corneana. A triquíase é a orientação errada de cílios normais, fazendo com que entrem em contato com a córnea. Os cílios ectópicos são cílios anormalmente posicionados na lâmina própria da conjuntiva. Sua emergência por meio da conjuntiva palpebral pode resultar em uma profunda irritação na córnea.

Doenças Adquiridas

Calázio é uma inflamação granulomatosa estéril em resposta ao vazamento da secreção das glândulas tarsais para dentro da derme circundante. É muito mais comum em cães do que em qualquer outro animal. Embora teoricamente possa ocorrer em resposta a qualquer tipo de agressão às glândulas tarsais, em quase todos os casos a inflamação é observada adjacente ao adenoma das glândulas tarsais. Histologicamente, a inflamação consiste em um acúmulo de grandes macrófagos espumosos e células multinucleadas ao redor das glândulas tarsais anormais. Parte do lipídio pode ocorrer na forma de coleções extracelulares de lipídios livres não corados, especialmente em gatos. Os macrófagos contêm cristais intracelulares

delgados, birrefringentes, que são prontamente visualizados sob luz polarizada.

A blefarite marginal idiopática granulomatosa é vista apenas em cães como uma série de nódulos coalescentes que, eventualmente, criam um espessamento difuso de uma ou ambas as margens palpebrais. A lesão histológica é uma coalescência de granulomas supurativos no tecido subconjuntival da margem palpebral, sem qualquer associação comprovada a nenhuma estrutura anexa em particular, como as glândulas tarsais ou o folículo piloso. A lesão é muito similar àquelas da síndrome do piogranuloma estéril cutâneo e outras paniculites granulomatosas idiopáticas, em que a patogênese é desconhecida. Nenhum agente infeccioso foi alguma vez identificado.

Neoplasias das Pálpebras

O adenoma das glândulas tarsais é o tumor de pálpebra canino mais comum, correspondendo a um total de 80% de todos os tumores das pálpebras dessa espécie. Em outras espécies, a ocorrência de tumores palpebrais é bastante rara. O tumor é a contraparte exata dos adenomas sebáceos observados em outros locais da pele: um crescimento expansível liso povoado por células basais misturadas com células sebáceas maduras. Normalmente, o tumor mantém a arquitetura lobular bem desenvolvida e, em alguns casos, difere-se de uma glândula normal apenas pelo seu grande tamanho (Fig. 20-129). Muitos são constituídos quase que exclusivamente por células basais com poucos focos de diferenciação sebácea. Muitos apresentam substanciais quantidades de melanina. Quanto ao seu comportamento, são benignos e facilmente curados por meio da excisão.

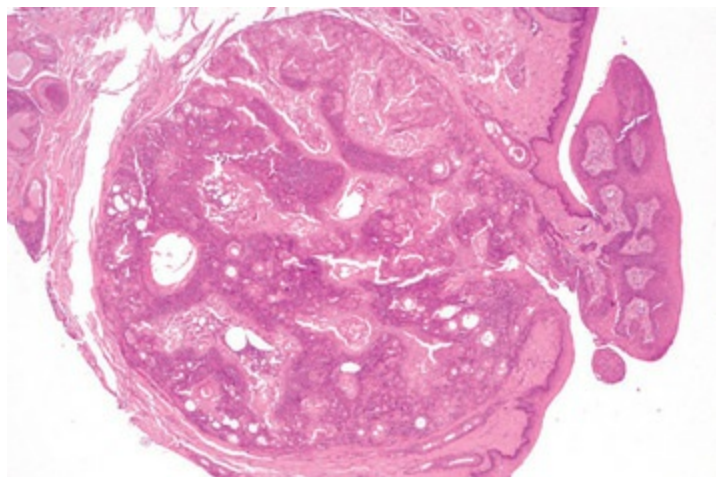



Fig. 20-129 Adenoma das glândulas tarsais, pálpebra, cão.

O tumor é um nódulo expansível bem delimitado, encapsulado, consistindo em uma mescla de células basais e sebáceas. A hiperplasia papilar que acompanha a epiderme sobrejacente é uma alteração reativa secundária comum. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

O melanocitoma é o segundo tumor mais comum observado na pálpebra canina. É idêntico em todos os aspectos aos melanocitomas superficiais da derme observados na pele em outros lugares, além de ser universalmente benigno (Fig. 20-130).

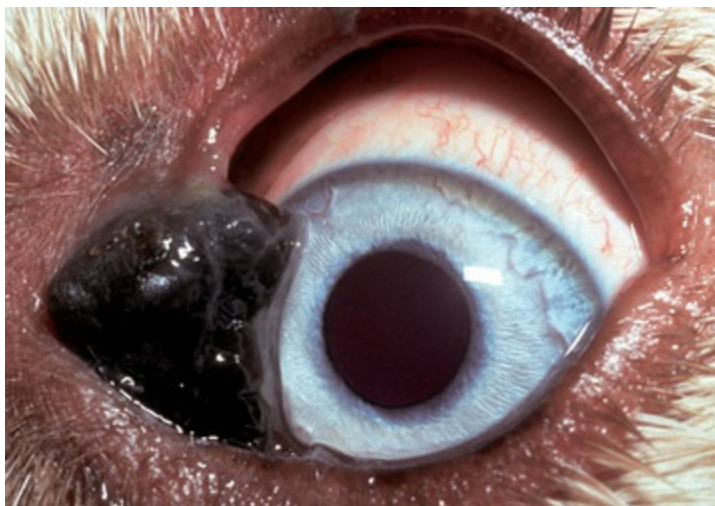



Fig. 20-130 Melanocitoma cutâneo, pele da pálpebra, cão.

Um firme nódulo de tecido escuro substituiu o canto da pele da pálpebra. A determinação da localização exata da massa é clinicamente essencial porque um tumor semelhante que surge, mesmo que a alguns milímetros de distância, na conjuntiva palpebral pode se comportar de forma maligna.

(Cortesia de Dr. R. Peiffer, University of North Caroline.)

Outras neoplasias que afetam a pálpebra com frequência maior do que a usual incluem os tumores da bainha nervosa em cães e gatos, carcinoma de células escamosas e mastocitomas em gatos, e sarcoide em cavalos. Eles têm os aspectos histológicos e comportamentais idênticos aos dos tumores que ocorrem em qualquer outro lugar na pele.

Doenças da conjuntiva

Anomalias do Desenvolvimento

Dermoide da Conjuntiva

Assim como no dermoide corneano, este consiste na presença de folículos pilosos e glândulas anexas ectópicas no interior da conjuntiva. Ordinariamente, a conjuntiva bulbar é afetada. O tecido ectópico varia de apenas poucas glândulas sebáceas esparsas a folículos pilosos maduros com todas as estruturas anexas.

Doenças Conjuntivais Adquiridas

Doenças Infecciosas

A rinotraqueíte infecciosa bovina (herpesvírus bovino tipo 1) é normalmente acompanhada de uma conjuntivite de serosa a purulenta, que pode ser clinicamente confundida com a ceratoconjuntivite infecciosa bovina causada pela *Moraxella bovis*. Entretanto, o envolvimento da córnea na rinotraqueíte é incomum, nunca é a queixa principal e nunca atinge a gravidade observada na ceratoconjuntivite infecciosa bovina. Seguindo a conjuntivite serosa aguda, frequentemente ocorre hiperplasia dos nódulos linfoides residentes da conjuntiva (hiperplasia folicular linfoide). Macroscopicamente, isso é evidente como uma série de nódulos protuberantes brilhantes, de coloração branco-acinzentada, com poucos milímetros de diâmetro, visíveis por meio do epitélio da conjuntiva bulbar e palpebral.

A conjuntivite infecciosa felina é causada por micoplasma, clamídia ou herpesvírus. As lesões microscópicas não são específicas, exceto pela presença de corpos de inclusão característicos de agentes infecciosos específicos. Infelizmente, os corpos de inclusão estão presentes apenas durante os primeiros dias da doença e quase nunca se apresentam no momento das coletas histológicas e citológicas. Assim, o diagnóstico presuntivo é geralmente baseado nas características clínicas da doença conjuntival e, principalmente, na presença de outros sinais clínicos. Como esses agentes estão amplamente distribuídos entre a população felina saudável, devemos ter cuidado ao interpretarmos um resultado positivo sorológico ou da reação em cadeia da polimerase (PCR) indicando um papel causador para aquele organismo na doença naquele paciente.

O herpesvírus felino tipo 1 é responsável por uma combinação de conjuntivite, ceratite e doença do trato respiratório superior quando afeta primeiro gatos jovens;

contudo, pode causar apenas conjuntivite quando há infecção recorrente em gatos mais velhos que se recuperaram da primeira afecção, mais disseminada. O herpesvírus é uma causa mais significativa de ceratite em gatos.

Mycoplasma felis e *Mycoplasma gatae* têm sido relatados por causar conjuntivite erosiva supurativa. Entretanto, uma revisão das evidências disponíveis sugere que é mais provável que esses micoplasmas, que são membros da flora conjuntival felina normal, atuem apenas como oportunistas significativos em uma doença iniciada por herpesvírus ou clamídia.

A *Chlamydia psittaci* normalmente causa conjuntivite unilateral em gatos de qualquer faixa etária, sem a presença de qualquer outra doença associada. A conjuntivite inicialmente é neutrofílica, mas rapidamente torna-se uma mistura subepitelial de neutrófilos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos. No início da doença (entre os dias 7 e 14) corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos típicos podem ser vistos e sua detecção é aumentada por marcação imunofluorescente. Como os sinais clínicos são característicos e a doença é facilmente tratada, a avaliação histológica é raramente requerida. Quando a avaliação histológica é necessária em alguns poucos casos que não respondem à terapia, acaba sendo tarde demais, pois as lesões já se transformaram em conjuntivite linfonodular não específica sem corpos de inclusão visíveis.

Thelazia são finos nematoides com rápida motilidade e 7 mm a 20 mm de comprimento que habitam o saco conjuntival e o ducto lacrimal de uma variedade de mamíferos selvagens e domésticos. Talvez não sejam exatamente “normais” no saco conjuntival; contudo, apenas uma pequena proporção de animais infectados pelo parasita apresenta doença clínica. Eles são transmitidos de animais para animais por meio das moscas faciais, que ingerem as larvas nas secreções lacrimais. Na América do Norte, eles são parasitas de pouca importância em cavalos e causam apenas uma conjuntivite linfonodular leve.

A habronemose é de longe uma doença mais significativa em cavalos. Ela causa granulomas eosinofílicos exsudativos, com até 1 cm de diâmetro, na conjuntiva palpebral e bulbar. A lesão macroscópica é um firme nódulo com debris caseosos

arenosos amarelados no centro. A lesão ocorre em resposta à larva do nematoide depositada por uma mosca hospedeira intermediária, geralmente a *Musca domestica* ou *Stomoxys calcitrans*. Elas são atraídas para esse local pela umidade acumulada no canto medial. As larvas de *Habronema muscae, Habronema microstoma* ou *Draschia (Habronema) megastoma* também são capazes de causar as mesmas lesões histológicas idênticas à habronemose cutânea, uma inflamação crônica granulomatosa e eosinofílica ao redor de larvas vivas ou mortas que são difíceis de serem encontradas nos cortes histológicos (Fig. 20-131).

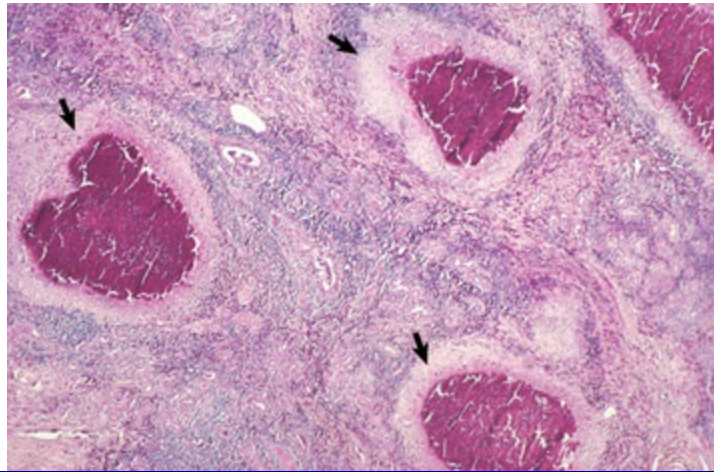



Fig. 20-131 Conjuntivite granulomatosa com eosinófilos (focal), habronemose, conjuntiva, cavalo. Observe os inúmeros granulomas *(setas)* coalescentes ricos em eosinófilos no interior da lâmina própria da conjuntiva. Esses granulomas são uma antiga migração larval, mas as larvas de habronemas raramente são vistas neles quando as lesões são analisadas histologicamente (geralmente para eliminar neoplasias). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Doenças Idiopáticas e Imunológicas

A conjuntivite eosinofílica idiopática é, provavelmente, a contraparte conjuntival da síndrome da ceratite eosinofílica vista em gatos e, ocasionalmente, em cavalos. Raramente, a lesão na conjuntiva está presente sem qualquer envolvimento evidente da córnea. As lesões podem ser uni ou bilaterais. As lesões microscópicas são grandemente influenciadas pela idade e terapia anti-inflamatória prévia. Desse modo, é difícil saber quais são as lesões “reais”. Em amostras de biópsias, as mudanças usuais incluem ulceração, hiperplasia epitelial, metaplasia escamosa e uma notável infiltração linfocítica com um grande número de eosinófilos. A presença dos

eosinófilos é um requisito para o diagnóstico. Eles não estão presentes como parte da doença granulomatosa como na habronemose, nem estão associados à colagenólise, como visto nas reações a picada de insetos.

A protrusão e/ou prolapso da glândula da terceira pálpebra é bem comum em cães e acredita-se ser o resultado da lassidão do tecido conjuntivo ancorando a glândula à cartilagem da terceira pálpebra. Como a massa prolapsada é antiestética e se assemelha a um neoplasma, algumas vezes ela é excisionada e submetida à avaliação histológica, que revela em geral uma glândula completamente normal ou com mudanças leves não específicas em resposta a dessecação ou edema crônico.

A episclerite nodular granulomatosa (ENG) é uma lesão nodular prevalente da lâmina própria da conjuntiva de cães. Ela foi conhecida por diversos nomes através dos anos, refletindo a confusão sobre sua exata condição como uma doença proliferativa imunomediada ou uma neoplasia histiocítica. Alguns dos sinônimos são fasciíte nodular ocular, histiocitoma fibroso ou granuloma do Collie. Não se sabe se esta é uma doença ou diversas doenças diferentes com a mesma aparência histológica. A doença é definida por suas alterações histopatológicas: um discreto acúmulo nodular de macrófagos, fibroblastos, linfócitos e plasmócitos em qualquer local da lâmina própria da conjuntiva. Essas células estão uniformemente mescladas, sem a formação de discretos granulomas. Não há colagenólise e geralmente não há um significativo número de granulócitos. O limbo lateral é o local mais frequente, mas a terceira pálpebra também é frequentemente afetada. Em muitos casos, a lesão é unilateral e única; contudo, o envolvimento bilateral não é incomum.

A esclerite necrosante é outra doença canina idiopática "imunomediada" que pode ser confundida com a ENG. Ela geralmente começa como um espessamento nodular da conjuntiva bulbar ou da esclera subjacente posterior ao limbo. Todavia, microscopicamente é uma lesão mais destrutiva com colagenólise e (pelo menos no início da doença) numerosos eosinófilos além dos macrófagos, fibroblastos e linfócitos, que também são vistos na ENG. É uma lesão de progressão rápida e destrutiva, capaz de uma rápida disseminação envolvendo grandes áreas da esclera. Na fase final da doença, pode disseminar-se para dentro do bulbo do olho, formando

granulomas destrutivos coalescentes por toda a úvea.

Neoplasias da Conjuntiva

O carcinoma de células escamosas é uma neoplasia extremamente prevalente e economicamente significativa que afeta o epitélio não pigmentado e exposto à luz solar da pálpebra, conjuntiva bulbar, geralmente no limbo lateral e terceira pálpebra do gado criado, extensivamente, em ambientes ensolarados. A frequência é mais alta em áreas onde os rebanhos de animais de criação são mais suscetíveis à exposição de radiação ultravioleta: áreas de altitude elevada e muita luz do sol. Os animais com pouca pigmentação das pálpebras e conjuntiva são particularmente suscetíveis, pois isso aumenta o risco de lesão celular crônica por radiação solar. Vírus, tais como o papilomavírus bovino e o herpesvírus bovino tipo 5, foram detectados em carcinomas oculares de células escamosas de bovinos, mas seu papel causal não foi provado. Um tumor idêntico ocorre em cavalos vivendo nas mesmas condições ambientais.

Como ocorre no carcinoma de células escamosas induzido pela luz solar em qualquer outra localização cutânea, o tumor ocular passa por uma série de mudanças pré-cancerosas em resposta à lesão actínica. A sequência das lesões é placa escamosa (acantose), ceratose (foco localizado de hiperceratose), papiloma escamoso, displasia, carcinoma escamoso *in situ* e, eventualmente, carcinoma de célula escamosa invasivo (Fig. 20-132). A ceratose pode, algumas vezes, desenvolver- se em cornos cutâneos. Esses são geralmente cônicos, podem alcançar alguns poucos centímetros de comprimento e consistem em ceratina laminada compactada (Fig. 20-133). Ocasionalmente, podem ser encontrados na superfície de um papiloma. Como a ceratose actínica, eles são considerados pré-malignos. A transição gradual de acantose a um eventual carcinoma *in situ* é caracterizada por aumento no pleomorfismo nuclear, hipercromasia, e perda da polaridade das células e uma mistura relacionada com a maturação das células presentes no estrato espinhoso. A única prova absolutamente inequívoca da transformação maligna é a invasão da lâmina própria subjacente através da membrana basal por cordões de células malignas (Fig. 20-132, *C)*. A massa de células invasoras é normalmente circundada

por uma intensa reação inflamatória linfoplasmocítica, que é interpretada como uma resposta imune ao tumor em desenvolvimento. Nem todas as lesões precursoras se desenvolvem em carcinomas. A eficácia da resposta imune em destruir as lesões precursoras e carcinomas iniciais é desconhecida.

A

B

C

Fig. 20-132 Carcinoma de células escamosas, olho e pálpebras, vaca da raça Hereford.
A, Limbo medial. O carcinoma se espalhou pela córnea como um crescimento exofítico de seu local original no limbo medial. Observe o edema da córnea *(área acinzentada)* adjacente à margem do carcinoma. A pigmentação das pálpebras, conforme mostrado aqui, não impede que a conjuntiva ou o

limbo desenvolvam carcinoma de células escamosas actínicos (exposição à luz do sol). **B,** Terceira pálpebra e pálpebra inferior. Observe o carcinoma de células escamosas exofítico inicial na terceira pálpebra, nódulos de acantose na metade lateral da conjuntiva inferior e na pele do canto medial, bem como ceratose na pálpebra inferior. **C,** Carcinoma de células escamosas infiltrativo inicial, pálpebra inferior. Um pequeno grupo *(seta)* de células epiteliais se infiltrou pela membrana basal do epitélio escamoso da mucosa. Observe que essas células são atípicas. As células basais perderam a polaridade e, agora, localizam-se em posição horizontal à borda da massa infiltrante em vez de na posição vertical, como ficam as células basais normais (perpendiculares à membrana basal). Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Fig. 20-133 Corno cutâneo, pálpebra inferior, junção mucocutânea.

O corno cutâneo na pálpebra inferior é uma forma exacerbada de ceratose. A pele não pigmentada da pálpebra inferior e canto medial está eritematosa, e a superfície do aspecto medial da pálpebra inferior é ligeiramente acidentada pelos focos brancos de acantose.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Em gatos, o carcinoma de células escamosas geralmente afeta mais a pele da pálpebra propriamente do que a conjuntiva. Em cães, inexplicavelmente, o carcinoma de células escamosas é raro tanto nas pálpebras quanto na conjuntiva.

Os papilomas escamosos benignos sem inclinação para uma progressão maligna são tumores frequentes da conjuntiva bulbar de cães. Eles são formados por múltiplas frondes delgadas que consistem em lâmina própria conjuntival coberta por um epitélio hiperplásico; contudo, de outra maneira, um epitélio escamoso estratificado não ceratinizado ordenado e maduro. Frequentemente há uma substancial quantidade de melanina no interior das células basais e lâmina própria, de modo que esses tumores podem ser confundidos durante a avaliação clínica com melanomas conjuntivais. Não há evidências de que esses papilomas sejam causados por uma

infecção viral.

Os melanomas conjuntivais primários surgem no interior do epitélio da conjuntiva bulbar de cães e gatos. Ao contrário dos tumores melanocíticos benignos da pele com pelos das pálpebras ou aqueles com origem mais profunda no interior do estroma do limbo (ver discussão posterior), esses tumores são agressivamente invasivos e com grande risco de metástase. Sua aparência histológica e citológica assemelha-se à do melanoma oral, além da frequência de serem amelânicos. Microscopicamente, eles formam sólidos pacotes semelhantes a glândulas de 20 a 30 células sustentadas por um delicado estroma fibroso. Grupos intraepiteliais (atividade juncional) estão geralmente presentes. De maneira geral, as células são epitelioides pleomórficas, com frequente gigantismo nuclear e hipercromasia. São acentuadamente invasivas, um aspecto geralmente visível nos cortes histológicos. A recorrência pós-operatória é extremamente frequente. O pigmento, quando presente, é mais encontrado nas células tumorais no interior ou próximas ao epitélio.

Os melanocitomas do limbo são tumores relativamente comuns em cães. Eles são infrequentes, mas não raros, em gatos. Surgem a partir das células pigmentadas presentes no limbo, que é a junção do estroma corneano com a esclera. Eles formam um discreto nódulo muito pigmentado, de expansão lenta, composto de grandes células ingurgitadas pigmentadas idênticas àquelas observadas no melanocitoma uveal anterior. Não apresentam potencial metastático e a excisão cirúrgica é considerada curativa. Eles podem se projetar para fora, distendendo a conjuntiva sobrejacente; contudo, a avaliação histológica revela que eles não infiltram no epitélio e, portanto, são facilmente distinguíveis do mais perigoso melanoma maligno conjuntival primário.

O hemangioma e o hemangiossarcoma são neoplasias vasculares endoteliais que surgem no interior da lâmina própria conjuntival da borda lateral da terceira pálpebra, e na conjuntiva bulbar lateral de cães, gatos e (ocasionalmente) cavalos. Aproximadamente 30% dos casos caninos são bilaterais. Os locais de predileção e o maior risco da doença em cães criados ao ar livre em climas ensolarados e de elevada altitude sugerem que essa doença seja provavelmente estimulada pela lesão actínica

crônica causada por radiação (como é verdade para pelo menos alguns exemplos de hemangioma e hemangiossarcoma cutâneos em cães). Os tumores que são bem circunscritos e consistem em um delicado epitélio são classificados como hemangiomas, e aqueles formados por um endotélio hipercromático com pelo menos moderada anisocariose e invasão periférica são classificados como hemangiossarcomas. Contudo, existe uma sequência contínua na aparência histológica do hemangioma até o hemangiossarcoma. Muitos são intermediários, ou até mesmo apresentam uma sequência contínua de lesões que variam de benigna a maligna dentro de um mesmo tumor. A distinção entre os malignos e os benignos é realizada com base primariamente no grau de invasão periférica. Ao menos em cães (a espécie mais frequentemente afetada), essa distinção não apresenta significância no comportamento, já que quase todos são benignos e cirurgicamente curáveis.

Em cavalos, alguns (mas não todos) dos tumores vasculares que envolvem a terceira pálpebra são hemangiossarcomas sólidos primitivos. Alguns desses tumores são muito invasivos e têm elevado risco de metástase para o linfonodo regional.

O adenocarcinoma da glândula da terceira pálpebra é um tumor de cães muito velhos (raramente gatos), que geralmente é observado como um adenocarcinoma tubular bem diferenciado e de expansão lenta na margem dorsal da terceira pálpebra. Ele substitui a glândula normal da terceira pálpebra, mas invade o tecido adjacente apenas lentamente. O risco de metástase é muito baixo.

O linfoma (linfossarcoma) ocasionalmente surge no interior da lâmina própria da terceira pálpebra em animais (mais frequente em gatos) que não apresentam nenhuma evidência de linfossarcoma disseminado. A aparência histológica das células é semelhante à do linfoma visto em qualquer outro lugar; contudo, é preciso coragem para dar esse diagnóstico quando o tumor surge apenas em uma única e improvável localização, como a terceira pálpebra.

Doenças da órbita

A celulite orbitária não é uma doença específica, mas uma inflamação do tecido mole em resposta a um agente infeccioso introduzido via ferida penetrante, um corpo

estranho migrante ou um foco inflamatório de algum tecido adjacente (geralmente um abscesso na raiz do dente). Apenas raramente, a pan-oftalmite se estende para a órbita causando celulite orbitária, pois a esclera parece ser uma barreira eficiente contra a migração de leucócitos e agentes infecciosos.

A dacrioadenite intersticial linfocítica é uma inflamação progressiva idiopática da glândula lacrimal e/ou da glândula da terceira pálpebra de cães. Está presente como uma lesão histológica na maioria dos casos de ceratoconjuntivite seca espontânea. A lesão inicial consiste em infiltração linfocítica intersticial com necrose epitelial, seguida de uma atrofia glandular e extensa fibrose intersticial com ninhos de linfócitos residuais. Como nenhum agente infeccioso pode ser encontrado, pois a doença pode ser tratada com sucesso por meio de terapia imunossupressiva (particularmente a ciclosporina), assume-se que seja uma enfermidade autoimune dependente de linfócito T.

A miosite orbitária extraocular afeta todos os músculos extraoculares, com exceção do retrator do bulbo. É uma doença rara em cães. Histologicamente há uma miosite linfocítica que resulta em mionecrose, seguida de tentativas de regeneração e eventualmente atrofia muscular e fibrose. A doença aguda causa inchaço suficiente para resultar em dor e exoftalmia. Na doença crônica, há uma notável endoftalmia (retração do bulbo do olho para o interior da órbita). Suspeita-se que um ataque imunomediado especificamente direcionado contra os músculos extraoculares seja a causa dessa desordem. Como os músculos extraoculares estão em um lugar dificultoso para se obter uma biópsia, o diagnóstico geralmente é baseado nos achados clínicos típicos. A terapia com corticosteroide é eficaz, mas os episódios podem recorrer.

Surpreendentemente, as neoplasias orbitárias são frequentes em cães. Elas são raras em outras espécies domésticas, com a exceção do gado, no qual ocorre linfoma maligno. A maioria dos tumores orbitários não é descoberta até que eles sejam grandes o suficiente para causar exoftalmia ou cegueira. Nessa fase, a maioria dos casos não tem mais chance de cura cirúrgica. Muitos tumores diferentes foram relatados na órbita, mas apenas os únicos relativamente frequentes são o meningioma do nervo óptico e o osteocondroma multilobular em cães, o carcinoma

nasal e o carcinoma de células escamosas da gengiva em cães e gatos, e o linfoma maligno no gado. Esses tumores são histologicamente idênticos àqueles em outros locais.

Distúrbios dos cavalos

Ceratomicose equina

A ceratomicose equina (ceratite micótica) é provavelmente sempre uma manifestação da contaminação oportunista de lesões da córnea por fungos que são comuns no ambiente onde os cavalos são criados. O *Aspergillus* spp. é, de longe, o agente isolado mais comum. Ocorre uma infecção semelhante, porém com menor incidência, em cães, gatos e outras espécies. A alteração dos mecanismos de defesa da córnea ou do ambiente microbiano normal, devido ao uso prolongado de antibióticos ou corticosteroides no manejo de feridas na córnea, é um forte fator predisponente em todas as espécies. Em todas as espécies existem duas síndromes diferentes: (1) a infecção oportunista do estroma superficial morto por um grande número de hifas fúngicas na quase completa ausência de reação inflamatória ou (2) infecção profunda do estroma, a qual evoca uma intensa ceratomalacia supurativa que, se não tratada, geralmente progride para perfuração da córnea e prolapso da íris. A ceratite profunda do estroma, em casos nos quais o estroma e o epitélio foram curados sobre a parte de cima de uma infecção profunda do estroma, é referida como um *abscesso estromal*. Os fungos apresentam um forte tropismo pela lâmina limitante posterior (membrana de Descemet) (assim como pela membrana basal de outros tecidos), e podem estar ausentes no estroma da metade corneana superficial (anterior) (Fig. 20-134). Isso explica por que a confirmação da infecção por meio de raspados da córnea geralmente não apresenta sucesso. Também explica por que a aplicação tópica de antifúngicos como única medicação é raramente bem-sucedida. Em muitos casos, o manejo correto da doença requer o desbridamento cirúrgico da córnea para remover grande parte do tecido infectado e dos leucócitos agressores. Uma peculiaridade dessa doença é que a infecção praticamente nunca se dissemina para o interior do

próprio bulbo do olho, mesmo que os fungos possam ser observados balançando no interior da câmara anterior. Deve haver algo exclusivo ao ambiente corneano que seja essencial para a sobrevivência ou a virulência do fungo.

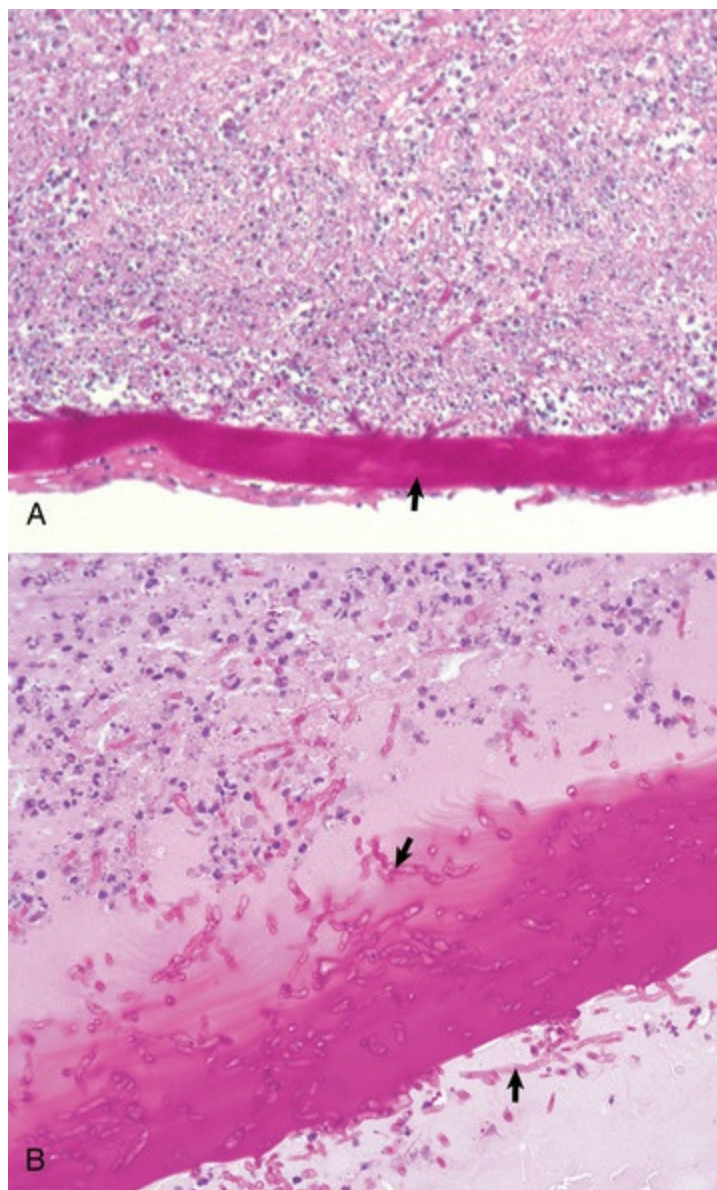



Fig. 20-134 Ceratomalacia supurativa (estroma profundo), córnea posterior, ceratomicose, cavalo. **A,** A parte profunda do estroma da córnea contém inúmeros neutrófilos, resultando em destruição estromal (ceratomalacia). A lâmina limitante posterior (membrana de Descemet) *(seta)* está espessada e irregular e apresenta hifas fúngicas. Esta é a forma histológica mais comum da doença. Coloração H&E. **B,** Aumento maior para demonstrar as hifas fúngicas *(setas)* no interior e adjacente à lâmina limitante posterior (membrana de Descemet). Observe a perda da aparência normal do estroma e a infiltração por neutrófilos e fluido de edema. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Ceratite eosinofílica

A ceratite eosinofílica ocorre predominantemente em gatos e, ocasionalmente, em cavalos (ver a seção Distúrbios dos Gatos).

Uveíte recorrente equina

A uveíte recorrente equina (URE), também referida como oftalmia periódica e cegueira da lua, é uma causa frequente de cegueira em cavalos. É caracterizada por episódios imprevisíveis de uveíte severa, com tendência a se tornar progressivamente mais frequente e severa, com o passar do tempo. É provável que diversas doenças estejam incluídas no leque diagnóstico, mas pelo menos uma das causas é uma reação imunológica contra antígenos intraoculares de leptospira. Acredita-se ser uma reação tardia a uma infecção sistêmica por *Leptospira interrogans* (mais comumente sorovar Pomona). A evidência que sustenta o papel da leptospirose na patogênese da uveíte recorrente dos equinos é importante, mesmo que não seja completamente conclusiva:

1. Cavalos com alto título sérico para *Leptospira interrogans* são 13 vezes mais propensos a desenvolver uveíte do que cavalos sem esse título elevado.
2. Anticorpos antileptospira aumentam durante os episódios de uveíte e diminuem durante as fases quiescentes.
3. A doença pode ser reproduzida por meio da infecção por *Leptospira interrogans* sorovar Pomona em cavalos não sensibilizados. Nem todos os cavalos infectados desenvolvem a uveíte, e o início dos sinais oculares normalmente é atrasado cerca de um ano ou mais após a infecção. No estudo original, 22 dos 36 olhos de pôneis da raça Shetland inoculados por via subcutânea com pequenos números de *Leptospira interrogans* sorovar Pomona eventualmente desenvolveram a uveíte recorrente clássica. Todos os pôneis desenvolveram leptospiremia logo após a inoculação, mas nenhum desenvolveu doença ocular até pelo menos 50 semanas após a inoculação.
4. Há uma reação cruzada entre os antígenos de leptospira e vários agentes intraoculares, principalmente aqueles do endotélio corneano e do cristalino. Isso cria a possibilidade de que a inflamação imunomediada em andamento não seja necessariamente em resposta aos antígenos persistentes de leptospira. A leptospirose pode ser a causa inicial da uveíte, mas pode não ser a responsável pela sua perpetuação.

O agente alternativo mais comum implicado em uma síndrome clinicamente

indistinguível da uveíte recorrente associada à leptospira é o *Onchocerca cervicalis*. Microfilárias intraoculares mortas ou em processo de morte foram propostas como fontes dos antígenos responsáveis pela doença.

As lesões microscópicas dependem do estágio da doença e representam uma sequência contínua de uveíte anterior à endoftalmite com cicatriz retiniana, ou mesmo *phthisis bulbi*. A lesão mais precoce é uma inflamação uveal anterior transitoriamente neutrofílica, mas rapidamente se torna predominantemente linfocítica. Mesmo durante os intervalos nos quais a patologia clínica está em um estado quiescente, as lesões histológicas da uveíte anterior com acúmulo perivascular linfocítico persistem (Fig. 20-135). A vascularização periférica da córnea se torna progressivamente proeminente, eventualmente estendendo-se por todo o diâmetro do estroma da córnea. Normalmente, a inflamação coroidal é mais óbvia próximo ao disco óptico e pode causar o deslocamento de retina exsudativo. Mesmo que a retina volte à sua posição normal, haverá lesões residuais de perda de fotorreceptores ou até cicatrizes em todas as camadas da retina, como resultado de uma lesão isquêmica durante o período do deslocamento. Essa cicatriz na retina peripapilar, algumas vezes, é a única lesão observada em cavalos com histórico clínico sugerindo URE crônica e episódica.

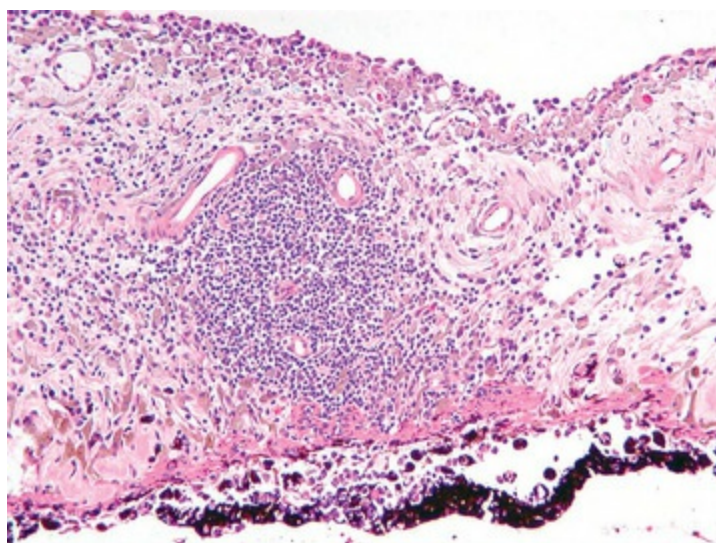



Fig. 20-135 Uveíte recorrente equina, íris, cavalo.

Agregados linfocítico-plasmocitários perivasculares *(centro da imagem)* no estroma da íris, típicos de uveíte recorrente equina, mas a mesma lesão também é vista com frequência em casos de uveíte idiopática em várias espécies. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Uma lesão característica da URE crônica é uma membrana hialina eosinofílica que parece cobrir o epitélio ciliar. Na verdade, esse material repousa no citoplasma apical do epitélio ciliar não pigmentado e se assemelha ao amiloide. Sua patogênese é desconhecida, mas serve como um útil marcador para a doença.

Distúrbios dos ruminantes (bovinos, ovinos e caprinos)

Ceratoconjuntivite infecciosa bovina

A ceratoconjuntivite infecciosa bovina (conhecida como *olho cor- de-rosa)* é uma doença contagiosa cosmopolita, de considerável importância econômica, reconhecida há mais de 100 anos. É causada por uma cepa específica gram-negativa do bacilo *Moraxella bovis,* que faz parte da flora conjuntival e nasal normal do gado. As cepas virulentas apresentam *pili* capsulares, o que facilita a colonização da córnea, e a maioria das cepas também é hemolítica. Em contraste, a maioria das cepas recuperadas da conjuntiva de animais saudáveis é não hemolítica e não apresenta *pili.* Ainda não está claro o que é responsável pela emergência das cepas virulentas. A *Moraxella bovis* é transmitida de animal para animal por meio de vetores mecânicos, tais como moscas, por contato direto e por fômites. Em surtos naturais, a mosca da face *(Musca autumnalis)* parece ser o vetor mais importante. A presença concomitante de outros agentes infecciosos, como o *Mycoplasma* ou o vírus da rinotraqueíte infecciosa, aumenta a gravidade da doença.

As lesões iniciais são úlceras superficiais na córnea, que podem ser resultantes diretamente de uma citotoxina epitelial produzida pela aderente *Moraxella.* Os organismos então ganham acesso ao estroma, resultando na atração de neutrófilos provenientes do limbo e dos vasos sanguíneos da conjuntiva via filme lacrimal. Inevitavelmente, ocorre lesão *bystander* a partir da degranulação dos neutrófilos, mas a *Moraxella* também produz uma potente citotoxina que acelera a destruição neutrofílica. As lesões inicialmente são unilaterais, mas eventualmente podem se tornar bilaterais. A progressão de uma lesão é rápida, entre as 48 e 72 horas iniciais

após a infecção, e normalmente resulta em úlcera corneana superficial e dolorosa e focos de ceratite supurativa no estroma superficial, que são curados gradualmente, poucas semanas depois. Normalmente, há uma grave hiperemia na conjuntiva, seguida de crescimento vascular circunferencial superficial da conjuntiva bulbar na direção das úlceras centrais (Fig. 20-136). A reparação envolve os eventos usuais de crescimento fibrovascular do limbo, resultando em uma cicatriz corneana central permanente que, em geral, não é funcionalmente significativa. Nos casos mais graves, a úlcera pode progredir para descemetocele, prolapso da íris e destruição do bulbo do olho.

Fig. 20-136 Ceratoconjuntivite infecciosa bovina ("olho cor-de-rosa"), vaca. A metade axial da córnea ulcerada está cheia de neutrófilos (ceratomalacia supurativa) e circundada por uma borda de tecido de granulação carnoso avermelhado. As lesões iniciais são úlceras corneanas superficiais e focos de ceratite estromal superficial supurativa com hiperemia da conjuntiva, seguidos de invaginação vascular superficial circunferencial da conjuntiva bulbar em direção às úlceras centrais.

(Cortesia de Dr. M. D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Entidades clínicas e histológicas semelhantes existem em ovelhas, cabras e porcos, associadas à colonização da córnea por *Chlamydia* spp. e *Mycoplasma* spp.

Uveíte associada à febre catarral maligna bovina

A maioria do gado com febre catarral maligna tem lesões oculares proeminentes na forma de vascularização periférica do estroma médio corneano e óbvia uveíte

anterior. Essas lesões ajudam clinicamente na distinção dessa enfermidade com a doença mucosa e a diarreia viral bovina (BVD) aguda severa. As lesões histológicas do olho assemelham-se às de outros locais do corpo: necrose arterial com acúmulos perivascular e intramural de linfoblastos, dentre os quais são poucos com figuras de mitose. A vasculite é mais frequentemente identificada dentro da íris, mas pode ser encontrada em qualquer lugar do trato uveal ou da retina. A uveíte concomitante é predominantemente linfocítica desde o seu início. De grande significância diagnóstica na perspectiva clínica, o anel de vascularização periférico do estroma corneano se estende para a córnea a partir do limbo. O crescimento vascular é acompanhado de um notável edema na córnea. Embora seja uma lesão rotineiramente vista em qualquer uveíte crônica grave, não é observada na ceratoconjuntivite associada a diversas outras doenças infecciosas de bovinos. Pode haver uma endotelialite linfocítica corneana concomitante contribuindo para o edema da córnea.

A patogênese da doença permanece controversa. A aparência da vasculite sugere que possa ser a do tipo imunomediada, mas a deposição intramural de imunoglobulinas ou complemento não é um aspecto significativo da lesão vascular. Uma patogênese imunológica do tipo IV dependente de linfócito T tem sido sugerida.

Carcinoma de células escamosas

Ver a discussão sobre neoplasias da conjuntiva na seção Distúrbios dos Animais Domésticos.

Distúrbios dos cães

Ceratite superficial crônica (*pannus*, síndrome de Uberreiter)

Pannus é uma ceratite do estroma superficial, clinica e histologicamente distinta, observada primariamente, mas não exclusivamente, em cães da raça Pastor Alemão. Em geral, a doença tem início no limbo lateral como um espessamento avermelhado da conjuntiva. A lesão se espalha em direção à córnea axial como um infiltrado de estroma vascularizado, superficial e carnoso, acometendo os dois olhos (Fig. 20-137).

As lesões mais antigas tornam-se intensamente pigmentadas, e, eventualmente, todo o estroma superficial pode estar vascularizado, com cicatriz e pigmentado. A frequência e a gravidade da doença crescem proporcionalmente com o aumento da altitude, sugerindo que a exposição à luz solar seja importante tanto para a iniciação quanto para a progressão da doença.

Fig. 20-137 *Pannus,* córnea, cão da raça Pastor alemão.
Observe o crescimento estromal superficial carnoso cinza-rosado *(seta)* do limbo lateral *(à direita)* no estroma anterior da córnea. Esta aparência é clássica de *pannus*.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

As alterações histológicas são praticamente idênticas às observadas no lúpus discoide cutâneo, outra doença com predileção por Pastores Alemães e raças relacionadas. O lúpus discoide também é exacerbado pela exposição à luz solar. A lesão inicial é caracterizada pela infiltração de plasmócitos e poucos linfócitos na metade basilar do epitélio e no estroma superficial da córnea adjacente próximo ao limbo. Há uma vacuolização e uma perda irregular das células basais, seguidas da dispersão do pigmento das células epiteliais lesionadas. Isso é fagocitado pelos macrófagos, que se acumulam no interior do estroma superficial. À medida que a doença progride, a infiltração celular é acompanhada por vascularização e fibrose da córnea.

A enfermidade é eficientemente tratada (mas nunca curada) por meio da terapia

imunossupressiva idêntica à utilizada no tratamento do lúpus discoide cutâneo. A incapacidade da identificação de um agente infeccioso e a resposta à terapia imunossupressiva sugerem que essa doença apresenta uma patogênese imunológica; contudo, o exato mecanismo permanece elusivo.

Anomalia do olho do collie

Ver a discussão sobre hipoplasia coroidal na seção Distúrbios dos Animais Domésticos.

Síndrome uveodermatológica em cães (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada)

Apesar do nome exótico, essa doença é relativamente frequente nas raças mais suscetíveis (Akita, Husky Siberiano, Samoieda). A síndrome clínica de despigmentação dérmica facial e grave uveíte bilateral é distintiva, embora muitos cães com uveíte não tenham lesões na pele. A síndrome canina emparelha-se próximo à doença em humanos, com exceção da encefalite, que mesmo sendo a parte menos frequente da síndrome humana, não foi confirmada em cães. A lesão histológica é uma endoftalmite granulomatosa destrutiva, com abundante dispersão de melanina, uma consequência da destruição mediada por linfócitos T das células produtoras de melanina do EPR e da úvea. A progressão da doença é lenta, e, em geral, sempre bilateral, mesmo que não afete os dois olhos inicialmente.

Atrofia retiniana progressiva canina

A atrofia retiniana progressiva é a designação tradicional para um grande grupo de retinopatias degenerativas bilaterais hereditárias de cães. Essas doenças tornaram-se amplamente disseminadas devido às restrições deliberativas da diversidade genética imposta pela prática atual de cruzamento linear em cães de raças puras. Inúmeras raças são afetadas e a lista cresce diariamente. Todas apresentam uma aparência clínica e microscópica semelhante, mas é aí onde a uniformidade termina. Na realidade, esse grupo de doenças inclui uma genética e bioquimicamente diversa coleção de displasias e degenerações dos fotorreceptores, que pareciam similares apenas quando nossos métodos de detecção eram limitados à avaliação

oftalmoscópica e ao exame histopatológico. Sua inclusão aqui como uma enfermidade adquirida da retina e não como uma doença do desenvolvimento leva em consideração sua apresentação clínica e e o fato de que pelo menos algumas doenças desse grupo são, claramente, degenerações verdadeiras.

Os aspectos estereotípicos vistos por microscopia de luz são a perda do segmento externo de fotorreceptores, seguida pela ausência progressiva dos segmentos internos, e, eventualmente, perda de neurônios da camada nuclear externa. O resultado é o colapso e o adelgaçamento da retina. Outras porções da retina permanecem normais e não há inflamação.

Atualmente, essas disfunções não inflamatórias bilaterais dos fotorreceptores são divididas em displasia do desenvolvimento dos fotorreceptores e doenças de início tardio puramente degenerativas. A classificação dessas várias síndromes está sob contínua revisão, pois alguns casos que antes se acreditava ser uma doença degenerativa afetando fotorreceptores previamente normais, foram descobertos como sendo um erro bioquímico congênito com uma manifestação fenotípica tardia. A lista de raças em que a displasia e a degeneração dos fotorreceptores foram descritas cresce diariamente; dessa maneira, essa breve discussão não pretende ser inclusiva.

Displasia dos fotorreceptores

A maioria das displasias dos fotorreceptores causa sinais clínicos de cegueira progressiva bilateral em cães jovens. O defeito fundamental varia de acordo com a raça; o defeito pode ter como alvo especificamente os bastonetes ou os cones, ou afetar ambos. Os maiores exemplos têm um padrão de hereditariedade autossômica recessiva simples. O exemplo estudado mais a fundo é a displasia combinada cone-bastonete que acomete cães da raça Setter Irlandês. Está além do escopo deste texto discutir todas as várias displasias dos fotorreceptores; então, esse é um exemplo que servirá para ilustrar o modelo geral.

A displasia cone-bastonete do Setter Irlandês é herdada como um traço autossômico recessivo simples. Cães homozigotos para o defeito têm a parada da diferenciação e então deterioração do segmento externo de bastonetes, com os cones

sendo muito menos afetados. O defeito é detectado ultraestruturalmente tão cedo quanto aos 16 dias após o nascimento, momento no qual o segmento externo de bastonetes adjacente ao epitélio pigmentado da retina deveria se desenvolver. Há essencialmente uma perda difusa de todos os fotorreceptores bastonetes por volta de 12 semanas de idade. Isso é seguido por uma perda dos cones e das células da camada nuclear externa. A retina central é afetada de modo mais precoce e mais gravemente do que a retina periférica. As anormalidades bioquímicas são detectadas cedo, logo na primeira semana de idade. Há uma deficiência grave de atividade da fosfodiesterase, responsável pela hidrólise contínua do monofosfato de guanina cíclico (cGMP) dentro de segmentos externos. Isto resulta em um excesso 10 vezes maior de cGMP, que mostrou ser tóxico aos fotorreceptores *in vitro*, além de inibir também o desenvolvimento dos fotorreceptores. O defeitvo básico é um RNA mensageiro defeituoso no gene codificador da fosfodiesterase específica do segmento externo.

Degeneração dos fotorreceptores

A *degeneração dos fotorreceptores* refere-se a um grupo de doenças igualmente diverso, no qual o desenvolvimento inicial é normal (até onde podemos detectar atualmente), e a degeneração ocorre mais posteriormente na vida. O protótipo para esse grupo é uma degeneração cone-bastonete em cães da raça Poodle Toy e Miniatura (com uma enfermidade praticamente idêntica à vista em cães das raças Cocker Spaniel Americano e Inglês, Labrador Retriever e Cão d'Água Português). Essa doença é classificada como uma degeneração verdadeira, em que a diferenciação dos fotorreceptores parece ser normal até a 6ª e 9ª semanas de idade. Após esse período, e progredindo a uma taxa imprevisível, o segmento externo de fotorreceptores degenera. Os bastonetes são afetados mais cedo e com mais severidade do que os cones. A doença progride a uma taxa imprevisível; os cães afetados podem não apresentar evidência clínica ou oftalmoscópica da doença até três a cinco anos de idade (o que, em cães reprodutores, significa que eles já tenham passado o defeito genético). As lesões macroscópicas e histológicas iniciam centralmente, ao redor do

disco óptico, mas eventualmente (por volta dos seis ou sete anos de idade) a retina inteira é afetada e o cão torna-se cego. A base bioquímica para a degeneração permanece desconhecida.

Uveíte linfocítica canina

A uveíte linfocítica canina tem o padrão histológico mais frequente dos casos de uveíte visto em cães (assim como em gatos e cavalos), uma pan-uveíte linfoplasmocítica que tende a ser mais severa na úvea anterior do que na coroide. Não deveria ser realmente considerada uma doença específica, mas sim um padrão histológico que provavelmente é compartilhado por muitas doenças diferentes. Assim como em outras espécies, a enfermidade pode ser uni ou bilateral e tende a ocorrer na forma de múltiplos episódios interrompidos por períodos de quiescência. A causa permanece uma incógnita e pode ser que existam múltiplos agentes diferentes capazes de induzir essa alteração histológica idêntica. Ao contrário da situação em gatos, ela não causa glaucoma. O principal diagnóstico diferencial é a uveíte facolítica, e, em alguns casos, a distinção histológica é realmente impossível de ser realizada.

Melanocitomas da úvea anterior caninos

Ver a discussão sobre neoplasias da úvea na seção Distúrbios dos Animais Domésticos.

Adenoma das glândulas tarsais

Ver a discussão sobre neoplasias das pálpebras na seção Distúrbios dos Animais Domésticos.

Melanocitomas

Ver a discussão sobre neoplasias das pálpebras na seção Distúrbios dos Animais Domésticos.

Melanocitomas do limbo

Ver a discussão sobre neoplasias da conjuntiva na seção Distúrbios dos Animais

Domésticos.

Distúrbios dos gatos

Ceratite herpética felina

O herpesvírus felino tipo 1 (FHV-1) é uma causa extremamente comum de ceratite aguda a crônica em gatos. A infecção viral das células epiteliais da córnea resulta em tratos superficiais ramificados de necrose intraepitelial, conhecidos como *úlceras dendríticas*. O FHV-1 também pode causar um acúmulo tardio mais grave no estroma profundo de linfócitos e plasmócitos, que parece ser uma síndrome separada das úlceras dendríticas. Em gatos com ceratite profunda do estroma, há concomitante ulceração não dendrítica epitelial regional, necrose do estroma superficial e um intenso acúmulo de linfócitos e plasmócitos que, presume-se, migraram do limbo. O padrão histológico não é específico e o diagnóstico etiológico mais definitivo requer a demonstração de antígenos virais no epitélio lesionado ou nas lesões profundas do estroma. A maioria dos casos de ceratite herpética do estroma é provavelmente o resultado da ativação de uma infecção latente deflagrada por uma doença concomitante ou aplicação tópica de corticosteroide. O diagnóstico etiológico específico pode ser problemático, pois o antígeno viral pode ser difícil de demonstrar em lesões crônicas repletas de anticorpos neutralizantes. Além do mais, muitos gatos são portadores assintomáticos e, assim, a mera demonstração do FHV-1 (por imuno-histoquímica ou reação em cadeia da polimerase [PCR] realizadas em córneas acometidas) não é suficiente para estabelecer sua causa.

Ceratite eosinofílica

A ceratite eosinofílica é uma doença singular que ocorre predominantemente em gatos, mas também tem sido observada ocasionalmente em cavalos. A aparência microscópica é característica: uma lesão granular branca proliferativa, estendendo-se internamente no que parece ser a superfície da córnea a partir do limbo medial ou lateral. Inúmeros casos apresentam lesões semelhantes na conjuntiva adjacente, e, em poucos casos, as lesões são exclusivamente na conjuntiva. Na maioria das vezes,

inicia-se como uma doença unilateral, mas logo os dois olhos estão envolvidos. A lesão histológica é uma infiltração não ulcerativa do estroma superficial por uma mistura de eosinófilos, plasmócitos, mastócitos e macrófagos (Fig. 20-138). A porcentagem de cada tipo celular dentro da lesão varia com a duração da doença e é significativamente influenciada pela terapia; contudo, os eosinófilos estão sempre presentes e são um requerimento para o diagnóstico. A aparência granular da lesão macroscópica é criada pela degranulação dos eosinófilos, que cria um espesso coágulo eosinofílico refrativo ao longo da superfície da lesão (Fig. 20-138). O diagnóstico é normalmente realizado com base no aspecto clínico e na presença de eosinófilos em raspados superficiais da córnea. Mesmo poucos eosinófilos em uma ceratite superficial do estroma com sinais clínicos compatíveis devem ser diagnosticados como ceratite eosinofílica crônica, ainda que a maioria dos leucócitos sejam plasmócitos ou outros leucócitos mononucleares.

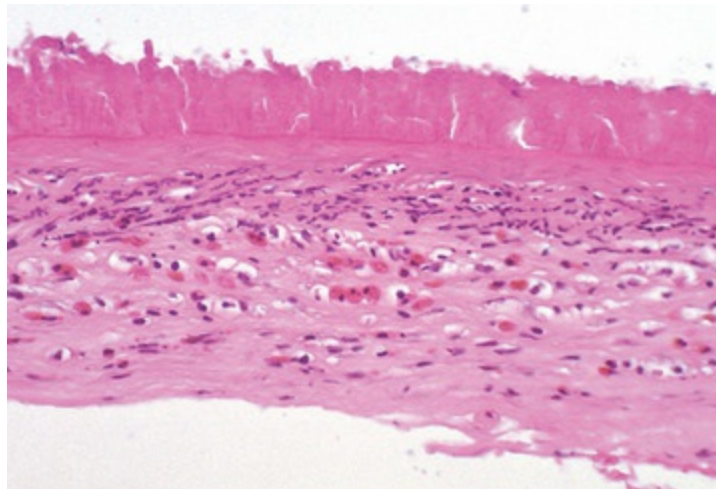



Fig. 20-138 Ceratite eosinofílica felina, córnea (amostra de ceratectomia), gato.
O epitélio da córnea e o estroma superficial foram substituídos por um coágulo de grânulos de eosinófilos. Uma mistura de leucócitos, predominantemente eosinófilos, infiltrou-se no estroma subjacente. As alterações histológicas são altamente variáveis dependendo da fase da doença, mas os eosinófilos sempre estão presentes. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A causa e a patogênese são desconhecidas. Os gatos acometidos não apresentam lesões cutâneas do complexo granuloma eosinofílico ou qualquer outra doença concomitante. Entre 70% e 80% das lesões apresentam o DNA do FHV-1; o problema é que a infecção por herpesvírus ocular é muito comum em gatos, sendo difícil

estabelecer uma ligação definitiva com a causa.

Uveíte associada à peritonite infecciosa felina

O coronavírus da peritonite infecciosa felina (PIF) causa uveíte difusa provavelmente imunomediada. A frequência das lesões oculares é desconhecida, porque os olhos não são examinados regularmente em gatos com a doença. As lesões histológicas no bulbo do olho são sempre bilaterais, semelhantes àquelas vistas em qualquer outro órgão acometido pela doença. Como em qualquer outro lugar, as lesões variam na relativa proporção dos diferentes tipos de leucócitos, quantidade de fibrina e quantidade de necrose. Na maioria dos casos, a doença é primariamente uma uveíte anterior com uma mistura de linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e macrófagos. Principalmente no interior do bulbo do olho, a declaração frequentemente repetida de que a PIF causa inflamação “piogranulomatosa” é grandemente exagerada. O exsudato no interior da câmara anterior é predominantemente neutrofílico, mas na coroide a inflamação é normalmente linfoplasmocítica. A formação de precipitados ceráticos e uma endotelialite neutrofílica da córnea são fortes indicadores de uveíte associada à PIF (Fig. 20-139). Em muitos casos, também estão presentes lesões histológicas típicas nos tecidos moles orbitários adjacentes à esclera e nas meninges do nervo óptico. Não existe outra causa de uveíte em gatos que também esteja rotineiramente envolvida na celulite orbitária. Vasculite necrosante clássica é raramente vista, e, se presente, é mais provável que seja na retina. Sequelas como bloqueio pupilar e glaucoma secundário são raramente vistas, simplesmente porque gatos com lesões oculares da PIF estão geralmente em fases avançadas da doença sistêmica, e não sobrevivem por um tempo suficiente para essas potenciais sequelas se desenvolverem.

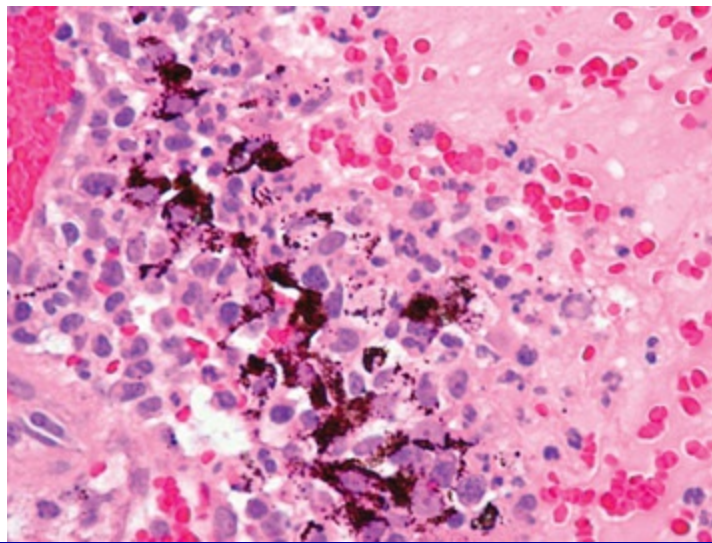



Fig. 20-139 Iridociclite neutrofílica, granulomatosa e linfocítica (destrutiva), peritonite felina infecciosa, corpo ciliar, gato.

Os linfócitos e plasmócitos tendem a ser predominantes no estroma uveal *(à esquerda),* enquanto os neutrófilos, fibrina e macrófagos predominam dentro do humor aquoso adjacente da câmara posterior *(à direita)*. Essas lesões são típicas da peritonite infecciosa felina. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

Uveíte linfonodular idiopática felina

A uveíte linfonodular idiopática felina é, de longe, o padrão histológico mais frequente da uveíte em gatos. É importante como causa dos sinais clínicos da própria uveíte; contudo, é ainda mais importante como uma causa muito comum de glaucomas em gatos. O mecanismo pelo qual a uveíte gera o glaucoma é desconhecido; não é pelo mecanismo usual da sinequia posterior ou formação da membrana pré-iridiana. Na apresentação clínica inicial, a lesão pode ser unilateral, mas, na maioria dos casos, a uveíte eventualmente se torna bilateral.

As lesões microscópicas são essencialmente idênticas às observadas na uveíte recorrente equina: acúmulo perivascular de linfócitos e plasmócitos por meio da úvea anterior, e, com menos regularidade, na coroide e ao redor dos pequenos vasos da retina. A íris tende a ter o maior acúmulo, e aqui os agregados linfoplasmocíticos perivasculares podem se tornar tão grandes a ponto de serem clinicamente visíveis (Fig. 20-140). O grau de espessamento e palidez da íris pode ser suficiente para fazer essa lesão indistinguível macroscopicamente daquela do linfoma (linfossarcoma).

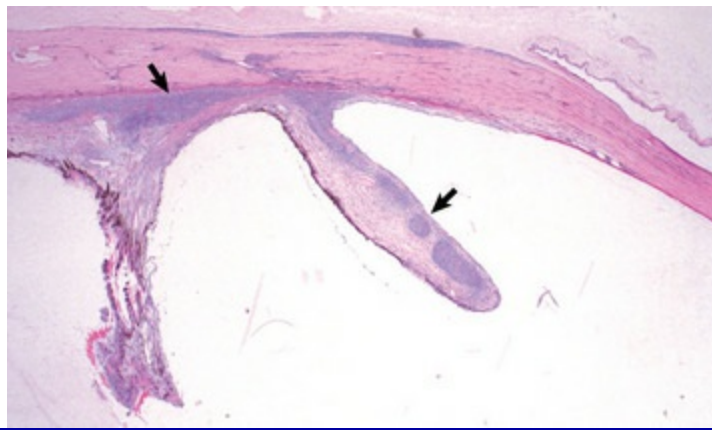



Fig. 20-140 Uveíte idiopática linfonodular, úvea anterior, gato.
A íris e o corpo ciliar apresentam numerosos nódulos linfoplasmocíticos perivasculares coalescentes *(setas)*. Esta lesão é a causa mais comum de glaucoma em gatos (competindo com melanoma difuso da íris para essa distinção), mas o mecanismo pelo qual causa o glaucoma é desconhecido. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. B. Wilcock, Ontario Veterinary College.)

A causa permanece um completo mistério apesar das consideráveis investigações. Acredita-se que a síndrome seja imunomediada, mas a identidade do antígeno ou dos antígenos é desconhecida. Os gatos afetados não têm maior probabilidade de serem soropositivos ou PCR-positivos para os vários agentes infecciosos felinos sistêmicos (vírus da imunodeficiência felina [FIV], PIF, vírus da leucemia etc.) do que a probabilidade de serem gatos saudáveis, mas nenhuma causa crível tem sido demonstrada por investigação imuno-histoquímica ou PCR em bulbos dos olhos afetados. Alguns acreditam fortemente que uma infecção prévia por *Toxoplasma* está, de alguma maneira, envolvida, mas as evidências permanecem inconclusivas.

Melanoma difuso da íris de felinos

Ver a discussão sobre neoplasias da úvea na seção Distúrbios dos Animais Domésticos.

Sarcoma ocular primário de felinos (sarcoma pós-traumático)

Ver a discussão sobre neoplasias da úvea na seção Distúrbios dos Animais Domésticos.

Leituras sugeridas

As Leituras Sugeridas estão disponíveis no site VetConsult em www.elsevier.com.br/vetconsult.

[*] Dr. W.W Carlton, College if Veterinary Medicine, Purdue University, e Dr. J.A. Render, North American Science Associates, contribuíram para a seção sobre o olho e a orelha na terceira edição.

[†] Colaborador da seção sobre a orelha.

[‡] Colaborador da seção sobre o olho.

[*] Esta categorização depende da idade do animal. Em animais jovens, o processo lenticular não fusionado do ramo longo da bigorna é o menor osso do corpo.

[*] Altricial se refere a animais que são indefesos ao nascimento e requerem maior cuidado paterno (*i. e.*, filhotes de cão e de gato). Precoce se refere a animais que são ativos prontamente após o nascimento (*i. e.*, bezerros, cordeiros, cabritos, potros e leitões).

[*] *Otiasma* é um termo proposto para uma otorreia de cheiro nauseabundo, derivado da raiz de duas palavras: *oto* para orelha e *miasma* para odor nauseabundo proveniente de matéria orgânica pútrida.

[*] *Gotch ear* é um termo coloquial com raízes hispânicas cunhado por boiadeiros *cowboys* e definido como um tipo de marca na orelha usada para identificar o gado, resultando em flexão severa da aurícula rostral, medial e ventralmente.

Apêndice

Técnicas Fotográficas em Patologia Veterinária

M. Donald McGavin

Após a publicação da quarta edição deste livro, os editores receberam numerosos cumprimentos pela qualidade das fotografias. A habilidade de obter boas imagens de macroscopia e fotomicrografias deve fazer parte do arsenal do patologista. Embora o espaço seja limitado nesta edição, nós incluímos uma breve visão geral de técnicas ideais para a fotografia de amostras.

Fotografia de macroscopia

Suporte da câmera e iluminação para fotografia

Por muitas décadas, a obtenção da exposição correta era a preocupação principal daqueles que produziam imagens de macroscopia em Patologia. Atualmente, esse problema foi solucionado pelo uso de câmeras com dispositivos automáticos de exposição e particularmente pelo uso de câmeras digitais. Estas possibilitam exposições múltiplas e em escalonamento (*bracketing*) automático de exposições em semi-intervalos, garantindo virtualmente uma ótima exposição. Portanto, o fotógrafo agora pode se preocupar com outros fatores, sendo que a iluminação é o mais importante deles, em particular a angulação da iluminação principal, a posição e a intensidade da luz de preenchimento. A iluminação correta cria sombras sobre a superfície de um órgão, realçando seu formato e sua textura (Figs. 7-48 e 13-49). A pior iluminação possível é a axial, na qual a fonte de luz está montada em posição próxima ao eixo das lentes, como a unidade do *flash* em muitas câmeras compactas. Esse tipo de iluminação não projeta sombras, e portanto não gera resgate da textura ou da modelagem (Figs. 1-40, *A* e 7-46).

A melhor opção para se obter fotografias de macroscopia é ter uma luz principal (a maior fonte de iluminação) e uma luz de preenchimento para iluminar as sombras produzidas pela luz principal (Figs. 1 e 2). A disposição ideal da iluminação baseia-se na utilizada para retratos. O eixo da luz principal é de aproximadamente 60° à

esquerda e acima do eixo das lentes (Fig. 1). As luzes dispostas dessa maneira produzem sombras para baixo e para a direita de maneira similar à posição da sombra do nariz em um retrato. Além disso, parece ser "natural" porque o cérebro humano foi programado durante milhões de anos para interpretar imagens com base na suposição de que há apenas uma fonte de luz, que é proveniente do alto, como a luz do sol. Esses requisitos são obtidos pelo posicionamento das luzes conforme ilustrado na Figura 1. A luz principal (*à esquerda*) está na posição entre 10 e 11 horas (como observado ao longo do eixo óptico das lentes) e mais próxima do objeto que a luz de preenchimento à direita, de modo que a luz proveniente da iluminação média seja mais intensa (Fig. 2). Para um aumento do rendimento da textura da superfície, o ângulo entre os eixos de luz e a lente da câmera pode se aumentado de 60° para 70° a 80° (*i. e.*, "para tocar levemente a superfície"; Fig. 3).

Fig. 1 Estativa: Suporte da unidade de câmera fotográfica e iluminação fotográfica (estúdio). Observe o posicionamento e o ângulo das lâmpadas. O eixo da luz principal à esquerda está a 60° do eixo da lente e na posição de 10 horas; e a lâmpada direita (luz de preenchimento) está a 45° e mais distante da amostra para reduzir sua intensidade. O patologista está usando um cabo de liberação para evitar o estremecimento da câmera (*tremor da câmera*).

(Cortesia de Dr. L. Bowman, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

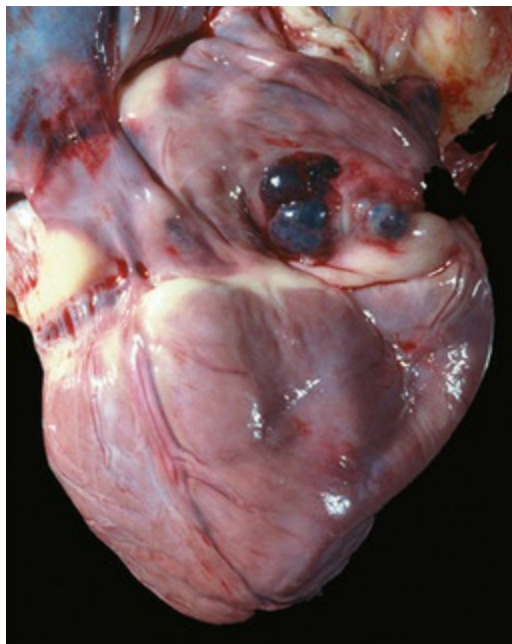



Fig. 2 Método para a iluminação padrão, hemangiossarcoma atrial direito, coração, cão.

Observe que a iluminação padronizada, como ilustrado na Figura 1, resultou em uma aparência tridimensional (arredondada) do coração e do tumor projetando-se a partir da aurícula direita.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Fig. 3 Iluminação de textura, papilas ruminais e *Paramphistomum*, vaca.

A luz principal está na posição de 11 horas e o ângulo entre o eixo da luz principal e o eixo das lentes aumentou para 80° para enfatizar as sombras entre as papilas. A luz de preenchimento é mínima e poderia ter sido um pouco mais intensa para conferir maior detalhamento na profundidade das sombras.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A iluminação proveniente da luz de preenchimento não deve obliterar as sombras produzidas pela luz principal, mas deve iluminar os detalhes de maneira satisfatória na sombra. Na iluminação para o retrato, a luz de preenchimento é montada próxima à câmera (iluminação axial). No entanto, essa disposição não pode ser feita com peças montadas sobre vidro, porque a luz axial é diretamente refletida de volta para a câmera. Portanto, a iluminação de preenchimento deve ser colocada a 45° para a direita e a aproximadamente 1,5× a 3× vezes a distância entre a iluminação principal e o objeto. A posição 1,5× é um bom padrão inicial, embora a melhor maneira de determinar a posição ideal da iluminação de preenchimento para iluminar sombras e ainda reter a textura da superfície seja por tentativa e erro. A distância entre a luz de preenchimento-objeto varia de objeto para objeto, dependendo da cor, altura e profundidade das "montanhas e vales" sobre a superfície das amostras. Devem ser experimentadas diferentes intensidades de iluminação de preenchimento por meio da movimentação das lâmpadas de preenchimento para a direita, avaliando-se imediatamente as imagens na câmera digital e ajustando-se adequadamente a posição da iluminação de preenchimento.

Deve-se observar que a disposição utilizada em muitos laboratórios de necropsia, com lâmpadas nas posições 3 horas e 9 horas, estando ambas em um ângulo de 45° em relação ao eixo das lentes, é um legado dos "primórdios", quando a fotografia de amostras era realizada sobre um suporte de imagem projetado para a fotografia de itens planos, tais como documentos, e o requisito mais importante era a iluminação uniforme. Como os primeiros filmes coloridos apresentavam pequena latitude e podiam registrar apenas um intervalo de contraste menor do que 2:1, demandavam uma iluminação uniforme. A nova disposição das lâmpadas, ilustrada na Figura 1, como a utilizada em uma estativa para fotografia, requer menor ajuste em relação àquela antiga posição no suporte da imagem. A luz principal simplesmente precisa ser movida da posição de 9 horas para a posição de 10 horas e formar um ângulo de 60° em relação ao eixo da lente da câmera, em vez de 45°, e a luz de preenchimento precisa ser movida para a direita conforme descrito.

Se for para a iluminação parecer correta na fotografia, a amostra deve ser colocada em sua posição anatômica no momento da fotografia para garantir que a luz seja proveniente da "parte anatômica superior" da amostra. Isso significa que o formato vertical (retrato) deve ser utilizado para uma vista dorsal ou ventral do corpo (Fig. 11-62) e o formato horizontal (paisagem) é indicado para uma vista lateral (Fig. 9-24). Com câmeras digitais de alta resolução, o padrão de posicionamento horizontal (paisagem) pode ser usado tanto para amostras dispostas em orientação retrato quanto em orientação paisagem, ainda que o enquadramento não possa ser completamente preenchido por uma amostra orientada verticalmente.

Planos de Fundo

Os planos de fundo coloridos são um problema comum; fundos pretos ou cinza-escuros são os que geram menos problemas. Devem-se evitar os planos de fundo coloridos porque eles distorcem a percepção cerebral de cores na amostra; por exemplo, a cor complementar do vermelho (como a cor de carne) é o ciano (um azul-esverdeado). Se um fundo ciano estiver adjacente à amostra, isso faz com que o cérebro interprete as cores rosa e vermelha de modo mais saturado ("mais vermelhas") do que realmente são. Além disso, a luz refletida a partir do fundo pode se dispersar na amostra, provocando um desequilíbrio de cor.

Além da iluminação e do fundo, outros fatores importantes são exposição, foco, profundidade do campo (*i. e.*, profundidade do tecido em foco) e controle do realce especular. Mesmo que uma fotografia esteja ideal, é possível obter uma fotografia com padrões de excelência ainda que seja proveniente de uma amostra mal dissecada e mal apresentada.

Fotografia com *flash*

As modernas câmeras digitais compactas, com determinação automática da exposição, seleção automática da temperatura das cores e unidades embutidas de *flash* podem produzir excelentes fotografias de macroscopia de amostras *in situ* na sala de necropsia, são rápidas e de operação simples. No entanto, seu principal defeito é a falha na *performance* da textura e da definição da superfície, uma consequência inevitável do fato de a unidade de *flash* estar dentro ou sobre o corpo da câmera. Por causa dessa disposição, essas câmeras produzem iluminação axial (junto ao eixo da lente) e, dessa maneira, resultam em um tipo plano de iluminação sem sombras (Fig. 4). A iluminação axial é melhor ao retratar lesões que possuem cores diferentes com relação ao tecido normal, como ocorre nas lesões em formato de diamante de coloração vermelho-púrpura, típicas de erisipela suína (Fig. 17-51, *A*). Os efeitos da iluminação da câmera ligada ou desligada e da iluminação do *flash* direto e indireto são comparados na Figura 4. O foco automático também resulta em fotografias nas quais o ponto de interesse nem sempre está no foco preciso, particularmente quando a profundidade do campo é superficial (p.ex., em fotografias em *close-up*). Portanto, a questão é "existe algum modo de se obter uma fotografia com *flash* no qual a luz propicie maior definição ou textura na superfície da amostra, não tornando o equipamento muito pesado e difícil de usar?" A resposta é "sim" e esse resultado pode ser obtido montando-se a unidade de *flash* sobre um suporte próprio no lado esquerdo da câmera, posicionando-se o eixo de luz da unidade de *flash* embutida na câmera de modo que ela fique acima do eixo da lente (Fig. 5). De maneira ideal, o eixo de luz

principal fica 60° para o lado e acima do eixo da lente, mas essa posição requer uma luz de preenchimento para iluminar as sombras. As câmeras mais avançadas com as SLR (da sigla em inglês *single-lens reflex*) podem utilizar uma unidade externa de *flash* como luz principal e deixar a unidade embutida de *flash* da câmera como luz de preenchimento para iluminar as sombras. Algumas dessas câmeras têm a capacidade de regular a quantidade de luz de preenchimento necessária para iluminar, sem obliterar, as sombras produzidas pela unidade de *flash* principal, mas esse equipamento pode ficar pesado, uma vez que o comprimento do suporte do *flash* precisa ser posicionado de 45° a 60° em relação à unidade de *flash* principal.

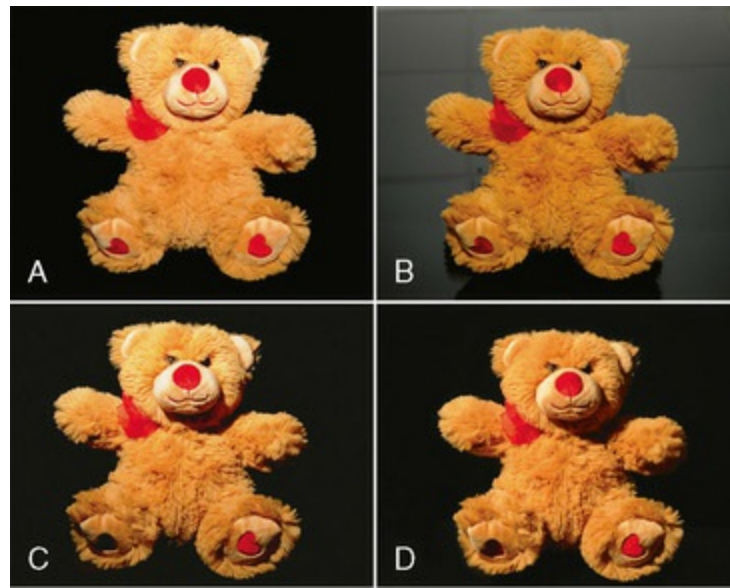



Fig. 4 Iluminação de *flash*.

Comparações dos efeitos da localização da unidade de *flash* sobre a câmera (**A** e **B**) e fora da câmera (**C** e **D**), com luz de *flash* direta (**A** e **C**) contra difusa (**B** e **D**). **A,** Unidade de *flash* montada diretamente sobre a parte superior da câmera (luz axial). Observe a ausência de sombras na maior parte do modelo e a perda de textura no pelo. **B,** Unidade de *flash* montada diretamente sobre a parte superior da câmera, mas com iluminação do tipo difusor de luz indireta (*bounce*). Um "*flash* com difusor de luz indireta", comercialmente disponível, foi acoplado à unidade de *flash*, que foi inclinada verticalmente (90°). O resultado é que há alguma sombra sob o nariz e melhor textura no pelo, consequência da luz difusa da unidade de *flash* e sua posição mais alta. **C,** Unidade de *flash* posicionada manualmente a aproximadamente 76 cm da câmera e na posição de 10 horas em relação ao canto superior esquerdo. Observe a localização das sombras embaixo e lateralmente ao queixo e a boa definição da textura do pelo. **D,** Unidade de *flash* como em **C**, mas equipada com *flash* com difusor de luz indireta, como descrito em **B**. As sombras têm melhor iluminação e, portanto, seus detalhes estão mais visíveis e a definição da textura do pelo está excelente.

(Cortesia de Sr. P.D. Snow, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Fig. 5 Câmera, suporte e unidade de *flash*.

Para simplificar, o cabo sincronizador entre a câmera e o *flash* foi omitido.

(Cortesia de Sr. P.D. Snow, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Se for utilizada somente uma unidade *flash* e nenhuma luz de preenchimento de *flash* (Fig. 6), a alternativa seria mover a unidade de *flash* para o lado e para o alto, mas não distante o suficiente para produzir grandes sombras que estejam fracamente iluminadas (Figs. 7, 8 e 9). A luz proveniente da unidade de *flash* pode ser direta, emitida do teto (que precisa ser branco para evitar tonalidades de cor) ou dispersa por um difusor que gere luz indireta montado sobre a unidade de *flash*. A Figura 4, *B* e *D* mostra os efeitos da utilização de um difusor que gera luz indireta montado sobre a unidade de *flash*. Frequentemente, a difusão da fonte de luz oferece a vantagem de proporcionar maior iluminação às sombras e, portanto, maior detalhamento da sombra (Fig. 4).

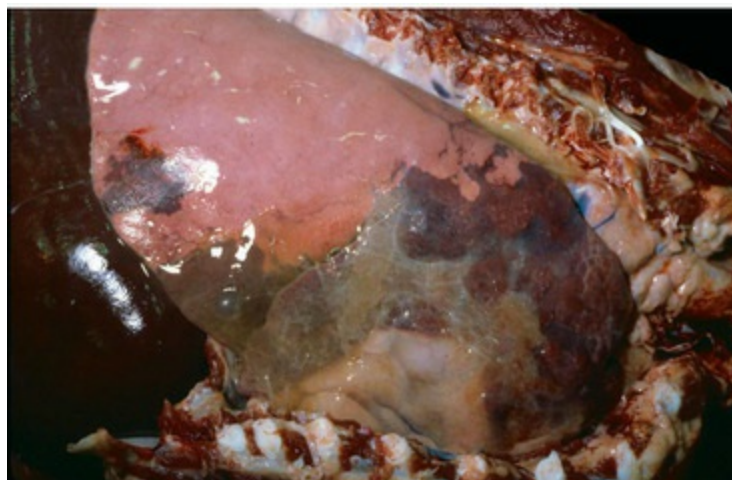



Fig. 6 *Flash* montado diretamente na câmera, pneumonia, pulmão, ovelha.

As diferentes cores das áreas pneumônicas estão bem registradas. No entanto, devido à iluminação "plana" (axial), não é possível detectar áreas de depressão na superfície nem diferenciar entre atelectasia e consolidação vermelha.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Fig. 7 Unidade de *flash* fora da câmera e mantida manualmente acima e aproximadamente a 76 cm para a esquerda em 45° ao eixo da lente, pulmão normal, cavalo.

O pulmão foi parcialmente colapsado, o que ocorreu quando o tórax foi aberto. Observe a textura da superfície do pulmão (lobos pulmonares) e o tecido fibroso na cápsula do baço.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

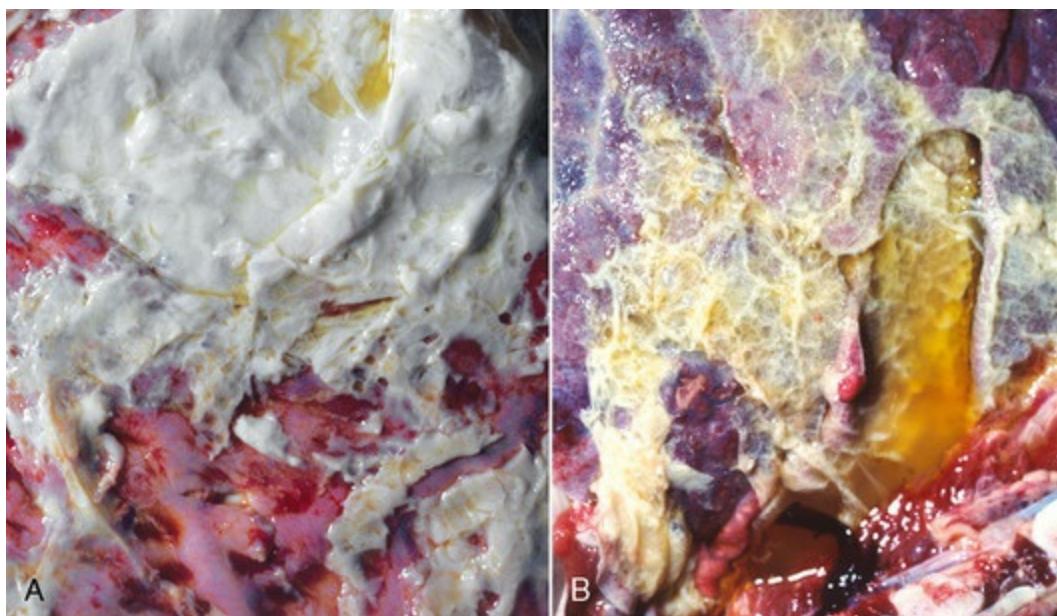



Fig. 8 Exsudato fibrinoso, iluminação de textura.

A, Suporte e luzes da câmera (*i. e*., luz principal do estúdio) como utilizados na Figura 1. **B,** Uso de unidade de *flash* eletrônica. Os eixos das duas luzes principais do estúdio e a unidade de *flash* estavam a aproximadamente 75° do eixo da lente (iluminação de textura). Mesmo com a unidade de *flash* posicionada nessa angulação, ela não retrata a aparência macroscópica da fibrina da mesma maneira que a iluminação de estúdio (ver também Fig. 3-4, *A1* e *A2*).

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Fig. 9 Orientação anatômica e iluminação, abdome, cólon, coccidiose, ovelha.

A amostra está em posição anatômica correta para fotografia, mas a luz provém de baixo. As sombras são produzidas craniodorsalmente e indicam que o *flash* foi posicionado muito baixo e para a esquerda. Esse tipo de iluminação (denominada *luz fantasma*) confere à imagem uma aparência estranha e não natural em alguns casos.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

A seleção de uma unidade de *flash* é um balanço entre peso e saída de luz (número guia = abertura × distância tanto em pés quanto em metros). A saída de luz deve ser adequada para permitir que a câmera seja usada em f-16, mesmo com um objeto escuro a uma distância entre 1,8 a 2,4 metros, que é a recomendada para fotografar os órgãos *in situ* de um animal de grande porte. Essa condição perfaz um cálculo do número guia de aproximadamente 30 em unidades métricas. Muitas unidades de *flash* em ajuste ISO de 100 a 200 alcançam essa condição mesmo se o difusor de luz indireta é utilizado, e ainda assim são relativamente leves.

Se a textura e o formato da amostra tiverem que ser realçados pelo *flash* quando a distância entre o objeto e a lente for maior que alguns centímetros, então será necessário remover a unidade de *flash* do suporte e segurá-lo na mão, ou um assistente deverá segurá-lo acima e para o lado em um ângulo de 30° a 40° em relação ao eixo da lente da câmera (Fig. 4, *C* e *D* e Figs. 7, 8 e 9). A eficácia desse posicionamento e da angulação em revelar a topografia da superfície e ainda proporcionar detalhamento adequado de sombras pode ser imediatamente avaliada no visor de uma câmera digital, e exposições adicionais podem ser testadas com a unidade de *flash* em diferentes posições.

O método mais comum e menos complicado é usar uma única unidade de *flash* montada sobre um suporte com seu eixo de iluminação de aproximadamente 20° a 30° acima e para a esquerda do eixo óptico da câmera (Fig. 5). Essa abordagem também

apresenta a vantagem de evitar o conhecido “olho-vermelho”, que é o reflexo da luz no coroide em humanos, ou o “olho verde” (ou verde-azulado), que é o reflexo da luz no tapete lúcido nos animais. Portanto, as vantagens de uma unidade de *flash* montada sobre um suporte são (1) representação de alguns formatos e texturas para a superfície; (2) redução nos reflexos diretos (realces especulares) provenientes de superfícies úmidas da amostra e do plano de fundo e olho verde; e (3) melhor iluminação com objetos mais escuros, nos quais a presença de alguma textura é essencial. Uma vez que os ajustes da câmera estejam padronizados (ajuste de ISO, abertura [p. ex., f-16 no ajuste de “abertura preferencial”] e exposição em escalonamento), uma câmera com reflexo de lente simples (ou SLR) pode ser usada como uma câmera compacta. O foco deve ser preferencialmente manual, porque o mecanismo automático de foco pode interpretar de modo errôneo, uma vez que não será capaz de identificar qual é a área de interesse da amostra ou se a profundidade do campo (a profundidade da amostra em foco) está adequada.

As exigências para a fotografia de necropsia incluem:

1. Exposição correta
2. Foco correto com profundidade de campo adequada (Fig. 5)
3. Amostra adequadamente dissecada (Fig. 6)
4. Amostra orientada de modo anatomicamente correto (Figs. 2, 6 e 9)
5. Enquadramento adequado de modo que os pontos de referência anatômicos estejam incluídos e possam ser reconhecidos e utilizados para orientação de quem vê a fotografia (Figs. 6 e 9).
6. Luz proveniente do alto que transforma o formato e a textura da superfície (Figs. 2, 3, 7 e 8).
7. Composição interessante e esteticamente agradável, se possível (Figs. 3 e 6)
8. Planos de fundo discretos (evitar mesa de aço inoxidável, grades, piso azulejado, ralos de piso ou placas azuis [Fig. 2]).

Fotomicrografia

A fotomicrografia tornou-se bem mais fácil desde a introdução das câmeras digitais e dos *softwares* que proporcionam equilíbrio de cores, foco e exposição automáticos. Além disso, as revistas biomédicas agora aceitam rotineiramente fotomicrografias coloridas, que são bem menos trabalhosas de se produzir que as fotomicrografias em preto e branco. O ajuste de foco tornou-se mais fácil porque é feito na tela de

computador, o que é melhor do que os métodos de focalização utilizados anteriormente, nos quais o foco era obtido de uma imagem vista pela lente do microscópio ou de um telescópio lateral.

No entanto, ainda há alguns aspectos da microscopia que são essenciais para obter a função ideal do microscópio óptico e, portanto, de uma fotomicrografia ideal (Fig. 10; ver também Fig. 14). Um desses aspectos é a iluminação Koehler, particularmente o posicionamento correto da abertura do diafragma (localizada no condensador). A iluminação Koehler possui dois passos básicos que são dados após o ajuste do foco do microscópio: (1) focalizar a imagem do campo do diafragma no campo de visão do microscópio (mais fácil fazer do que descrever) e (2) ajustar a posição da abertura do diafragma, cujo nível de controle geralmente se encontra no condensador (Fig. 11). A abertura do diafragma controla três características importantes da imagem: (1) resolução, a capacidade de a lente separar pontos adjacentes; (2) contraste, as diferenças entre os tons claros e escuros das cores (escala de cinza); e (3) profundidade do campo, a espessura da amostra em foco. A resolução máxima acontece quando a abertura do diafragma está aberta de modo tal que seu círculo de luz no plano de foco posterior (RFP, do inglês, *rear focal plane*) da objetiva (visível apenas quando a ocular é removida [Fig. 12]) tenha o mesmo diâmetro do círculo de luz da objetiva. Essa disposição é denominada *cone 100%* e é uma expressão dos diâmetros relativos dos círculos iluminados da objetiva e do condensador, como vista no RFP. O fechamento da abertura do diafragma aumenta o contraste (similar a “abaixar” o condensador), mas se a abertura do diafragma estiver muito fechada, ocorre difração e a resolução fica acentuadamente reduzida (Fig. 13). Assim, a opção é um equilíbrio entre resolução e contraste. Existem algumas regras de ouro para a obtenção da resolução máxima. Com amostras delgadas, tais como esfregaços sanguíneos e cortes finos de tecido (3 a 4 μm de espessura), é preciso abrir a abertura do diafragma para 90% a 100% do RFP (*i. e.*, o círculo de iluminação do condensador é visível apenas dentro do círculo do RFP). Para cortes histológicos bem corados, utilizam-se 80% e experimenta-se entre 70% e 90%, dependendo do contraste do corte corado (Fig. 14, ver também Fig. 10). Para amostras de baixo contraste, pode ser necessário fechar ainda mais a abertura do diafragma e arriscar a ocorrência de difração para a amostra ficar visível. Em Patologia, o segredo é obter cortes bem corados, com boa definição de cor e contraste de tons (Figs. 10 e 14). Se a amostra for espessa (7 a 9 μm de espessura) e tiver a imagem em foco, pode ser preciso fechar a abertura do diafragma quase ao ponto de causar difração, particularmente com objetivas de grande aumento, que apresentam a menor profundidade de campo (*i. e.*, profundidade do tecido em foco).

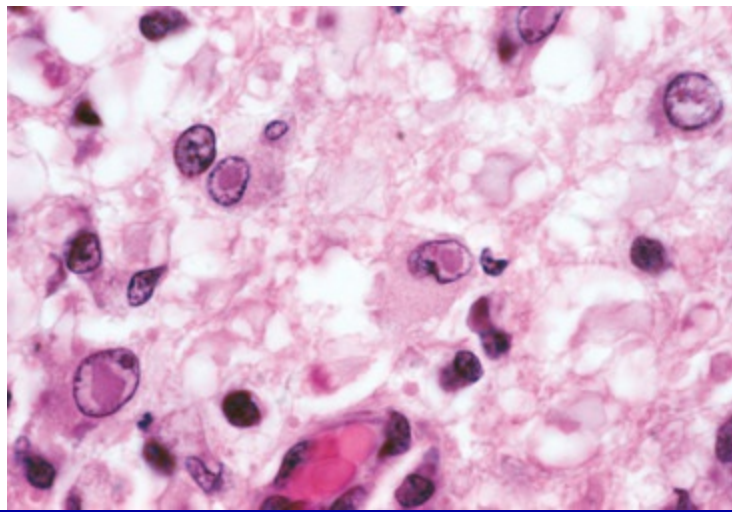



Fig. 10 Resolução e contraste ideais, fotomicrografia (coloração H&E), cérebro, corpúsculos de inclusão, cinomose, cão.

Observe o contraste e resolução excelentes, resultado da utilização de um corte fino (4 μm de espessura) que foi bem corado com H&E, de componentes ópticos de alta qualidade (objetiva apocromática plana de 40× e um condensador acromático-aplanático), de iluminação Koehler e ajuste da abertura do diafragma a 90% do cone. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Fig. 11 Iluminação e Koehler, abertura do diafragma.

A abertura do diafragma é aberta e fechada pela movimentação da alavanca na lateral do condensador.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Fig. 12 Iluminação Koehler, círculo de iluminação, plano de foco posterior (RFP).

A remoção da peça ocular é necessária para permitir a observação do círculo de iluminação do condensador no RFP da objetiva e para selecionar o diâmetro da imagem do condensador (círculo de luz) relativo ao da objetiva. Esses passos podem ser realizados somente depois que a iluminação Koehler tenha sido ajustada corretamente. Para resultados ideais é preciso que os ajustes sejam feitos a cada vez que ocorrer troca de objetiva ou de lâmina.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

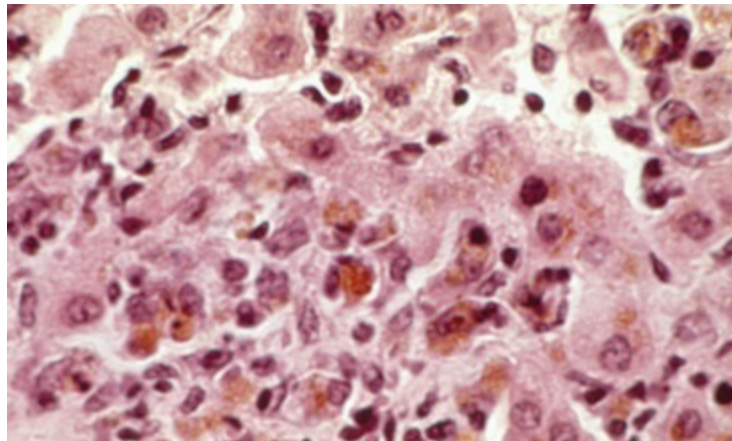



Fig. 13 Difração, objetiva apocromática plana de 40 ×.

A abertura do diafragma foi muito fechada (nesse caso, a 50% do cone), com a consequente perda de resolução. Observe como os glóbulos de hemossiderina não estão claramente definidos e separados. Além disso, a imagem possui uma aparência borrada ou “oleosa”. Em casos extremamente graves, a difração pode produzir contornos duplos dos finos filamentos fibrosos e das membranas celulares. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. P.W. Ladds, James Cook University, Austrália.)

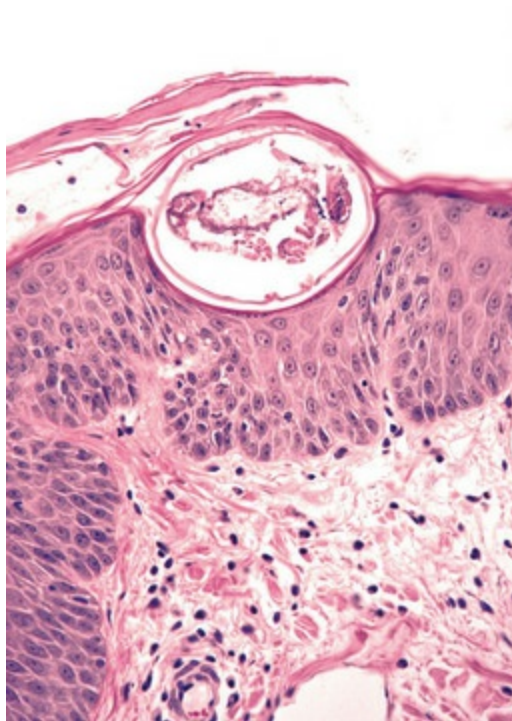



Fig. 14 Fotomicrografia excelente, coloração H&E, pele, sarna sarcóptica, cão.

Este corte está corretamente corado. A hematoxilina (de Harris) corou os núcleos de azul-escuro a preto e foi corretamente diferenciada para remover o excesso de hematoxilina e revelar a cromatina no interior do núcleo. A eosina também foi diferenciada; observe os diferentes tons de vermelho e rosa nos eritrócitos, estrato córneo, derme e cutícula do ácaro *Sarcoptes*. Dessa maneira, o corte apresenta boa coloração e contraste em escala de cinza. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Avaliação das fotomicrografias

O patologista deve saber avaliar as diferentes características de uma fotomicrografia. Essas características incluem o seguinte:

1. **Foco.** A imagem deve estar focalizada em todo o monitor. Se ela estiver fora de foco nas bordas ("recuo"), essa aparência pode ser causada pela correção incorreta do campo plano (ou objetivas planas) ou pelo posicionamento incorreto da abertura do diafragma.
2. **Focalização.** Antes do uso de câmeras digitais e do ajuste do foco em telas de monitores de computador, o ajuste de foco era feito na imagem aérea, que era visualizada em um microscópio ou em um telescópio lateral. Esse método significava que era preciso haver uma correção para a visão do microscopista, e a falha na realização dessa correção poderia resultar em imagens fora de foco. Outro problema era que nas objetivas com uma grande profundidade de campo, como as objetivas 4× e de menor aumento, era particularmente difícil o ajuste do foco em um plano, o que geraria o aspecto de que todo o campo estava em

foco. A tendência era ajustar o foco em uma única célula, que poderia ou não estar em um plano que faria com que as células acima e abaixo desse plano também ficassem em foco. No entanto, o ajuste de foco de imagens na tela do monitor é relativamente confiável e evita esses problemas.

3. **Exposição.** A exposição é avaliada pela visualização do plano de fundo claro do microscópio na impressão ou na imagem digital. Esse plano de fundo deve ser levemente cinza, a menos que haja matizes de cor, o que é indesejável. Entretanto, deve haver uma densidade fraca, que na impressão é discretamente mais escura que a cor branca da página de papel.

4. **Matizes de cor.** O fundo claro do microscópio deve ser branco e não possuir matizes de cor, mais frequentes nos tempos das câmeras de filmes fotográficos, que eram amarelo, laranja ou azul (devido à temperatura incorreta da cor), porque a temperatura de cor da luz não combinava com a do filme. Ocasionalmente, os matizes de cor eram verdes, resultantes de um matiz de cor proveniente da lente (geralmente a iluminação doméstica) ou de uma marca comercial específica de filme. Algumas marcas comerciais de microscópios e filmes antigos eram famosas pela tonalidade verde. Os matizes de cor podem ser facilmente evitados na imagem digital ajustando-se o plano de fundo branco antes de cada exposição. Isto é feito de maneira distinta em diferentes microscópios e câmeras, porém um dos modos mais convenientes é desenhar uma caixa no plano de fundo claro do microscópio e apertar o botão de ajuste do branco.

5. **Iluminação irregular.** A iluminação irregular é um problema de objetivas de pequeno aumento. Frequentemente, para obtenção de uma iluminação uniforme com objetivas de aumento inferior a 4 × , é preciso utilizar condensadores especiais e objetivas altamente corrigidas (Fig. 15). Algumas câmeras de fotomicrografia digital possuem um programa para neutralizar a iluminação irregular, o que é um complemento útil.

6. **Contraste.** Os fatores envolvidos no controle do contraste são: os seguintes:

- Qualidade e coloração da amostra e coloração específica escolhida (p. ex., tricrômico [azul e vermelho] *vs*. van Gieson [amarelo e rosa]).
- Qualidade das objetivas (p. ex., objetivas apocromáticas possuem contraste muito maior que as objetivas acromáticas ou planapocromáticas)
- A iluminação Koehler e o posicionamento da abertura do diafragma controlam a resolução, o contraste e a profundidade do campo (*i. e*., a profundidade da amostra que está em foco). Seu posicionamento correto é particularmente importante com objetiva seca de grande aumento e objetiva de 100× com óleo

de imersão.

- Lamínula, espessura e qualidade da montagem.
- Qualidade da câmera digital.
- Limpeza da superfície da lamínula.
- Aumento da objetiva: as objetivas de menor aumento e as de maior aumento (*i. e.*, seca de grande aumento e de imersão em óleo) apresentam contraste inferior ao das objetivas de 10× e de 25× da mesma correção óptica (p. ex., todas apocromáticas ou todas acromáticas).

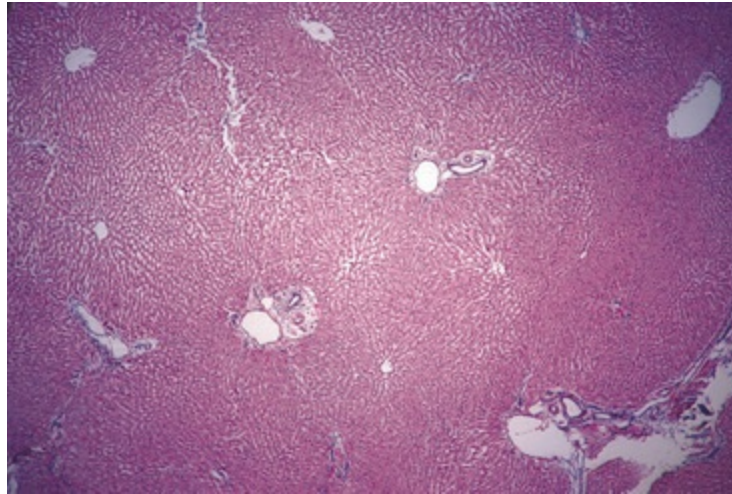



Fig. 15 Iluminação irregular, objetiva de 2,5 × , fígado, cão.

A iluminação irregular geralmente é resultante da falha no ajuste correto da iluminação Koehler ou devido à inadequação de componentes do sistema óptico, particularmente das objetivas de aumento muito pequeno e do condensador. Frequentemente, as objetivas com aumento inferior a 4× precisam de condensadores especiais para obter uma iluminação uniforme. Coloração H&E.

(Cortesia de Dr. M.D. McGavin, College of Veterinary Medicine, University of Tennessee.)

Uma descrição dos procedimentos a serem seguidos para se alcançar resultados ideais e para a "solução" de problemas é abrangente e demorada. Os manuais de instrução dos microscópios às vezes se aplicam a diversos modelos relacionados e não a um modelo específico. Dessa maneira, o arranjo mais conveniente é o operador elaborar uma lista de verificação, a qual se aplica ao procedimento para fotomicrografias com um microscópio e uma câmera digital específicos. As listas de verificação podem ser entediantes, mas elas são cruciais para garantir os passos corretos e a sequência na iluminação Koehler. Infelizmente, a iluminação Koehler não é um processo intuitivo.

Leituras sugeridas

McGavin M.D., Thompson S.W. *Specimen dissection and photography*. Springfield, IL: Charles C

Thomas; 1987.

Esse livro foi escrito antes da era da fotografia digital, mas os princípios gerais de fotografia de macroscopia, a seleção de planos de fundo, a preparação e restauração de cor nas amostras e os métodos de dissecção para se produzir amostras ideais para fotografia ainda se aplicam.

Índice

Números de páginas seguidos por *q* indicam quadros; *f*, figuras; *t*, tabelas.

A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z